



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-90431649-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-90431649-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma INSTITUTO BIOLOGICO CONTEMPORANEO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospecto para la Especialidad Medicinal denominada ACICLOVIR PHARMAVIAL / ACICLOVIR, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA USO INYECTABLE, ACICLOVIR 250 mg – 500 mg; aprobado por Certificado N° 56.859.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma INSTITUTO BIOLOGICO CONTEMPORANEO S.A., propietaria de la

Especialidad Medicinal denominada ACICLOVIR PHARMAVIAL / ACICLOVIR, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA USO INYECTABLE, ACICLOVIR 250 mg – 500 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-118139156-APN-DERM#ANMAT ; y los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo primario 250 mg: IF-2023-118139007-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario 500 mg: IF-2023-118138898-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 250 mg: IF-2023-118138742-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 500 mg: IF-2023-118138570-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.859, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de rótulos y prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2023-90431649-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.10.24 16:23:59 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.24 16:24:02 -03:00

ACICLOVIR PHARMAVIAL 500
ACICLOVIR 500 mg

Polvo liofilizado para uso inyectable.

Cada frasco ampolla contiene:

Aciclovir (como Aciclovir sódico) 500 mg.

Posología y Forma de Administración:

Solo para Infusión Intravenosa

Ver prospecto adjunto.

Precauciones y Advertencias:

Ver prospecto adjunto.

Modo de conservación:

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N ° 56.859

Contiene 1 unidad.

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Instituto Biológico Contemporáneo S.A.

Gral. Martín Rodríguez 4085, Ituzaingó, Provincia de Buenos Aires – Argentina.

Directora Técnica: Claudia Salas, Farmacéutica – M.N.: 17.927

Industria Argentina. Venta bajo receta archivada.

Lote N °:

Fecha Vencimiento:

Nota: igual rotulo se utilizará para las presentaciones de 3, 5, 25, 50 y 100 frascos ampolla, siendo los últimos 3 (tres) para uso hospitalario exclusivo.



Farm. Claudia Salas
Directora Técnica - MN 17.927
Instituto Biológico Contemporáneo



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-90431649- INST. BIOLOGICO - Rotulo secundario 500 MG - Certificado N56.859.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.04 16:18:51 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.04 16:18:52 -03:00

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

ACICLOVIR PHARMAVIAL 250 ACICLOVIR 250 mg

Polvo liofilizado para uso inyectable.

Cada frasco ampolla contiene:

Aciclovir (como Aciclovir sódico) 250 mg.

Posología y Forma de Administración:

Solo para Infusión Intravenosa

Ver prospecto adjunto.

Precauciones y Advertencias:

Ver prospecto adjunto.

Modo de conservación:

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N ° 56.859

Contiene 1 unidad.

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Instituto Biológico Contemporáneo S.A.

Gral. Martín Rodríguez 4085, Ituzaingó, Provincia de Buenos Aires – Argentina.

Directora Técnica: Claudia Salas, Farmacéutica – M.N.: 17.927

Industria Argentina. Venta bajo receta archivada.

Lote N °:

Fecha Vencimiento:

Nota: igual rotulo se utilizará para las presentaciones de 3, 5, 25, 50 y 100 frascos ampolla, siendo los últimos 3 (tres) para uso hospitalario exclusivo.



Farm. Claudia Salas
Directora Técnica - MN 17.927
Instituto Biológico Contemporáneo



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-90431649- INST. BIOLOGICO - Rotulo secundario 250 MG - Certificado N56.859.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.04 16:19:04 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.04 16:19:04 -03:00

PROYECTO DE ROTULO DEL ENVASE PRIMARIO (FRASCO AMPOLLA)

ACICLOVIR PHARMAVIAL 500

ACICLOVIR 500 mg

Polvo liofilizado para uso inyectable.

Solo para Infusión Intravenosa

Venta bajo receta Archivada.

Industria Argentina.

Certificado N°: 56.859

Instituto Biológico Contemporáneo S.A.

Lote:

Fecha de vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-90431649- INST. BIOLOGICO - Rotulo 500 MG - Certificado N56.859.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.04 16:19:18 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.04 16:19:19 -03:00

PROYECTO DE ROTULO DEL ENVASE PRIMARIO (FRASCO AMPOLLA)

ACICLOVIR PHARMAVIAL 250

ACICLOVIR 250 mg

Polvo liofilizado para uso inyectable.

Solo para Infusión Intravenosa

Venta bajo receta Archivada.

Industria Argentina.

Certificado N°: 56.859

Instituto Biológico Contemporáneo S.A.

Lote:

Fecha de vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-90431649- INST. BIOLOGICO - Rotulo 250 MG - Certificado N56.859.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.04 16:19:30 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.04 16:19:30 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

ACICLOVIR PHARMAVIAL 250
ACICLOVIR PHARMAVIAL 500
ACICLOVIR
Polvo liofilizado para uso inyectable

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA

ACICLOVIR PHARMAVIAL 250

Cada frasco ampolla contiene:
Aciclovir (como Aciclovir sódico) 250 mg

ACICLOVIR PHARMAVIAL 500

Cada frasco ampolla contiene:
Aciclovir (como Aciclovir sódico) 500 mg

ACCION TERAPEUTICA

Antiviral. Inhibidor de la transcriptasa inversa.
Código ATC: J05AB01

INDICACION TERAPEUTICA

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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES

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 *citomegalvirus* (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 por 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.



Farm. Claudia Salas
Directora Técnica - MN 17.927
Instituto Biológico Contemporáneo

De este modo, el aciclovir es selectivamente convertido a la forma activa trifosfato en las células infectadas.

La administración prolongada o repetida de aciclovir en pacientes gravemente inmunodeprimidos puede asociarse con la selección de cepas virales con sensibilidad reducida, que pueden no responder al tratamiento con aciclovir a lo largo del tiempo.

La mayoría de las cepas virales aisladas, con susceptibilidad reducida, mostraron deficiencia relativa de timidina quinasa viral; sin embargo, también se han observado cepas con timidina quinasa o ADN polimerasa alteradas. La exposición in vitro de cepas de VHS aisladas al aciclovir también puede estar asociada a la aparición de cepas menos sensibles. La relación entre la sensibilidad, determinada in vitro, de aislados de VHS y la respuesta clínica al tratamiento con aciclovir no es clara.

Se debe advertir a todos los pacientes para tratar de evitar cualquier posible transmisión del virus, especialmente en presencia de lesiones activas.

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 (C^{ss} max) luego de una hora de infusión de 2.5 mg/kg, 5.0 mg/kg y 10.0 mg/kg fueron 22.7 μ molar (5.1 μ g/ml), 43.6 μ molar (9.8 μ g/ml) y 92 μ molar (20.7 μ g/ml) respectivamente. Los valores mínimos (C^{ss} min), 7 horas después, fueron 2.2 μ molar (0.5 μ g/ml), 3.1 μ molar (0.7 μ g/ml) y 10.2 μ molar (2.3 μ g/ml) respectivamente.

En niños mayores de 1 año de edad se observaron niveles similares de C^{ss} max y C^{ss} min cuando se sustituyó la dosis de 250 mg/m² por 5 mg/kg y la de 500 mg/m² por 10 mg/kg.

En neonatos (0 a 3 meses) tratados con dosis de 10 mg/kg administrados por infusión intravenosa por un periodo de más de 1 hora, cada 8 horas, la C^{ss} max fue 61.2 μ molar (13.8 μ g/ml) y la C^{ss} min fue 10.1 μ molar (2.3 μ g/ml).

La vida media plasmática de eliminación en esos pacientes fue de 3.8 horas.

En ancianos, el aclaramiento total disminuye con el aumento de la edad junto con la disminución del aclaramiento de creatinina; sin embargo, hay ligeros cambios en la semivida plasmática terminal.

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.

Estudios clínicos: No hay información sobre los efectos de las formulaciones de aciclovir oral o solución para perfusión sobre la fertilidad en las mujeres. En un estudio de 20 pacientes masculinos con recuentos normales de espermatozoides, la administración oral de aciclovir en dosis hasta 1 g al día durante máximo seis meses, demostró no tener ningún efecto clínicamente significativo sobre el número, la motilidad o la morfología de los espermatozoides.

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.

POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACION

Vía de administración: SOLO PARA INFUSION INTRAVENOSA
infusión intravenosa lenta.

Reconstitución

Aciclovir Pharmavial se presenta como liofilizado de aspecto esponjoso y estructura irregular de color blanco a levemente amarillento.

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% v/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% v/v.

Dado que Aciclovir Pharmavial no contiene conservantes antimicrobianos, la reconstitución y dilución se debe llevar a cabo en condiciones asépticas inmediatamente antes de ser utilizado 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.

La duración del tratamiento con aciclovir debe ser ajustado de acuerdo a la condición del paciente y su respuesta a la terapia.

La duración del tratamiento profiláctico se determina en base a la extensión del periodo de riesgo.

Incompatibilidades:

Ninguna conocida.

POSOLOGIA

Adultos:



Farm. Claudia Salas
Directora Técnica - MN 17.927
Instituto Biológico Contemporáneo

Pacientes con infecciones por *Herpes simplex* (excepto encefalitis herpética) o por *Varicella zoster*: 5 mg/kg de peso corporal, cada 8 horas (si la función renal se encuentra deteriorada ver **Dosis en pacientes con daño renal**).

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/m² de superficie corporal, cada 8 horas. (si la función renal se encuentra dañada se requerirá un ajuste de dosis de acuerdo con el grado del deterioro).

Niños inmunocomprometidos con infección por *Varicella zoster* o con encefalitis herpética: 500 mg/m² de superficie corporal, cada 8 horas (si la función renal se encuentra dañada se requerirá un ajuste de dosis de acuerdo con el 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*: La pauta recomendada para lactantes tratados por herpes neonatal conocido o presunto es aciclovir 20 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa, cada 8 horas, durante 21 días para enfermedad diseminada y enfermedad del SNC, o durante 14 días para enfermedad limitada a la piel y las mucosas.

Los neonatos y los niños con deterioro de la función renal requieren una dosis modificada adecuadamente, según el grado de deterioro (ver posología en Insuficiencia renal).

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: El ajuste de la posología en pacientes con insuficiencia renal se basa en el aclaramiento de creatinina, determinada en unidades de ml/min para adultos y adolescentes, y en unidades de ml/min/1.73 m² para niños de menos de 13 años de edad. 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:

Adultos y adolescentes:

Clearance de creatinina (ml/min)	Dosis (mg/kg)	Intervalo entre Dosis (horas)
25-50	5 o 10	12
10-25	5 o 10	24
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, con una dosis adicional después de la diálisis

Neonatos, lactantes y niños:

Clearance de creatinina (ml/min/1.73m ²)	Dosis
25-50	La dosis recomendada (250 o 500 mg/m ² de área de superficie corporal o 20 mg/kg de peso corporal) debe administrarse cada 12 horas.
10-25	La dosis recomendada (250 o 500 mg/m ² de área de superficie corporal o 20 mg/kg de peso corporal) debe administrarse cada 24 horas.
0-10	La dosis recomendada (250 o 500 mg/m ² de superficie corporal o 20 mg/kg de peso corporal) debe reducirse a la mitad y administrarse cada 24 horas.

En pacientes que reciben hemodiálisis, la dosis recomendada (250 o 500 mg/m² de superficie corporal o 20 mg/kg de peso corporal) debe reducirse a la mitad y administrarse cada 24 horas, con una dosis adicional después de la diálisis.

Duración

El tratamiento con Aciclovir Pharmavial generalmente dura 5 días, pero deberá ajustarse a las condiciones del paciente y su respuesta a la terapia. El tratamiento para encefalitis herpética suele durar 10 días. El tratamiento para infecciones por herpes neonatal dura generalmente 14 días para infecciones mucocutáneas (piel - ojos - boca) y 21 días para enfermedad diseminada o que compromete el sistema nervioso central.

