

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
VIRONIDA			
Fecha: Julio/94	Página: 1	Producto N° MF255	Versión : 1

MONOGRAFIA CLINICA FARMACOLOGICA

1.- Denominación:

Nombre : **VIRONIDA**

Principio Activo : • Aciclovir

Formas Farmacéuticas : • Comprimidos
• Crema dérmica
• Ungüento Oftálmico
• Suspensión Oral

INFORMACION RELEVANTE
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO.

2.- Presentación:

- **Vironida 200 mg comprimidos. Estuche por 25 comprimidos.**

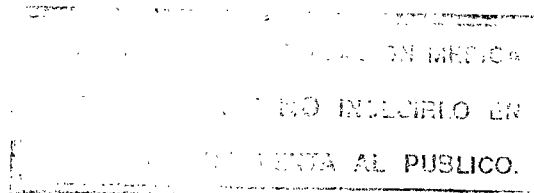
Cada comprimido contiene:

Aciclovir 200 mg
Excipientes c.s.

- **Vironida 400 mg comprimidos. Estuche por 30 comprimidos.**

Cada comprimido contiene:

Aciclovir 400 mg
Excipientes c.s.



LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
VIRONIDA			
Fecha: Julio/94	Página: 2	Producto N° MF255	Versión : 1

- Vironida 5% Crema dérmica. Estuche por 1 pomo de 5 g.
Estuche por 1 pomo de 15 g.

Cada gramo de crema contiene:

Aciclovir 0,05 g
Vehículo c.s.

- Vironida 3% Ungüento oftálmico. Estuche por 1 pomo de 3,5 g.

Cada gramo de ungüento contiene:

Aciclovir 0,03 g
Vehículo c.s.

- Vironida Suspensión. Estuche por 1 frasco.

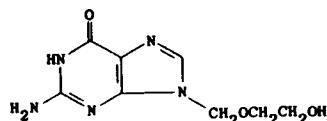
Cada 5 ml de suspensión contiene:

Aciclovir 200 mg
Vehículo c.s.

3.- Fórmulas:

Aciclovir:

Fórmula Estructural :



LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
VIRONIDA			
Fecha: Julio/94	Página: 3	Producto N° MF255	Versión : 1

Fórmula Global : $C_8 H_{11} N_5 O_3$

P.M. : 225,21

4.- **Categoría** : Antiviral.

5.- **Indicaciones:**

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 transplantes, pacientes con enfermedades malignas), bajo tratamiento con quimioterápicos.

Tratamiento de eczema herpética causada por HSV.

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

6.- **Posología:**

Información general:

La medicación debe iniciarse cuanto antes después de aparecidos los síntomas.

LABORATORIO CHILE S.A.
SANTIAGO - CHILE

GERENCIA INVESTIGACION
Y CONTROL DE CALIDAD

DEPARTAMENTO DESARROLLO

VIRONIDA

Fecha: Julio/94

Página: 4

Producto N° MF255

Versión : 1

Vía Oral:

No exceder las dosis recomendadas.

Herpes Genital Inicial

Dosis oral de 200 mg (comprimidos o suspensión) cada 4 horas cinco veces durante el día, por 7 a 10 días de tratamiento. El tratamiento debe iniciarse dentro de los 6 días después de la aparición de las lesiones.

Herpes rectal inicial (Proctitis):

Dosis oral de 400 mg (comprimidos o suspensión) cinco veces por día durante 10 días.

Profilaxis crónica de episodios recurrentes:

Dosis de 200 mg, dos a cinco veces diarias ó 400 mg, dos veces al día.

Tratamiento intermitente de episodios recurrentes:

Es recomendado en adultos 200 mg cada cuatro horas por cinco veces durante el día, cinco días o, alternativamente, 800 mg dos veces diarias (iniciándose el tratamiento dentro de dos días desde el comienzo de las lesiones)

Herpes zoster agudo en adultos, no inmuno comprometidos:

Dosis de 800 mg cada cuatro horas por cinco veces diarias (4 g diarios) por 7 a 10 días. El tratamiento debe iniciarse dentro de las 48 horas del comienzo del rash.

Este producto no está autorizado en Chile y, por lo tanto, no debe ser incluido en el listado de venta al público.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
VIRONIDA			
Fecha: Julio/94	Página: 5	Producto N° MF255	Versión : 1

Vía tópica: Crema para uso dérmico y en mucosas.

Aplicar sobre las lesiones manifiestas o en la etapa previa cada 4 horas (cinco veces al 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, cinco veces en el día, hasta 3 días después de la cicatrización.

7.- Farmacología:

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.

