

**VISTO ESTOS ANTECEDENTES:** la solicitud de D. Octavio Raúl Yáñez Araya, Responsable Técnico y D. Jorge Brenner Hernández, Representante Legal de Mintlab Co. S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT639360, de fecha de 27 de febrero de 2015, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico ACICLOVIR COMPRIMIDOS 200 mg, Registro Sanitario Nº F-9863/11;

**CONSIDERANDO:**

**PRIMERO:** que, mediante la presentación de fecha 27 de febrero de 2015, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-9863/11 del producto farmacéutico ACICLOVIR COMPRIMIDOS 200 mg.

**SEGUNDO:** que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 1275646, emitido por Instituto de Salud Pública con fecha 27 de febrero de 2015; y

**TENIENDO PRESENTE:** lo dispuesto en el artículo 96º del Código Sanitario, del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b) del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1º, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

**R E S O L U C I Ó N**

1.- AUTORIZÁSE el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **ACICLOVIR COMPRIMIDOS 200 mg**, registro sanitario Nº F-9863/11, concedido a Mintlab Co. S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

JEFA (S) SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS  
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

*Guisele Zurich R.*

**Q.F. GUISELA ZURICH RESZCZYNSKI**

**JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS  
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE**

DISTRIBUCIÓN:  
INTERESADO  
UCD



Transcrito Fielmente  
Ministro de Fe

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ACICLOVIR COMPRIMIDOS 200 mg**

**CONFORME A LA ÚLTIMA FÓRMULA APROBADA EN EL REGISTRO****Presentación:**

Cada comprimido contiene: Aciclovir 200 mg.

Excipientes C.S.

Excipientes: Polivinilpirrolidona, Sodio Almidón Glicolato, Estearato de Magnesio.

Celulosa Microcristalina.

Envase con X comprimidos.

**Categoría:**

Antiviral.

**Indicaciones:**

Aciclovir vía oral es considerado como el tratamiento de elección en el manejo del herpes genital en los primeros episodios o en el manejo de episodios recurrentes en algunos pacientes. También se utiliza en el tratamiento agudo de herpes zoster y en el tratamiento de infecciones por *varicela zoster* en pacientes adultos y en niños mayores de dos años.

Se utiliza además en prevención de infecciones por virus Herpes simplex en pacientes inmunocomprometidos, y en pacientes que presenten más de 6 recidivas al año.

**Dosis y Administración**

La dosis, frecuencia de administración y duración del tratamiento dependerá de la enfermedad a tratar:

Infecciones genitales por virus Herpes simplex

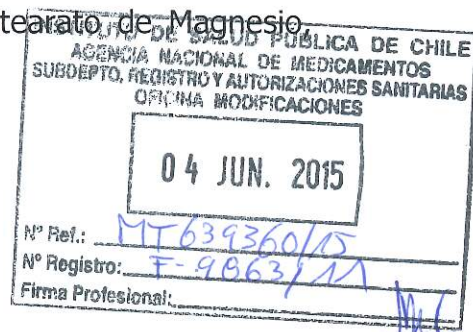
En el caso de una primera infección se recomienda administrar 200 mg 5 veces al día por 5 días ó hasta que se observe mejoría clínica. En el caso de recidiva, el tratamiento se realiza por 5 días.

Prevención de infecciones por Herpes simplex en pacientes inmunodeprimidos

La posología debe ser individualizada por el médico. En general se recomienda administrar 200 mg 2-5 veces al día ó 400 mg 2 veces al día durante todo el período de inmunosupresión o máximo por un año luego del cual se debe hacer una evaluación del paciente.

Prevención de infecciones por virus Herpes simplex en pacientes que sufran más de 6 recidivas al año

Se recomienda administrar 200 mg al día. El tratamiento debe interrumpirse luego de 6 ó 9 meses.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ACICLOVIR COMPRIMIDOS 200 mg**

---

Dosis Pediátrica

La seguridad y eficacia de las formulaciones orales de Aciclovir no ha sido establecida en pacientes pediátricos menores de 2 años.

Para el tratamiento de Herpes genital simplex en el episodio inicial, para pacientes de 12 años o más, se debe administrar 1000 a 1200 mg / día en 3 a 5 dosis divididas durante 7 a 10 días. Para el caso de recurrencias, se recomienda la administración de 1000 a 1200 mg / día en 3 tomas durante 3 a 5 días. Para el caso de terapias supresoras, en pacientes de 12 años o más, se recomienda administrar 800 a 1200 mg / día 2 veces al día hasta por 12 meses.

