

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

IPP - A

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

ZIVERONE®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

ACICLOVIR

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Forma Farmacéutica: Suspensión.

Formulación: Cada 100 mL contiene:

Aciclovir	4 g
Vehículo cbp	100 mL

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La formulación oral de **ZIVERONE® (F.F. SUSPENSIÓN)** está indicada para el tratamiento de las infecciones causadas por el virus del herpes simple en la piel y las membranas mucosas, incluyendo al herpes genital recurrente, el herpes simple recurrente en pacientes inmunocomprometidos, profilaxis del herpes simple en pacientes inmunocomprometidos, en infecciones por el virus de la varicela y herpes zoster, para el manejo de pacientes severamente inmunocomprometidos, como aquellos con enfermedad por VIH avanzada, con cuentas de linfocitos CD 4 < 200/mm³, incluyendo pacientes con SIDA, o con el complejo relacionado al SIDA (CR-SIDA) o después de transplante de médula ósea. **ZIVERONE® (F.F. SUSPENSIÓN)** oral administrado en combinación con terapia antirretroviral principalmente con zidovudina oral reduce la mortalidad en los pacientes con enfermedad por VIH avanzada.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

El Aciclovir se absorbe parcialmente en el intestino, después de la administración de una dosis de 200 mg cada cuatro horas.

El promedio de las concentraciones plasmáticas máximas en estado de equilibrio (C_{máx}) fue de 3.1 µMol (0.7 µg/mL) y el de los niveles plasmáticos (C_{mín}) fue de 1.8 µMol (0.4

$\mu\text{g/mL}$). Los niveles correspondientes ($C_{\text{máx}}$) de 400 mg y 800 mg administrados cada cuatro horas, fueron de $5.3 \mu\text{Mol}$ ($1.2 \mu\text{g/mL}$) y de $8 \mu\text{Mol}$ ($1.8 \mu\text{g/mL}$), respectivamente y los valores de las $C_{\text{mín}}$ fueron de $2.7 \mu\text{Mol}$ ($0.6 \mu\text{g/mL}$) y de $4 \mu\text{Mol}$ ($0.9 \mu\text{g/mL}$).

La mayor parte de Aciclovir es excretada sin cambios por el riñón. La depuración renal es sustancialmente mayor que la depuración de creatinina, lo que indica que la secreción tubular, además de la filtración glomerular, también contribuye a la eliminación renal del fármaco.

La 9-carboximetoximetilguanina, es el único metabolito transportador de Aciclovir y comprende aproximadamente del 10 al 15% de la dosis administrada que se recupera en la orina. Cuando el Aciclovir se administra una hora después de la administración de 1 g de probenecid, la vida media y el área bajo la curva se prolonga en 18% y en 40%, respectivamente. En los adultos, los niveles medios de $C_{\text{máx}}$, después de la infusión de 2.5 mg/kg durante una hora, fue de $22.7 \mu\text{Mol}$ ($5.1 \mu\text{g/mL}$), $43.6 \mu\text{Mol}$ ($9.8 \mu\text{g/mL}$) y $92 \mu\text{Mol}$ ($20.7 \mu\text{g/mL}$), respectivamente. Los niveles correspondientes de $C_{\text{mín}}$, siete horas después, fue de $2.2 \mu\text{Mol}$ ($0.5 \mu\text{g/mL}$), $3.1 \mu\text{Mol}$ ($0.7 \mu\text{g/mL}$) y $10.2 \mu\text{Mol}$ ($2.3 \mu\text{g/mL}$), respectivamente. En niños mayores de un año, los niveles medios de $C_{\text{máx}}$ y $C_{\text{mín}}$ se observaron al sustituir una dosis de 250 mg/m^2 por 5 mg/kg y una dosis de 500 mg/m^2 sustituida por 10 mg/kg. En neonatos y lactantes menores (0 a 3 meses) tratados con dosis de 10 mg/kg administrados por infusión indirecta continua en un periodo de una hora a intervalos y la $C_{\text{mín}}$ en $10.1 \mu\text{Mol}$ ($2.3 \mu\text{g/mL}$). La vida media plasmática en estos pacientes fue de 3.8 horas. En pacientes con insuficiencia renal crónica, la vida media plasmática promedio es de 19.5 horas. Durante la hemodiálisis, la vida media es de 5.7 horas. Los niveles de Aciclovir disminuyen un 60% durante la diálisis. Los niveles en el líquido cefalorraquídeo corresponden aproximadamente al 50% de los niveles plasmáticos. La unión a proteínas plasmáticas es relativamente baja (9 a 33%).

