

## **Aciclovir 500 mg Pharmavial** **Aciclovir 500 mg**

Polvo liofilizado para Inyectable  
VIA INFUSION INTRAVENOSA

Venta bajo receta  
Industria Argentina



### **Composición:**

Cada frasco contiene:  
Aciclovir (como sal sódica) 500mg

### **Acción terapéutica**

Antiviral.

**Cód. ATC:** J01FA09

### **Acción farmacológica**

Antiviral. Inhibidor de la transcriptasa inversa.

### **Farmacodinamia**

El aciclovir es un análogo sintético del nucleósido purina con actividad in vitro e in vivo frente a virus herpes humanos, incluyendo el virus del Herpes simplex tipo 1 y 2 (HSV-1, HSV-2) y Varicella zoster (VZV), el virus Epstein Barr (EBV) y citomegalovirus (CMV). En cultivos celulares el aciclovir mostró la mayor actividad antiviral contra HSV-1 seguido (en orden decreciente de potencia) por HSV-2, VZV, EBV y CMV.

La actividad inhibitoria del aciclovir para HSV-2, VZV y EBV es altamente selectiva. El aciclovir es convertido a aciclovir monofosfato por la enzima timidina quinasa viral presente en HSV, VZV y EBV. Luego el aciclovir monofosfato es convertido a difosfato y luego a trifosfato por un número de enzimas celulares. El aciclovir trifosfato interfiere con la DNA polimerasa viral, dando como resultado la terminación de la cadena de DNA luego de su incorporación.

La enzima timidina quinasa de células normales no infectadas no utilizan eficientemente el aciclovir como sustrato, por lo tanto la toxicidad sobre células de mamífero es baja. De este modo, el aciclovir es selectivamente convertido a la forma activa trifosfato en las células infectadas.

### **Farmacocinética**

En adultos la vida media plasmática de eliminación de aciclovir luego de una administración intravenosa es de 2.9 horas. La mayor parte de la droga es eliminada inalterada por vía renal. El clearance renal de aciclovir es sustancialmente mayor que el de creatinina lo cual indica que la secreción tubular además de la filtración glomerular contribuye a la eliminación renal de la droga. El 9-carboximetoxi-metilguanina es el único metabolito significativo y corresponde al 10-15% de la droga excretada en la orina.

Cuando el aciclovir se administra una hora después de haber administrado 1g de probenecid, la vida media de eliminación y el área bajo la curva de Concentración plasmática vs. tiempo aumentan en un 18% y 40% respectivamente.

En adultos el promedio de las concentraciones plasmáticas máximas en estado estacionario (Css max) luego de una hora de infusión de 2.5 mg/kg, 5.0 mg/kg y 10.0 mg/kg

fueron 22.7 µmolar (5.1 µg/ml), 43.6 µmolar (9.8 µg/ml) y 92 µmolar (20.7 µg/ml) respectivamente. Los valores mínimos (Css min), 7 horas después, fueron 2.2 µmolar (0.5 µg/ml), 3.2 µmolar (0.7 µg/ml) y 10.2 µmolar (2.3 µg/ml) respectivamente.

En niños mayores de 1 año de edad se observaron niveles similares de Css max y Css min cuando se sustituyó la dosis de 250 mg/m<sup>2</sup> por 5 mg/kg y la de 500 mg/m<sup>2</sup> por 10 mg/kg. En neonatos (0 a 3 meses) tratados con dosis de 10 mg/kg administrados por infusión intravenosa por un período de más de 1 hora, cada 8 horas, la Css max fue 61.2 µmolar (13.8 µg/ml) y la Css min fue 10.1 µmolar (2.3 µg/ml).

La vida media plasmática de eliminación en estos pacientes fue de 3.8 horas. En personas mayores, el clearance total cae con el aumento de la edad y está asociado con la disminución del clearance de creatinina, aunque hay pocos cambios en la vida media de eliminación plasmática.

En pacientes con insuficiencia renal crónica el promedio de la vida media de eliminación fue de 19.5 horas. El promedio de la vida media de aciclovir durante la hemodiálisis fue de 5.7 horas. Los niveles plasmáticos de aciclovir caen aproximadamente un 60% durante la diálisis.

En un estudio clínico en el que se administró aciclovir intravenoso a pacientes femeninas obesas (n=7), basándose en su peso corporal, las concentraciones plasmáticas halladas fueron aproximadamente el doble que en pacientes con peso normal (n=5), coherente con la diferencia de peso entre ambos grupos.

Las concentraciones en líquido cefalorraquídeo son aproximadamente el 50% de las concentraciones del plasma.

La unión a proteínas plasmáticas es relativamente baja (9-33%) por lo que no es esperable que ocurran interacciones por desplazamiento del sitio de unión.

### **Indicaciones**

Este producto está indicado para:

- Tratamiento de infecciones por Herpes simplex en pacientes inmunocomprometidos y del herpes genital inicial severo en pacientes no inmunocomprometidos.
- Profilaxis de las infecciones causadas por virus del Herpes simplex (HSV) en pacientes inmunocomprometidos.
- Tratamiento de infecciones causadas por Varicela zoster (VZV).
- Tratamiento de la encefalitis herpética.
- Tratamiento de infecciones causadas por Herpes simplex en neonatos y niños hasta 3 meses de edad.

### **Posología y modo de uso**

#### **Vía de administración: Infusión intravenosa.**

##### **Reconstitución**

Para preparar la dilución inicial para infusión intravenosa, agregar 10 ml o 20 ml de agua estéril para inyección o Solución de ClNa 0.9% para inyección intravenosa a cada vial de 250 mg o 500 mg, respectivamente, para obtener una concentración de 25 mg/ml.

Para la dosis calculada, determinar el número adecuado de viales a ser utilizados. Para reconstituir cada frasco, agregar el volumen recomendado de disolvente y agitar vigorosamente hasta que el contenido del vial se haya disuelto completamente.

##### **Administración**

La dosis requerida de aciclovir debe ser administrada por infusión intravenosa lenta durante más de 1 hora. La solución reconstituida puede luego ser diluida para obtener una concentración no mayor a 5mg/ml (0.5% w/v) para su administración por infusión.

Agregar el volumen requerido del solvente de infusión seleccionado de la siguiente lista, y agitar bien para asegurar la homogeneidad de la solución:

- Solución de ClNa 0.45% y 0.9%
- Solución de ClNa 0.18% y Dextrosa 4%
- Solución de ClNa 0.45% y Dextrosa 2.5%
- Solución de Lactato de sodio

Una vez realizada la dilución en cualquiera de las soluciones para infusión mencionadas, la solución permanece estable durante 12 horas, a temperatura ambiente (15°C – 25°C).

Para niños y neonatos, donde es aconsejable mantener el volumen de infusión al mínimo, se recomienda una dilución en base a 4 ml (100 mg de aciclovir) agregados a 20 ml de solución de infusión.

Para adultos se recomienda utilizar bolsas de 100 ml de solución de infusión aun cuando esto daría una concentración de aciclovir sustancialmente menor a 0.5% w/v.

Dado que Aciclovir 500 mg PHARMAVIAL no contiene conservantes antimicrobianos, la reconstitución y dilución se debe llevar a cabo en condiciones asepticas inmediatamente antes de ser utilizada y cualquier porción sobrante debe ser descartada.

Si se observa la aparición de turbidez o cristalización en la solución antes o durante la infusión, la preparación debe ser descartada.

El tratamiento con aciclovir habitualmente se prolonga durante 5 días, pero puede ser ajustado de acuerdo a la condición del paciente y su respuesta a la terapia. El tratamiento de la encefalitis herpética y del Herpes simplex neonatal suele durar alrededor de 10 días. La duración del tratamiento profiláctico se determina en base a la extensión del período de riesgo.

##### **Incompatibilidades:** Ninguna conocida.

##### **Posología**

**Adultos:** Pacientes con infecciones por Herpes simplex (excepto encefalitis herpética) o por Varicela zoster: 5 mg/kg de peso corporal, cada 8 horas.

**Pacientes inmunocomprometidos con infección por Varicella zoster o con encefalitis herpética:** 10 mg/kg de peso corporal, cada 8 horas (si la función renal se encuentra deteriorada ver Dosis en pacientes con daño renal).

Si la dosificación en pacientes obesos fue determinada en base al peso corporal, pueden obtenerse concentraciones plasmáticas más altas de las esperadas. Se debe considerar la reducción de la dosis en pacientes obesos y especialmente en aquellos con daño renal o ancianos.

**Niños:** La dosis en niños entre 3 meses y 12 años de edad se calcula en base a la superficie corporal.

**Niños con infecciones por Herpes simplex (excepto encefalitis herpética) o por Varicella zoster:** 250 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, cada 8 horas.

**Niños inmunocomprometidos con infección por Varicella zoster o con encefalitis herpética:** 500 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, cada 8 horas (si la función renal se encuentra dañada se requerirá un ajuste de dosis de acuerdo al grado del deterioro).

La dosis en neonatos y niños hasta 3 meses de edad se calcula en base al peso corporal.

**En neonatos y niños hasta 3 meses de edad con infecciones por Herpes simplex:** 10 mg/kg de peso corporal, cada 8 horas. Usualmente el tratamiento se extiende por 10 días.

**Ancianos:** La dosis en pacientes ancianos deberá ajustarse teniendo en cuenta si la función renal es normal o si padece algún deterioro. Es muy importante mantener una adecuada hidratación.

**Pacientes con alteraciones renales:** En la siguiente tabla se detallan los ajustes en la posología que se requiere realizar en este grupo de pacientes. Es muy importante mantener una adecuada hidratación:



Clearance de creatinina (ml/min)	Dosis (mg/kg)	Intervalo entre Dosis (horas)
25-50	5 o 10	12
10-25	5 o 10	12
0-10	2.5 o 5.0 (*)	24

(\*) En pacientes que reciben diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD) o hemodiálisis, la dosis recomendada (5 o 10 mg/kg de peso corporal) debe ser reducida a la mitad y administrada cada 24 horas.

#### Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al aciclovir, valaciclovir.

#### Precauciones y advertencias

Uso en pacientes con deterioro de la función renal y en pacientes ancianos: Aciclovir es eliminado por clearance renal, por lo que la dosis se deberá ajustar en aquellos pacientes que presenten deterioro de la función renal.

En pacientes ancianos es probable que se produzca una disminución de la función renal por lo que el ajuste de dosis también debe ser considerado en este grupo de pacientes. Ambos grupos de pacientes, corren más riesgo de desarrollar alguna reacción adversa neurológica por lo que deberán ser cuidadosamente monitoreados. Estas reacciones generalmente revertirán al discontinuar el tratamiento.

En pacientes que reciben altas dosis de aciclovir (ej: encefalitis herpética) se debe prestar especial atención a la función renal, particularmente cuando los pacientes se encuentran deshidratados o padecen algún daño renal.

La solución reconstituida de aciclovir posee un pH de 11, aproximadamente, y no debe ser administrado por vía oral.

Aciclovir 500 mg PHARMAVIAL no contiene conservantes antimicrobianos, por lo que la reconstitución y dilución se debe llevar a cabo en condiciones asépticas inmediatamente antes de ser utilizado. Las soluciones reconstituidas o diluidas no deben ser refrigeradas. Cualquier porción sobrante debe ser descartada.

**Mutagenicidad:** Los resultados de un amplio rango de ensayos de mutagenicidad, realizados in vitro e in vivo, no mostraron riesgo genético para el hombre.

**Carcinogénesis:** El aciclovir no mostró ser carcinogénico en estudios de largo plazo realizados en ratas y ratones.

**Teratogenicidad:** La administración sistémica de aciclovir en estudios estándar internacionalmente aceptados no produjo embiotoxicidad o efectos teratogénicos en ratas, conejos y ratones. En estudios no estandarizados, realizados en ratas, se observaron anomalías fetales, luego de la administración de altas dosis por vía subcutánea. La relevancia clínica de este hallazgo es incierta.

**Fertilidad:** Se han reportado efectos adversos reversibles sobre la espermatogénesis, en ratas y perros, solo a dosis de aciclovir excesivamente más elevadas que las utilizadas terapéuticamente. Estudios realizados en dos generaciones de ratones no revelaron ningún efecto del aciclovir, administrado por vía oral, sobre la fertilidad.

#### Interacción con medicamentos y alimentos

No se han identificado interacciones clínicamente relevantes.

El aciclovir se elimina principalmente inalterado en la orina por secreción tubular activa. Las drogas que compiten con el aciclovir por este mecanismo de eliminación pueden ocasionar un aumento de su concentración plasmática. Probenecid y Cimetidina aumentan el AUC de aciclovir por este mecanismo y reducen su clearance renal. Sin embargo no

es necesario realizar un ajuste de dosis debido al amplio índice terapéutico del aciclovir. Se debe prestar especial atención durante la administración concomitante de aciclovir con drogas que compitan por la eliminación, debido al potencial aumento de los niveles plasmáticos de una o ambas drogas o sus metabolitos.

Se han observado aumentos en los AUCs de aciclovir y de un metabolito inactivo del

Micofenolato de Mofetilo, un inmunosupresor utilizado en pacientes trasplantados,

cuando ambas drogas fueron administradas en forma simultánea.

La administración concomitante de medicamentos que afectan la fisiología renal (Ciclosporina, Tacrolimus, etc) con Aciclovir intravenoso requiere un cuidadoso monitoreo de la función renal.

#### Restricciones de uso

##### Embarazo y lactancia

**Embarazo:** Se han documentado los resultados de embarazos de mujeres expuestas a alguna formulación conteniendo aciclovir. Los defectos de nacimiento descriptos entre las mujeres expuestas a aciclovir no mostraron ninguna particularidad o patrón consistente para sugerir una causa en común a todos ellos.