En el tratamiento de herpes simplex genital para pacientes que presentan infección por VIH, con un peso menor a 45 kg, se recomienda administrar 20 mg / kg, con un máximo de 400 mg / dosis, 3 veces al día durante 5 a 14 días. Para el caso de adolescentes, se administran 400 mg por vía oral dos veces al día durante 5 a 14 días.

Para el tratamiento de herpes labial en pacientes con infección por VIH (con gingivoestomatitis leve sintomática), se recomienda la administración de 20 mg / kg, con un máximo de 400 mg / dosis, 3 veces al día durante 5 a 10 días.

Para el tratamiento de Varicela en pacientes con infección por VIH, se debe administrar 20 mg / kg, con un máximo de 800 mg, 4 veces al día durante 7 a 10 días o hasta que no aparezcan nuevas lesiones durante 48 horas.

Para el tratamiento de la Varicela, en pacientes con 2 años de edad o mayores, se administran 20 mg / kg, 4 veces al día durante 5 días. En pacientes con más de 40 kg, se recomienda administrar 800 mg, 4 veces al día durante 5 días.

Dosis Insuficiencia Renal.

En pacientes que presentan CrCl mayor de 25 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y un régimen de dosis de 800 mg cada 4 horas, 5 veces al día, no requiere ajuste de dosis.

En pacientes que presentan CrCl entre 10 a 25 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y un régimen de dosis de 800 mg cada 4 horas, 5 veces al día, se debe reducir la dosis a 800 mg cada 8 horas.

En pacientes que presentan CrCl menor a 10 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y un régimen de dosis de 800 mg cada 4 horas, 5 veces al día, se debe reducir la dosis a 800 mg cada 12 horas.

En pacientes que presentan CrCl mayor de 10 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y un régimen de dosis de 400 mg cada 12 horas, no requiere ajuste de dosis.

En pacientes que presentan CrCl de 10 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> o menor y un régimen de dosis de 400 mg cada 12 horas, se debe reducir la dosis a 200 mg cada 12 horas.

En pacientes que presentan CrCl mayor de 10 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y un régimen de dosis de 200 mg cada 4 horas, 5 veces al día, no requiere ajuste de dosis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ACICLOVIR COMPRIMIDOS 200 mg**

En pacientes que presentan CrCl de 10 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> o menor y un régimen de dosis de 200 mg cada 4 horas, 5 veces al día, se debe reducir la dosis a 200 mg cada 12 horas.

En pacientes que presentan CrCl menor de 10 ml/min, infección por VIH y enfermedad renal, se recomienda administrar 200 mg cada 12 horas.

**Farmacología Clínica**

En general, Aciclovir actúa interrumpiendo la replicación viral.

Para ser activo, el Aciclovir debe ser metabolizado a Aciclovir trifosfato. Esta fosforilación se realiza en las células infectadas donde el virus está en fase de multiplicación. El metabolito Aciclovir trifosfato, inhibe selectivamente la enzima DNA polimerasa viral y por consecuencia, interrumpe la replicación viral. Por esta razón la acción del Aciclovir no interfiere con el metabolismo de las células humanas.

En células infectadas por herpes virus, la enzima viral timidina kinasa metaboliza el Aciclovir en Aciclovir monofosfato que luego será metabolizado a los compuestos di y trifosfato por enzimas kinasas de la célula huésped.

En células infectadas por virus que no codifican para la enzima timidina kinasa, como por ejemplo, el virus Epstein-Barr o citomegalovirus, el Aciclovir es metabolizado a Aciclovir trifosfato por otros mecanismos que aún no han sido dilucidados.

**Farmacocinética**Absorción

La absorción en el tracto gastrointestinal es incompleta y variable. Se absorbe aproximadamente entre un 15 - 30 % de la dosis y algunos estudios sugieren que la absorción gastrointestinal de Aciclovir sería saturable y no se ve afectada por la ingesta de alimentos.

La concentración plasmática máxima se alcanza entre 1,5 - 2,5 horas después de una administración oral. En pacientes inmunocomprometidos, la concentración promedio en estado estacionario es de 0,49 - 0,56 µg/mL y 0,29 - 0,31 µg/mL para una dosis administrada por vía oral de 200 mg cada 4 horas.