El aciclo-GTP inhibe 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.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE
NO INCLUIRLO EN
VENTA AL PUBLICO.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
VIRONIDA			
Fecha: Julio/94	Página: 6	Producto Nº MF255	Versión : 1

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 timidin-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 timidin-quinasa codificados pudo incrementar la fosforilación del Aciclovir así como su actividad antiviral.

El virus Vaccinia, sin embargo, induce un virus timidin-quinasa codificado que no fosforila al Aciclovir; este virus no es inhibido por 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 estudiada frente a diversos virus herpéticos.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
VIRONIDA			
Fecha: Julio/94	Página: 7	Producto N° MF255	Versión : 1

Farmacología Clínica:

Terapia oral para herpes genital:

Episodios Iniciales: Aciclovir oral redujo la duración de infección aguda.

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.

8.- 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. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
VIRONIDA			
Fecha: Julio/94	Página: 8	Producto N° MF255	Versión : 1

ESTUDIO DE NIVELES PLASMATICOS

Via	Modo de Administración	Dosis	Conc. Máx. (Peak)	Tpo.Hrs	Concen. Mínima	Tpo. Hrs
Oral	Dosis cada 4 horas	400 mg	1,2	1,5 - 2,5	0,62	
I.V.	Dosis única (Infusión de 1 hr.)	5 mg/Kg	7,7	1 hora (término de infusión)	0,93	6
I.V.	Dosis cada 8 horas (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 de distribución aparente:

32,4 - 61,8 L/1,73 metros cuadrados (adultos).

Clearance:

327 ml/min/1,73 metros cuadrados (Ccr > 80).

29 ml/min/1,73 metros cuadrados (Ccr = 0).

NO DEBE SER UTILIZADO
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN
LISTA DE VENTA AL PUBLICO.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
VIRONIDA			
Fecha: Julio/94	Página: 9	Producto N° MF255	Versión : 1

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 metros cuadrados).

Excreción:

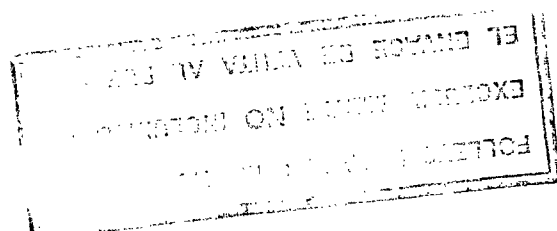
Vía	Mecanismo	Sin modifi- cación	Metabol.	Total Excreción Orina	Tpo. Elim. Total
Renal	Filtración glomerular y secreción tubular.	30 - 90% Mayor parte	8 - 14%	≈ 100%	72 horas

9.- **Información para su prescripción:**

Precauciones:

Generales : Diagnóstico.-

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



LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
VIRONIDA			
Fecha: Julio/94	Página: 10	Producto N° MF255	Versión : 1

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 del 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.

Interacciones con otros fármacos:

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% y 69%.

VIRONIDA

Fecha: Julio/94

Página: 11

Producto N° MF255

Versión : 1

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

10.- 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:

Gastrointestinales:

(Vía oral) Náuseas, vómitos o diarrea, anorexia (8 - 9%)

Cardiovasculares:

Palpitaciones, Tromboflebitis (infrecuente).

Músculo esquelético:

Artralgia, calambres, dolores en extremidades (raramente).

Balance hídrico-electrolítico: Edema (raramente).

Endocrino: Disturbios menstruales (infrecuente).

Dermatológico:

Vía Oral: Acné, pérdida de cabello (raramente)

Vía Tópica: Ardor local

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
VIRONIDA			
Fecha: Julio/94	Página: 12	Producto N° MF255	Versión : 1

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 a una terapia continuada de Aciclovir.

11.- Información Toxicológica:

Sobredosis:

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 severo.

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 restablezca la función renal.

NO INCLUIR EN LA INFORMACION AL
CONSUMIDOR. NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
VIRONIDA			
Fecha: Julio/94	Página: 13	Producto N° MF255	Versión : 1

12.- Bibliografía:

- DRUG INFORMATION 1990 (American Hospital Formulary Service)
- DRUG, Facts and comparisons 1987.
- DRUG OF TODAY, Vol. XVIII, N° 2, 1982.
- PHYSICIAN'S DESK REFERENCE -PDR ,1987.
- DICTIONNAIRE VIDAL 1990.
- THE MERCK INDEX. Tenth Edition .

CPL/AMG/mob

FOLIO DE INVESTIGACION MEDICA DATE: _____ NO INCLUIDO EN EL LISTADO DE VENTA AL PUBLICO.
