



PMN/TTA/AMM/HNH/mmr
B11/Ref.: 20328/02

15.09.2003*007361

SANTIAGO,

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: La presentación de Mintlab Co. S.A., por la que solicita registro sanitario del producto farmacéutico **ACICLOVIR COMPRIMIDOS 400 mg**, para los efectos de su fabricación y venta en el país; el que será fabricado por Mintlab Co. S.A. y/o Laboratorios Saval S.A., de acuerdo a convenio de fabricación suscrito entre las partes; el acuerdo de la Vigésima Sesión de Evaluación de Productos Farmacéuticos Similares, de fecha 5 de Agosto del 2003 el Informe Técnico respectivo; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones de los artículos 94° y 102° del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos, aprobado por el decreto supremo 1876 de 1995, del Ministerio de Salud y los artículos 37° letra b) y 39° letra b) del decreto ley N° 2763 de 1979, dicto la siguiente:

R E S O L U C I O N

1 - INSCRIBASE en el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos bajo el N° **F-13105/03**, el producto farmacéutico **ACICLOVIR COMPRIMIDOS 400 mg**, a nombre de Mintlab Co. S.A., para los efectos de su fabricación y venta en el país, en las condiciones que se indican:

a) Este producto será fabricado como producto terminado por el Laboratorio de Producción de propiedad de Mintlab Co. S.A. y/o Laboratorios Saval S.A., ubicados en Nueva Andrés Bello N° 1940-1960, Independencia, Santiago y Panamericana Norte N° 4600, Renca, Santiago, respectivamente, por cuenta de Mintlab Co. S.A., quien efectuará la distribución y venta, como propietario del registro sanitario.

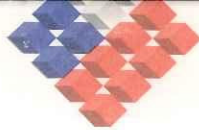
b) La fórmula aprobada corresponde a la siguiente composición y en la forma que se señala:

Cada comprimido contiene:

Aciclovir	400,00 mg + 5% exceso
Polividona	10,00 mg
Croscarmelosa Sódica	30,00 mg
Lauril Sulfato de Sodio	20,00 mg
Dióxido Silícico Coloidal	6,00 mg
Estearato de Magnesio	6,00 mg
Celulosa microcristalina c.s.p.	600,00 mg

c) Período de eficacia: 24 meses, almacenado a no más de 25°C

d) Presentación: Estuche de cartulina impreso, que contiene 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 ó 100 comprimidos en blister de PVC transparente y aluminio impreso.



GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA

Muestra médica: Estuche de cartulina impreso, que contiene 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 ó 40 comprimidos en blister de PVC transparente y aluminio impreso.

Envase clínico: Caja de cartón impresa, que contiene 25, 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500 ó 1000 comprimidos en blister de PVC transparente y aluminio impreso.

Los envases clínicos están destinados al uso exclusivo de los Establecimientos Asistenciales y deberán llevar en forma destacada la leyenda "ENVASE CLINICO SOLO PARA ESTABLECIMIENTOS ASISTENCIALES".

e) Condición de venta: "BAJO RECETA MEDICA EN ESTABLECIMIENTOS TIPO A".

2 - Los rótulos de los envases, folleto de información al profesional y folleto de información al paciente aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en el anexo timbrado de la presente Resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento, sin perjuicio de respetar lo dispuesto en el Art. 49° del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos.

3 - La indicación aprobada para este producto es: "Tratamiento y profilaxis de infecciones iniciales y recidivantes de virus herpes simplex en labios, piel y zona genital e infecciones por herpes zoster".

4.- Las especificaciones de calidad del producto terminado deberán conformar al anexo timbrado adjunto y cualquier modificación deberá comunicarse oportunamente a este Instituto.

5.- Mintlab Co. S.A., y/o Laboratorios Saval S.A., se responsabilizarán cuando corresponda del almacenamiento y control de calidad de materias primas, material de envase-empaque, producto en proceso y terminado envasado, debiendo inscribir en el Registro General de Fabricación las etapas ejecutadas, con sus correspondientes boletines de análisis, sin perjuicio de la responsabilidad que le compete a Mintlab Co. S.A., como propietario del registro sanitario.

6.- La prestación de servicios autorizada deberá figurar en los rótulos, individualizando con su nombre y dirección al fabricante, debiendo anotar además el número de partida o serie correspondiente.

GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA

7.- El titular del registro sanitario, o quien corresponda, deberá solicitar al Instituto de Salud Pública de Chile el uso y/o disposición de las materias primas, en conformidad a las disposiciones de la Ley N° 18164 y del Decreto Supremo N° 1876 del 1995 del Ministerio de Salud.

8.- Mintlab Co. S.A., deberá comunicar a este Instituto la comercialización de la primera partida o serie que se fabrique de acuerdo a las disposiciones de la presente Resolución, adjuntando una muestra en su envase definitivo.

ANOTESE Y COMUNIQUESE



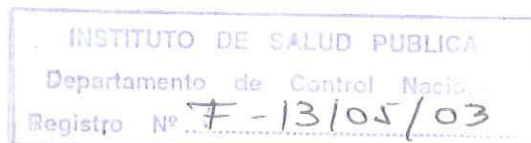
DR. RODRIGO SALINAS RÍOS
DIRECTOR
INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE

DISTRIBUCION:

- Mintlab Co. S.A.
- Laboratorios Saval S.A.
- Dirección I.S.P.
- Sub-Depto. Registro
- Unidad de Computación
- Archivo



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe



FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

ACICLOVIR COMPRIMIDOS 400 mg

Presentación:

21 AGO 2003

Cada comprimido contiene: Aciclovir 400 mg

Excipientes c.s.