En pacientes infectados con varicela Zoster, también se observan niveles de absorción mínimos, siendo la concentración plasmática de Aciclovir de 0,28 µg/mL para los pacientes con función renal normal y de 0,78 µg/mL para los pacientes con deterioro de la función renal.

Distribución

Aciclovir se distribuye ampliamente a todos los tejidos y fluidos del organismo incluyendo cerebro, saliva, riñón, útero, mucosa vaginal, etc. Incluso se ha observado que durante una terapia oral crónica, en el semen se alcanzan

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ACICLOVIR COMPRIMIDOS 200 mg**

concentraciones entre 1,4 a 4 veces mayores que las alcanzadas en el plasma. Un 9-33% se une a proteínas plasmáticas.

El volumen de distribución aparente es de 32,4 - 61,8 L/1,73 m<sup>2</sup> en adultos y entre 51,2 - 53,6 L/1,73 m<sup>2</sup> en niños de 7 - 12 años.

Aciclovir atraviesa la placenta y existen indicios que se distribuiría por transporte activo a la leche materna alcanzando concentraciones mayores que las del plasma materno.

Eliminación

La concentración plasmática de Aciclovir declina según un modelo farmacocinético bifásico presentando una vida media ( $T_{1/2}$ ) promedio de la fase inicial de 0,34 horas y de la fase terminal de 2,1 - 3,5 horas. Frente a una alteración en la función renal ambos parámetros se prolongan pudiendo llegar a 5,4 - 5,7 horas en pacientes dializados.

Se elimina por vía renal, por filtración glomerular y secreción tubular, mayoritariamente en forma inalterada y en bajo porcentaje como los metabolitos 9-carboxi-metoximetilguanina (8-14%) y 8-hidroxi-9-(2-hidroxietoximetil) guanina (0,2 %).

**Información para su prescripción**

Precauciones y Advertencias

Durante el tratamiento de pacientes inmunocomprometidos es necesario considerar la posibilidad de desarrollo de virus mutantes que presenten una menor susceptibilidad frente a Aciclovir. Debido a esto es necesario informar a los pacientes para que eviten una potencial transmisión del virus mientras existan lesiones activas durante la administración de la droga.

Es necesario ajustar tanto la dosificación como la frecuencia de administración en pacientes con alteración de la función renal o que estén siendo sometidos a diálisis, para evitar la acumulación de la droga, disminuir el riesgo de toxicidad y mantener las concentraciones plasmáticas de Aciclovir dentro de niveles adecuados.

Debe administrarse con precaución en pacientes con alguna enfermedad renal preexistente, deshidratación o que estén recibiendo otras drogas nefrotóxicas, ya que se aumenta el riesgo de sufrir daño renal inducido por Aciclovir. En general, debe ser usado con precaución en pacientes que presenten anormalidades neurológicas, daño renal o hepático severo, anormalidad de electrolitos o hipoxia sustancial.

A pesar de la mínima absorción cutánea del Aciclovir, no se recomienda que se exceda el uso de la dosis recomendada, en frecuencia, aplicación y duración del tratamiento.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ACICLOVIR COMPRIMIDOS 200 mg**

---

Contraindicaciones

La administración de Aciclovir se encuentra contraindicada en pacientes que presenten hipersensibilidad a la droga o intolerancia a alguno de los componentes de la formulación.

Interacciones con otros medicamentos.

Zidovudina.

Aciclovir se usa en forma concomitante con Zidovudina en el tratamiento de infecciones por el virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV), y no hay evidencias de aumento de toxicidad. En pacientes con Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida (SIDA), se ha evidenciado la aparición de neurotoxicidad al administrar en forma concomitante ambas drogas.

Probenecid.

La administración concomitante de Aciclovir y Probenecid trae como consecuencia un aumento de la vida media plasmática, del área bajo la curva y del clearance renal de Aciclovir. Esta interacción puede deberse a una inhibición competitiva de la secreción renal de Aciclovir con Probenecid.

Agentes Antifúngicos.

La administración concomitante con Anfotericina B potencia el efecto antiviral del Aciclovir sobre virus pseudorabies. Al administrar Aciclovir junto a Ketoconazol se evidencia una actividad antiviral sinérgica y dosis dependiente contra herpes simplex tipo 1 y 2.