En la Figura 1 se muestra el perfil farmacocinético del ZIVERONE® (F.F. SUSPENSIÓN), en comparación con el correspondiente al medicamento de referencia, encontrándose que ambos son equivalentes, por lo tanto, intercambiables. El estudio se llevó a cabo en voluntarios sanos mexicanos, participaron tanto hombres, como mujeres. El número total de la muestra fue de 24 sujetos. La Unidad de Investigación Farmacológica que se encargó del estudio fue: Centro de Estudios Científicos y Clínicos Pharma, S.A. de C.V. en la Ciudad de México.

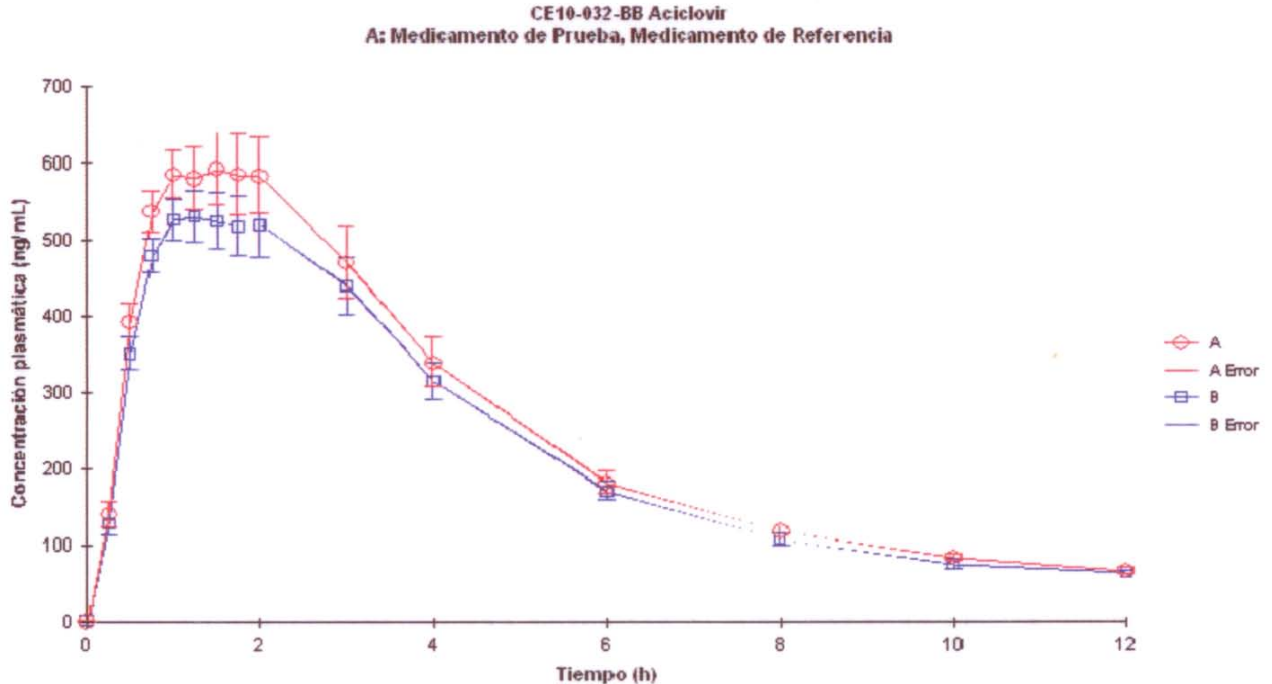


Figura 1. Perfil plasmático promedio de Aciclovir en voluntarios sanos (promedio \pm error estándar de la media) para el medicamento de prueba (Ziverone[®]) y el medicamento de referencia (Zovirax[®]), n=24.

Farmacodinamia: El Aciclovir es un nucleósido sintético análogo de las purinas, con actividad inhibitoria *in vivo* e *in vitro* contra los virus humanos del herpes simple, incluyendo el virus herpes simple (VHS) tipos 1 y 2, el virus de la varicela zoster (VZV), el virus Epstein Barr (VEB) y citomegalovirus (CMV).

La enzima timidincinasa (TK) de las células normales no infectadas, no utilizan al Aciclovir como sustrato, por lo cual la toxicidad en las células de los mamíferos hospederos es baja; sin embargo, la TK codificada por el VHS, VZV y VEB, convierten al Aciclovir en Aciclovir monofostato, el cual es posteriormente convertido a difostato y finalmente, al trifostato por las enzimas celulares. El trifostato de Aciclovir interfiere con la polimerasa del DNA viral e inhibe la replicación del DNA viral, con la resultante terminación de la cadena, siguiendo su incorporación en el DNA viral.

6. CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Aciclovir o valaciclovir y a los ingredientes de la fórmula.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Estado de hidratación: Se debe tener cuidado de mantener una adecuada hidratación en pacientes que reciben dosis altas de Aciclovir por vía oral.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Se informará a los pacientes el potencial riesgo de transmisión del virus, sobre todo cuando existan lesiones activas.

Embarazo: Existen pocos datos disponibles sobre el uso de Aciclovir en el embarazo. Se deberá valorar el beneficio potencial del tratamiento a la madre contra cualquier posible riesgo para el feto en desarrollo.

Lactancia: Se ha detectado Aciclovir en leche materna después de la administración oral de 200 mg, cinco veces al día, en concentraciones que varían de 0.6 a 4.1 veces los niveles plasmáticos correspondientes. Estos niveles potencialmente podrían corresponder a dosis de Aciclovir hasta de 0.3 mg/kg/día. Deberán tomarse precauciones si va a administrarse Aciclovir durante la lactancia.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Gastrointestinales: Se ha reportado náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal.

Hematológicos: En raras ocasiones un pequeño decremento en los índices hemáticos.

Hipersensibilidad y piel: Rash, incluyendo fotosensibilidad, urticaria, prurito y rara vez disnea, angioedema y anafilaxia.

Riñón: Casos raros de aumento en la urea y creatinina. Muy raros casos de falla renal aguda.

Hígado: En raras ocasiones elevación de bilirrubina y enzimas hepáticas. Muy raros casos de hepatitis e ictericia.

Neurológicos: Cefalalgias. Reacciones neurológicas reversibles, mareo importante, estados de confusión, alucinaciones; somnolencia y convulsiones han sido reportados de manera ocasional, generalmente en pacientes con daño renal en quienes la dosis se excedió de la recomendada o con otros factores de predisposición.

Otros: Fatiga. Reportes ocasionales de pérdida acelerada de cabello. Aunque la relación de la pérdida de cabello por Aciclovir es incierta.

En el estudio de Bioequivalencia, llevado a cabo en 24 sujetos voluntarios sanos, por el Centro de Estudios Científicos y Clínicos Pharma, S.A. de C.V. en la Ciudad de México, se detectaron los siguientes eventos adversos:

Cefalea (un caso), náusea (un caso) y reflejo vasovagal (un caso).

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Aciclovir se elimina principalmente por la orina sin cambios a través de la secreción de la vía activa tubular renal. Cualquier tipo de fármacos administrados de manera concomitante que compitan con este mecanismo pueden incrementar las concentraciones plasmáticas del Aciclovir. El probenecid y la cimetidina incrementan el ABC de Aciclovir por este mecanismo, y disminuye el aclaramiento renal del Aciclovir.

De manera similar se ha demostrado que cuando se coadministra Aciclovir y el metabolito inactivo de mofetil micofenolato, un agente inmunosupresor utilizado en pacientes con

trasplante, aumentan en plasma las concentraciones de ambos fármacos. Sin embargo, no se requiere ajustar la dosis debido al amplio índice terapéutico de Aciclovir.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

No se han reportado hasta la fecha.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Las pruebas de mutagenicidad *in vitro* e *in vivo* indican la remota probabilidad que Aciclovir posea un riesgo genético para el hombre.