Excipientes: Polividona, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, dióxido de silícico coloidal, estearato de magnesio, celulosa microcristalina.

Envase con X comprimidos.

Categoría:

Antiviral.

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de infecciones iniciales y recidivantes de virus herpes simples en labios, piel y zona genital e infecciones por herpes zoster

Posología:

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

Infecciones genitales por virus Herpes simplex

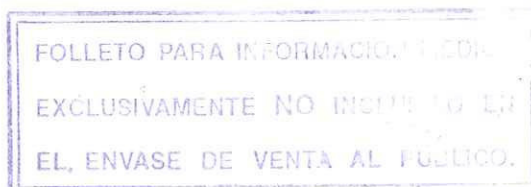
En el caso de una primera infección se recomienda administrar 200 mg 5 veces al día por 7 a 10 días ó hasta que se observe mejoría clínica. En el caso de recidiva, el tratamiento se realiza por 5 días.

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 de cual se debe hacer una evaluación de 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.



Farmacología:

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-Ban 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.

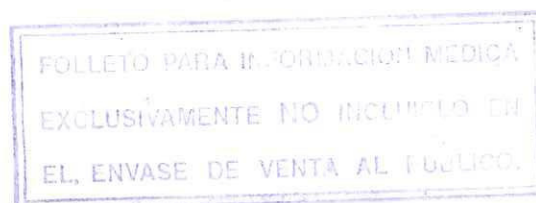
La concentración plasmática máxima se alcanza entre 1,5 - 2,5 horas después de una administración oral. En pacientes inmunocomprometidos, la concentración promedio en estado estacionario es de 0,49 - 0,56 µg/mL y 0,29 - 0,31 ptg/mL para una dosis administrada por vía oral de 200 mg cada 4 horas.

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

La absorción vía dérmica es mínima. Estudios realizados demuestran que después de la aplicación de Aciclovir crema cada 6 horas (25 mg de Aciclovir por aplicación) por 7 días, no se detectan rastros de droga en sangre ni orina.

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 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 m² en adultos y entre 51,2 - 53,6 L/1,73 m² 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.

La distribución de Aciclovir aplicado en forma tópica no ha sido determinado. Se desconoce, si después de una aplicación tópica la droga o sus metabolitos se distribuyen a la leche materna.

Eliminación

La concentración plasmática de Aciclovir declina según un modelo farmacocinético bifásico presentando una vida media promedio de la fase inicial ($T_{1/2}$) de 0,34 horas y de la fase terminal ($T_{1/2}$) 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%).

Estudios realizados en pacientes con varicella Zoster, muestran que al aplicar Aciclovir vía tópica, un 9,4 % o menos del total de la dosis diaria de Aciclovir fueron excretados en forma inalterada por la orina.

Información para su prescripción.

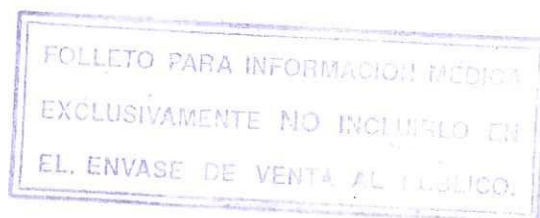
Precauciones

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.

En pacientes inmunocomprometidos la aplicación de ciclos terapéuticos prolongados o repetidos de Aciclovir puede conducir a una selección de virus resistentes que posiblemente no responden completamente al tratamiento continuado con Aciclovir.

La dosis terapéutica no debe ser excedida, pues existe el antecedente que a altas dosis en animales ha provocado un decrecimiento de la espermatogénesis y también mutagénesis.



Contraindicaciones

La administración de Aciclovir, tanto vía oral como tópica está contraindicada en pacientes que presenten hipersensibilidad a la droga o intolerancia a alguno de los componentes de la formulación.

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.

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.

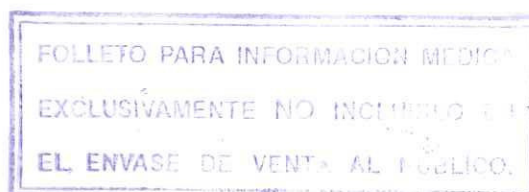
La administración concomitante de Aciclovir y probenecid trae como consecuencia un aumento de la vida media plasmática, del área bajo la curva y del clearance renal de Aciclovir. Esta interacción puede deberse a una inhibición competitiva de la secreción renal de Aciclovir con probenecid.

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. Se carece de información acerca de uso de Aciclovir en su forma tópica 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 varicela-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 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

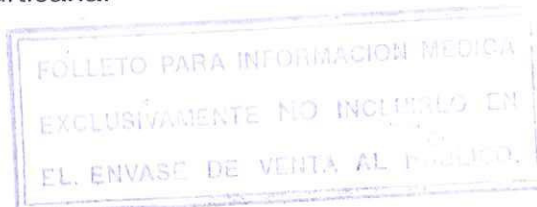
El efecto adverso más común es el dolor de cabeza que se presenta en aproximadamente el 2% de los pacientes sometidos a administración crónica. Si la administración es por un período de tiempo corto, la frecuencia de aparición disminuye. En adultos mayores se observa con frecuencia la aparición de confusión, somnolencia y parestesia.

Gastrointestinal

Durante una administración crónica los efectos más comunes son náuseas y vómitos presentándose con una frecuencia de un 5% y 2% respectivamente. Durante una 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.



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.

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.

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.

Bibliografía.

AHFS DRUGS INFORMATION, Publishes 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.

Micromedex USP DI® Desktop Series.