Uso en pediatría

No se ha establecido seguridad ni eficiencia en la administración de Aciclovir en niños menores de 2 años.

Uso en embarazo y lactancia

Aciclovir atraviesa la placenta humana, sin embargo no hay información de estudios controlados en relación a la administración de esta droga en mujeres embarazadas por lo que debiera ser usada sólo cuando los potenciales beneficios justifiquen la posibilidad de riesgo fetal. Debe considerarse que esta droga potencialmente puede causar daño cromosómico al administrarse en altas dosis. Sin embargo algunos estudios recomiendan el uso de Aciclovir en mujeres embarazadas que presenten infecciones por el virus varicella-zoster asociado con enfermedad cutánea extensiva, fiebre alta o síntomas sistémicos.

Existe poca información en relación a la distribución de Aciclovir en la leche materna. Algunos estudio indican que en ésta se alcanzan concentraciones de droga mayores que en el plasma materno, pudiendo ser absorbido por los

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ACICLOVIR COMPRIMIDOS 200 mg**

lactantes. Debido a las potenciales reacciones adversas que puede causar el Aciclovir en los lactantes, se debe decidir entre discontinuar la lactancia o la administración de la droga considerando la importancia de la droga para la madre.

**Reacciones Adversas**Generales

En general la administración de Aciclovir causa reacciones adversas mínimas.

Renal

Luego de la administración oral de Aciclovir se ha observado un aumento en las concentraciones de creatinina plasmáticas. El riesgo de efectos renales severos, frente a la administración de altas dosis de Aciclovir, depende mayoritariamente del estado de hidratación del paciente, de la eliminación de orina y de la administración concomitante de otras drogas nefrotóxicas.

Sistema Nervioso

El efecto adverso más común es el dolor de cabeza, que se presenta en aproximadamente el 2 % de los pacientes sometidos a administración crónica. Además, se pueden presentar mareos, alucinaciones y fiebre.

Si la administración es por un período de tiempo corto, la frecuencia de aparición disminuye.

En adultos mayores se observa con frecuencia la aparición de confusión, somnolencia y parestesia.

Gastrointestinal

Durante la administración crónica los efectos más comunes son náuseas y vómitos, presentándose con una frecuencia de un 5 % y 2 % respectivamente. Además, se puede presentar diarrea.

Durante la administración por corto tiempo, la frecuencia de aparición de estos efectos adversos disminuye considerablemente.

Otros

Ocasionalmente durante algunas terapias se pueden presentar signos de hipersensibilidad a la droga, rash, prurito o urticaria.

Además, se pueden presentar efectos hematológicos como anemia, leucopenia, trombocitopenia, entre otras.

Carcinogénesis

Estudios han demostrado que la incidencia de aparición a largo plazo de tumores en ratas y ratones no se relaciona con la administración de Aciclovir.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ACICLOVIR COMPRIMIDOS 200 mg**

---

**Mutagénesis**

Al administrar dosis 25 veces mayores a las normales a cultivos celulares in vitro de células de linfoma de ratas y linfocitos humanos se ha producido daño cromosómico y cambios mutagénicos. En ensayos con dosis letales en ratones no se ha evidenciado actividad mutagénica.

**Fertilidad**

En relación a la reproducción, se han realizado estudios administrando dosis de Aciclovir oral de 450 mg/Kg/día a ratones y de 25 mg/Kg/día a ratas y no se ha evidenciado alteración en la fertilidad.

**Información Toxicológica****Información general**

En algunos pacientes se ha administrado dosis de 4,8 g diarios por 5 días sin evidenciar reacciones tóxicas.

Al alcanzar concentraciones renales mayores de 2,5 mg/mL, los cristales de Aciclovir precipitan en el túbulo renal provocando alteraciones renales, daño renal y anuria. Si durante una terapia se evidencia daño renal agudo y anuria, se debe ajustar la dosis de Aciclovir y realizar una hemodiálisis hasta restablecer la función renal normal.

**Bibliografía**

AHFS DRUGS INFORMATION, Published by American Society of Hospital Pharmacists, American Society of Hospital Pharmacists Inc., USA, 1996.

THE MERCK INDEX, Susan Budavari, Ed., 12 ed., Merck & Co. Inc., New Jersey, USA, 1996.

Martindale. "The Complete Drug Reference". Published by Pharmaceutical Press, 36th Edition, 2009.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL