

LABORATORIO CHILE S.A. *Res. 1524-19-02-88*

AVENIDA MARATON 1315 - TELEFONO 2258041 - CASILLA 87-D - SANTIAGO - CHILE

DIRECCION TELEGRAFICA: "LABORCHILE"

TELEX 340324 LABCHI CK

8/28

MONOGRAFIA CLINICA Y FARMACOLOGICA (para Información Médica)

DENOMINACION

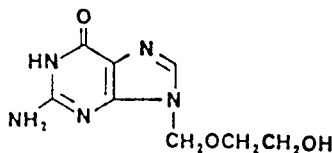
Producto : ACICLOVIR 200 mg comprimidos
ACICLOVIR crema al 5 % (dérmico)
ACICLOVIR ungüento al 3 % (oftálmico)

Nombre común o INN : Aciclovir

Nombre químico : 9(2-Hidroxietoximetil) guanina

Sinónimos : Acycloguanosina
A.C.V.

FORMULAS



$C_8 H_{11} N_5 O_3$

PM. = 225,09

DESCRIPCION-COMPOSICION

Principio activo : Aciclovir es un análogo sintético de un nucleósido purina, derivado de guanina.

Composición : Comprimidos de 200 mg de Aciclovir.
Crema al 5 % de Aciclovir.
Ungto. oftálmico al 3 % de Aciclovir.

Propiedades físicas : Polvo blanco cristalino.
Solubilidad : 1,3 mg/ml (agua).
0,2 mg/ml (alcohol).
La sal sódica es mucho más soluble
(sup. a 100 mg/ml en agua).

CLASIFICACION CLINICA-FARMACOLOGICA : Antiviral.

FARMACOLOGIA

Mecanismo de acción : En cultivos de células que contienen células infectadas con virus herpes simplex, el aciclovir es fosforilado enzimáticamente a acicloguanosina monofosfato, luego a difosfato y finalmente a acicloguanosina trifosfato (aciclo-GTP). Este proceso se produce de 30 a 120 veces más rápidamente en cultivos de células que contienen virus herpes, que en aquellos cultivos no infectados con virus herpes.

LABORATORIO CHILE S.A.

AVENIDA MARATON 1315 - TELEFONO 2258041 - CASILLA 87-D - SANTIAGO - CHILE

DIRECCION TELEGRAFICA: "LABORCHILE"

TELEX 340324 LABCHI CK

Res. 1574

hoja 2.-

FARMACOLOGIA

Mecanismo de acción (continúa) : El aciclo-GPT inhibe la DNA polimerasa, si bien es de 10 a 30 veces más eficaz en inhibir la DNA polimerasa celular. Además de ser un inhibidor competitivo, se incorpora en cierta proporción al DNA, formando un DNA no funcional, con lo que se interrumpe la cadena.

Actividad antiviral : Aciclovir es activo frente a virus herpes simplex tipos I y II, herpes simiae (virus B), virus varicela zoster y virus Epstein-Barr. Para que el medicamento actúe, parece ser necesario, pero no suficiente, un virus timidín-quinasa codificado. Dos cepas mutantes del virus HS-I que fueron resistentes al aciclovir, lo fosforilaron en cantidades mucho más pequeñas de lo que lo hicieron las cepas de origen. Además, la adición de virus timidín-quinasa codificados pudo incrementar la fosforilación del aciclovir así como su actividad antiviral. El virus Vaccinia, sin embargo, induce un virus timidín-quinasa codificado que no fosforila al aciclovir; este virus no es inhibido por el aciclovir. Los adenovirus tipo 5 y diversos virus RNA ensayados no son inhibidos por el aciclovir.

Se ha determinado la potencia relativa del aciclovir y de otros agentes antivirales en cultivos de tejidos, frente a herpes simplex tipo I. El aciclovir fue dos veces más potente que la citarabina, 10 veces más potente que la idoxuridina, 15 veces más potente que la trifluorotimidina y 167 veces más potente que la vidarabina.

Se ha comunicado la potencia antiviral del aciclovir frente a la queratitis herpética del conejo, infecciones latentes por herpes simplex en ratones, infecciones genitales herpéticas en ratones y cobayos, encefalitis herpética en ratones e infecciones herpéticas cutáneas en cobayos. Su eficacia en humanos ha sido comunicada frente a diversos virus herpéticos.

Farmacología clínica : Terapia oral para herpes genital.-

Episodios iniciales.- Aciclovir oral redujo la duración de infección aguda y la curación de la lesión. La duración del dolor y la formación de una nueva lesión disminuyó en algunos pacientes. La prontitud en la iniciación de la terapia o la exposición previa del paciente a HSV puede influir en el grado de beneficio de la terapia.

Episodios recurrentes.- En pacientes con recurrencias frecuentes (6 o más episodios por año), aciclovir oral administrado por 4 a 6 meses impidió o redujo la frecuencia o gravedad de las recurrencias en más del 95 % de los pacientes. En general, no usar en la supresión de enfermedad recurrente en pacientes afectados levemente. Pacientes inmunocomprometidos con HSV recurrente pueden ser tratados con terapia intermitente o supresiva crónica.

Farmacocinética : Absorción vía oral : lenta e incompleta con aparente saturación. No es afectada por los alimentos.

Biodisponibilidad : 15 a 30 % de la dosis.

///.

LABORATORIO CHILE S.A.

AVENIDA MARATON 1315 - TELEFONO 2258041 - CASILLA 87-D - SANTIAGO - CHILE

DIRECCION TELEGRAFICA: "LABORCHILE"

TELEX 340324 LABCHI CK

Res. 1524

10/08

hoja 3.-

ESTUDIO DE NIVELES PLASMATICOS

<u>VIA</u>	<u>MODO DE ADMINIST.</u>	<u>DOSIS</u>	<u>CONC. MAX. (Peak)</u>	<u>T₀ HRS.</u>	<u>CONC. MIN.</u>	<u>T₀</u>
Oral	Dosis cada 4 horas	400 mg	1,2	1,5-2,5	0,62	
IV	Dosis única (infusión) de 1 hr.	5 mg/kg	7,7	1 hr. (término de infusión)	0,93	6 hrs
IV	Dosis cada 8 hrs. (infusión de 1 hr.)	5 mg/kg	9,8	Término de la infusión	0,7	

Distribución : Alcanza tejidos y fluidos corporales, incluidos cerebro, riñón, saliva, pulmones, hígado, músculos, bazo, útero, mucosa vaginal y sus secreciones, líquido cefalorraquídeo y las secreciones vesiculares herpéticas. En el líquido cefalorraquídeo alcanza concentraciones igual al 50 % de las plasmáticas. Atraviesa la placenta.

Volumen distribución aparente : 32,4 - 61,8 L/1,73 m² (adultos).

Clearance : 327 ml/min/1,73 m² (Ccr > 80).

29 ml/min/1,73 m² (Ccr = 0).

Unión a proteína plasmática : 9-33 % (a conc. de 0,41-5,2 mg/ml).

Metabolismo : Oxidación, hidroxilación (parcialmente).

Vida media plasmática : 2,1 a 3,5 hrs (individuos normales).
9,5 hrs (Ccr 15-50 ml/min/1,73 m²)

EXCRECION

<u>VIA</u>	<u>MECANISMO</u>	<u>SIN MODIFIC.</u>	<u>METABOL.</u>	<u>TOTAL EXCR. ORINA</u>	<u>T₀ ELIM. TOTAL</u>
Renal	Filtración glomerular y secreción tubular	30-90 % Mayor parte	8-14 %	~ 100 %	72 hrs.

IV.-

COICO.

LABORATORIO CHILE S. A.

AVENIDA MARATON 1315 - TELEFONO 2258041 - CASILLA 87-D - SANTIAGO - CHILE

DIRECCION TELEGRAFICA: "LABORCHILE"

TELEX 340324 LABCHI CK

Res. 1994

12/28

hoja 4.-

INDICACIONES Y USO CLINICO : Tratamiento de infecciones virales dermatológicas por Herpes Simple (HSV).

Tratamiento de Herpes genital en el episodio inicial. Manejo de episodios recurrentes (en ciertos pacientes).

Profilaxis de infección por Virus Herpes Simple en individuos inmunodeprimidos (receptores de trasplante, o en pacientes de enfermedades malignas), bajo tratamiento de quimioterápicos.

Tratamiento de la eczema herpética causada por HSV.

Profilaxis de infección recurrente por herpes genital, para reducir la severidad y la frecuencia de la enfermedad.