El uso de Aciclovir en mujeres embarazadas debe ser considerado solo cuando los posibles beneficios de su empleo en la madre justifiquen los riesgos potenciales para el feto.

**Lactancia:** Luego de la administración por vía oral de 200 mg de aciclovir, 5 veces al día, se han detectado concentraciones en la leche materna entre 0.6 a 4.1 veces más altas que las correspondientes a los niveles plasmáticos. Esto implicaría una exposición del lactante a dosis de hasta 0.3 mg/kg/día. Se deberán tomar las precauciones adecuadas ante la administración de aciclovir a mujeres en período de lactancia.

**Fertilidad:** No hay información sobre el efecto del aciclovir en la fertilidad femenina. En un estudio realizado sobre 20 pacientes masculinos con recuento normal de esperma, la administración por vía oral de dosis de hasta 1 g por día durante 6 meses no ha mostrado efectos clínicamente significativos en el recuento de esperma, la motilidad o la morfología.

Efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria: No aplica.

#### Reacciones adversas

La frecuencia asociada a cada evento adverso es estimada. Las reacciones adversas pueden variar en su incidencia dependiendo de la indicación. Las categorías de frecuencia utilizadas son: Muy comunes: = 1/10; Comunes: = 1/100 y < 1/10; No Comunes: = 1/1000 y < 1/100; Raras: = 1/10000 y < 1/10000; Muy raras: < 1/100000.

**Sangre y sistema linfático:** No comunes: disminución de los índices hematológicos (anemia, trombocitopenia, leucopenia).

**Sistema nervioso:** Muy raras: dolor de cabeza, mareo, confusión, agitación, ataxia, disartria, alucinaciones, síntomas psicóticos, convulsiones, somnolencia, encefalopatía, coma. Estos eventos son generalmente reversibles y son reportados principalmente por pacientes con deterioro de la función renal o con algún otro factor predisponente).

**Sistema circulatorio:** Comunes: fiebres. Sistema respiratorio: Muy raras: disnea.

**Sistema gastrointestinal:** Comunes: náuseas, vómitos. Muy raras: diarrea, dolor abdominal.

**Sistema hepático-biliar:** Comunes: aumento reversible de las enzimas hepáticas. Muy raras: aumento reversible de la bilirrubina, ictericia, hepatitis.

**Piel y tejidos subcutáneos:** Comunes: prurito, urticaria, rash (incluyendo fotosensibilidad).

**Muy raras:** angioedema.

**Sistema urinario:** Comunes: aumento de urea y creatinina en sangre. El rápido aumento de la urea en sangre se relaciona con el pico plasmático y el estado de hidratación del

paciente. Para evitar este efecto, la droga debe ser administrada por infusión intravenosa lenta en un periodo de al menos 1 hora. Muy raras: daño renal, insuficiencia renal aguda y dolor renal. Se debe mantener una hidratación adecuada. El deterioro renal responde rápidamente a la rehidratación del paciente y a la reducción de la dosis o retiro de la droga. La progresión hacia la insuficiencia renal aguda, sin embargo, puede ocurrir en algunos casos. El dolor renal puede estar asociado a la insuficiencia renal y cristaluria.

**Desórdenes generales y sitio de administración:** Muy raras: fatiga, fiebre, reacciones inflamatorias locales. Se debe evitar la extravasación de la solución de infusión al tejido extracelular.

#### Sobredosis

La sobredosis del aciclovir intravenoso produce una elevación de la creatinina sérica, de la urea en sangre y el subsecuente fallo renal. También se han descrito efectos neurológicos incluyendo confusión, alucinaciones, agitación convulsiones y coma.

La hemodiálisis mejora significativamente la remoción del aciclovir de la sangre por lo que puede ser considerada como una opción en el manejo de una sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 011-4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: 011-4654-6648.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Centro Nacional de Toxicología. Av. Gral. Santos y FR Moreno. Asunción Tel.: 204 800.**

#### Presentación

Caja conteniendo 1 frasco de 15mL.

Caja conteniendo 100 frascos de 15mL.

#### Condiciones de conservación

Conservar a temperatura hasta 25 °C.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.859

#### Elaborado y envasado por:

**Instituto Biológico Contemporáneo S.A.**

Gral. Martín Rodríguez 4085 esquina Aconquija, Ituzaingo, Provincia de Buenos Aires.

**Dirección Técnica:** Roberto Tamanaha - Farmacéutico.

#### Importado y distribuido por:

**BIOETHIC PHARMA S.A.**

Tacuary 221 esq. Eligio Ayala

Tel.: (021) 492 092

**Regente:** QF Andrea J. Paciello. Reg. Prof. N°4637

Venta autorizada por la Dirección Nacional de vigilancia Sanitaria.

CRS N° 23601-01-EF

PHV700024/V1.0