La duración de la administración profiláctica de Aciclovir Pharmavial se determina según la duración del periodo de riesgo.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al aciclovir o 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 re-vierten 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.

Debe mantenerse una adecuada hidratación en pacientes que reciben Aciclovir endovenoso o en altas dosis por vía oral.

Las dosis intravenosas de aciclovir deben administrarse por perfusión durante una hora para evitar la precipitación de aciclovir en el riñón; se debe evitar la inyección rápida o en bolo.

El riesgo de insuficiencia renal aumenta con el uso otros medicamentos nefrotóxicos. Debe tenerse precaución si se administra aciclovir por vía intravenosa con otros medicamentos nefrotóxicos.

Nefritis tubulointersticial: Se han descrito casos de nefritis tubulointersticial con Valaciclovir. Dado que Valaciclovir es una prodroga que se metaboliza en Aciclovir en el organismo, este efecto adverso debe tenerse en cuenta en pacientes tratados con Aciclovir Pharmavial.

Riesgo potencial de Reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS):

Valaciclovir puede producir potencialmente síndrome DRESS. DRESS es una reacción a drogas rara, pero seria y potencialmente fatal que incluye fiebre, erupción cutánea, recuentos ele-

vados de glóbulos blancos y puede comprometer uno o más órganos. Dado que Valaciclovir es una prodroga que se metaboliza en Aciclovir en el organismo, este efecto adverso debe tenerse en cuenta en pacientes tratados con Aciclovir Pharmavial.

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

Aciclovir 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 embriotoxicidad 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.

En un estudio realizado sobre 20 pacientes masculinos con recuento normal de espermatozoides, 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 espermatozoides, la motilidad o la morfología.

No hay información sobre el efecto del aciclovir en la fertilidad femenina.

INTERACCIONES

El aciclovir se elimina principalmente inalterado en la orina por secreción tubular activa. Las drogas que compitan 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. Si se administra litio simultáneamente con altas dosis de aciclovir IV, debe vigilarse estrechamente la concentración sérica de litio debido al riesgo de toxicidad por litio.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo:

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

La administración sistémica de aciclovir en pruebas estándar internacionalmente aceptadas no produjo efectos embriotóxicos o teratogénicos en conejos, ratas o ratones.

En un ensayo no estándar realizado en ratas, se observaron anomalías fetales, pero sólo tras dosis subcutáneas tan elevadas que se produjo toxicidad materna. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

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 periodo de lactancia.

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 < 1/1000, Muy raras: < 1/10000 o Frecuencia desconocida: la frecuencia no puede estimarse con los datos disponibles.

Sangre y sistema linfático:

No comunes: disminución de los índices hematológicos (anemia, trombocitopenia, leucopenia)

Sistema inmune:

Muy raras: anafilaxis.

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: flebitis.

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.

Frecuencia no conocida: Nefritis tubulointersticial

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

Conservación:

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

Presentación:

Aciclovir Pharmavial 250 mg: 1, 3, 5, 25, 50 y 100 frascos-ampolla, siendo los tres últimos de Uso Hospitalario Exclusivo.

Aciclovir Pharmavial 500 mg: 1, 3, 5, 25, 50 y 100 frascos-ampolla, siendo los tres últimos de Uso Hospitalario Exclusivo.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MEDICA

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 en Instituto Biológico Contemporáneo S.A.

Gral. Martín Rodríguez 4085, Ituzaingó, Provincia de Buenos Aires.



Farm. Claudia Salas
Directora Técnica - MN 17.927
Instituto Biológico Contemporáneo

Director Técnico: Farm. Claudia Salas, M.N. 17.927.

Fecha de última revisión: 07/2023



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-90431649- INST. BIOLOGICO - prospectos - Certificado N56.859.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.04 16:19:44 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.04 16:19:45 -03:00