PRECAUCIONES

- Generales : Diagnóstico.- La prueba de infección por HSV se funda en la identificación y aislamiento en cultivo de tejido. Aunque las lesiones cutáneas vesiculares asociadas con HSV son a menudo características, otros agentes etiológicos pueden provocar lesiones similares.

- Herpes genital : Evitar la relación sexual cuando se presenten lesiones visibles, por el riesgo de infección a la pareja. No exceder las dosis recomendadas, la frecuencia o la duración del tratamiento.

La dosis básica debe ajustarse según el clearance de creatinina.

ADVERTENCIAS : Atrofia testicular se ha presentado en ratas, a las que se administró aciclovir intraperitonealmente, en dosis de 320 y 80 mg/kg/día por 1 y 6 meses respectivamente. Después de 30 días de la administración de la dosis, se evidenció alguna recuperación en la producción de espermatozoides.

Uso en embarazo : No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Usar aciclovir durante el embarazo sólo si el beneficio posible justifica el riesgo potencial en el feto.

Uso en lactancia : No se sabe si esta droga se excreta en la leche humana. Se recomienda precaución si se administra a una mujer que amamanta.

Uso en niños : No se ha establecido la seguridad y eficacia de aciclovir oral en los niños.

V.-

En

RUCC

LABORATORIO CHILE S. A.

AVENIDA MARATON 1315 - TELEFONO 2258041 - CASILLA 87-D - SANTIAGO - CHILE

DIRECCION TELEGRAFICA: "LABORCHILE"

TELEX 340324 LABCHI CK

Res. 1524
12/80
hoja 5.-

INTERACCIONES CON OTROS FARMACOS..- Probenecid 1 g, administrado oralmente antes de la administración IV, por una hora, de infusión de 5 mg/kg de aciclovir, aumenta su vida media y el AUC en 18 % y 40 % respectivamente, y disminuye la excreción media de orina de 79 % a 69 %.

Usar con precaución en pacientes que reciben concomitantemente metotrexato intratecal o interferón.

REACCIONES ADVERSAS : La aplicación de formas tópicas y la administración por vía oral, no presentan problemas serios en cuanto a tolerancia o efectos secundarios indeseados por su muy reducida frecuencia y gravedad de ellos.

Sistema Nervioso Central..- Cambios encefalopáticos : Aproximadamente el 1 % de los pacientes a los que se les administra aciclovir IV han manifestado cambios encefalopáticos caracterizados por letargia, pérdida de la sensibilidad, temblores, confusión, alucinaciones, agitación, accesos o coma. Usar con precaución en los pacientes que tengan precedentes de anomalías neurológicas, o en aquellos con graves anomalías renal, hepática o electrolítica, o hipoxia significativa, así como en los que han manifestado reacciones neurológicas previas a drogas citotóxicas.

Gastrointestinales : (vía oral) Náusea, vómitos o diarrea, anorexia (8-9 %).

Cardiovasculares : Palpitaciones. Tromboflebitis (infrecuente).

Músculo esquelético : Artralgia, calambres, dolores en extremidades (raro).

Balance hídrico-electrolítico : Edema (raro).

Endocrino : Disturbios menstruales (infrecuente).

Dermatológico..- Vía oral : Acné, pérdida de pelo (raro)
Vía tópica : ardor local.

Renales : Cuando se administra por vía IV, se puede presentar precipitación de cristales de aciclovir, si se excede el máximo de solubilidad de aciclovir libre (2,5 mg/ml a 37°C en agua), o si la droga se administra por inyección rápida.

Aumentos transitorios en BUN y/o en las concentraciones de creatinina sérica, y disminuciones en el clearance de creatinina se presentan ocasionalmente en pacientes que reciben aciclovir parenteral.

La administración rápida de la droga lleva a una incidencia del 10 % de la disfunción renal, mientras que la infusión de 5 mg/kg (250 mg/m²) por 1 hora, se encuentra asociada a una frecuencia más baja (4,6 %).

El uso concomitante de otros nefrotóxicos, la enfermedad renal preexistente y la deshidratación, hacen más probable un futuro deterioro renal con la administración de aciclovir. En muchos casos, las alteraciones de la función renal fueron transitorias y resueltas espontáneamente o con mejoramiento del balance de agua y electrolitos, al efectuar ajustes en la dosis o discontinuando su administración. No obstante, estos cambios pueden progresar hasta falla renal aguda.

LABORATORIO CHILE S.A.

AVENIDA MARATON 1315 - TELEFONO 2258041 - CASILLA 87-D - SANTIAGO - CHILE

DIRECCION TELEGRAFICA: "LABORCHILE"

TELEX 340324 LABCHI CK

Res 1524

13/2

hoja 6.-

Resistencia : La exposición de HSV aislado a aciclovir in vitro puede inducir la aparición de virus menos sensibles. En pacientes inmunocomprometidos seriamente, el uso prolongado o repetido de aciclovir puede provocar virus resistentes que no respondan totalmente a una terapia continuada de aciclovir.

SOBREDOSIS

- Síntomas : Se puede presentar precipitación de aciclovir en los túbulos renales cuando se excede la solubilidad (2,5 mg/ml) en el líquido intratubular (vía IV).
- Parenteral : Se ha presentado sobredosis con inyecciones rápidas o con dosis inapropiadamente altas y en pacientes cuyo balance de líquido y electrolitos no fue monitoreado adecuadamente. Esto provocó aumentos en el BUN, la creatinina sérica y posterior falla renal.
- Oral : Se han administrado dosis tan altas como 800 mg por 6 veces al día durante 5 días, sin efectos agudos desfavorables. Esto no debiera considerarse como dosis recomendada para pacientes con herpes más severa.

En general, ni la forma oral ni las formas tópicas presentan riesgos de sobredosis.

Tratamiento : Aciclovir es dializable. Una hemodiálisis de 6 horas da como resultado una disminución de 60 % en la concentración plasmática de aciclovir. La diálisis peritoneal aparece como menos eficiente para eliminar el aciclovir de la sangre. En el caso de falla renal aguda y anuria, el paciente se puede someter a la hemodiálisis hasta que se reestablezca la función renal.

VÍAS DE ADMINISTRACION Y POSOLOGIA

- Información general : La medicación debe iniciarse cuanto antes después de aparecidos los síntomas.
- Vía oral (comprimidos) : No exceder las dosis recomendadas.
 - Herpes genital inicial : 200 mg (1 comprimido) cada 4 horas por cinco veces durante el día, por 10 días de tratamiento.
El tratamiento debe iniciarse dentro de los 6 días después de la aparición de las lesiones.
 - Profilaxis de herpes genital recurrente (especialmente en sujetos inmunodeprimidos) :
200 mg (1 comprimido), tres a cinco veces al día por períodos de hasta 6 meses.
 - Tratamiento de episodios recurrentes : 200 mg cada 4 horas por cinco veces durante el día, por 5 días de tratamiento.
El tratamiento debe iniciarse dentro de los 2 días después de la aparición de las lesiones.

LABORATORIO CHILE S. A.

AVENIDA MARATON 1315 - TELEFONO 2258041 - CASILLA 87-D - SANTIAGO - CHILE

DIRECCION TELEGRAFICA: "LABORCHILE"

TELEX 340324 LABCHI CK

Ref. 1524

14/28

hoja 7.-

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y POSOLOGIA (continúa)

- Vía tópica : Crema para uso dérmico y en mucosas.-

Aplicar sobre las lesiones manifiestas o en la etapa previa cada 4 horas (cinco veces en el día).

Puede usarse como terapia coadyuvante al tratamiento sistémico, durante 5 o hasta 10 días.

- Aplicación oftálmica : Ungüento oftálmico.-

Queratitis herpética : Aplicar en el fondo del saco conjuntival inferior cada 4 horas, por cinco veces en el día, hasta 3 días después de la cicatrización.

PRESENTACION : Comprimidos de 200 mg de ACICLOVIR. Estuches por 20 comprimidos.

Crema al 5 % de ACICLOVIR.
Pomos de 15 g.

Ungüento oftálmico al 3 % de ACICLOVIR (estéril)
Pomos de 3,5 g.

BIBLIOGRAFIA

- DRUG INFORMATION 1987 (American Hospital Formulary Service)
- DRUG, Facts and comparisons 1987.
- DRUGS OF TODAY, vol. XVIII, Nº 2, 1982
- PHYSICIAN'S DESK REFERENCE - PDR 1987
- Dictionnaire VIDAL 1986

RSD/
Sept. 28, 1987.-