Carcinogénesis: Aciclovir no fue carcinogénico en los estudios a largo plazo en ratas y ratones.

Teratogenicidad: La administración sistémica de Aciclovir no produjo efectos embriotóxicos o teratogénicos en conejos, ratas o ratones.

Fertilidad: En la espermatogénesis se han reportado efectos adversos reversibles asociados con la toxicidad global en ratas y perros, sólo a dosis de Aciclovir que exceden por mucho las dosis utilizadas terapéuticamente. Estudios de dos generaciones en ratones no revelaron ningún efecto del Aciclovir (administrado por vía oral) sobre la fertilidad. No hay experiencia del efecto del Aciclovir en la fertilidad humana. Se ha demostrado que tabletas de Aciclovir no tienen un efecto definitivo en la cuenta, morfología o motilidad de los espermatozoides en el hombre.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Oral.

Dosis:

Herpes simple agudo: A dosis de 200 mg, 5 veces al día en intervalos aproximados de cada 4 horas, omitiendo la dosis nocturna por 5 días, pero en infecciones severas, el tratamiento se puede extender.

Para profilaxis por citomegalovirus en casos de trasplante de médula ósea, dar 500 mg/m² cada 8 horas, con duración del tratamiento que va desde 5 días del trasplante hasta 30 días después del mismo. En pacientes inmunocomprometidos o en pacientes con malabsorción intestinal, la dosis puede duplicarse a 400 mg.

Tratamiento de supresión del herpes simple (adultos): Deberá tomarse 200 mg cuatro veces al día a intervalos aproximados de cada 6 horas. Muchos pacientes pueden ser

convenientemente manejados con un régimen de 400 mg tomado dos veces al día a intervalos aproximados de cada 12 horas. Deberá suspenderse periódicamente a intervalos de 6 a 12 meses.

Profilaxis del herpes simple (adultos): Se recomienda una dosis de 200 mg cuatro veces al día cada 6 horas. Esta dosis se puede duplicar a 400 mg en pacientes inmunocomprometidos o con malabsorción.

Tratamiento de varicela y herpes zoster:

Adultos: Deberá administrarse una dosis de 800 mg cinco veces al día cada cuatro horas, omitiendo la dosis nocturna por siete días.

Niños: La dosis para varicela en niños mayores de 6 años, es de 800 mg, cuatro veces al día. En niños entre 2 y 6 años de edad se puede administrar 400 mg cada 4 horas, en cinco ocasiones por día, omitiendo la administración nocturna. En niños menores de 2 años, 200 mg cinco veces al día. La dosis exacta se calcula a razón de 20 mg/kg (sin exceder los 800 mg) cinco veces al día por 5 días. No existen datos específicos sobre la supresión del herpes simple o herpes zoster en niños inmunocompetentes.

Pacientes gravemente inmunocomprometidos: Se administran 800 mg, 4 veces al día, aproximadamente cada 6 horas. La duración del tratamiento en pacientes con trasplante de médula ósea fue de 6 meses (de 1 a 7 meses después del trasplante). En pacientes con enfermedad avanzada por VIH, el tratamiento se recomienda por 12 meses, pero se puede prolongar por más tiempo.

Pacientes seniles: Deberá darse especial atención a la reducción de la dosis en aquellos pacientes con deterioro en la función renal.

Pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal grave (depuración con creatinina menor de 10 mL/minuto) se recomienda ajustar la dosis a 200 mg dos veces al día. La dosis para el tratamiento de las infecciones por varicela y herpes zoster es de 800 mg dos veces al día. En pacientes con depuración de creatinina en el rango de 10 a 25 mL/minuto, se podrá dar una dosis de 800 mg, tres veces al día.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Aciclovir se absorbe sólo parcialmente en el tracto gastrointestinal. Algunos pacientes han ingerido sobredosis hasta de 20 g de Aciclovir en una sola ocasión sin efectos tóxicos. Las sobredosis repetidas de manera accidental de Aciclovir oral en varios días se asocian con efectos gastrointestinales (como náusea y vómito) y efectos neurológicos (cefalalgia y confusión).

Manejo: Se debe observar de cerca al paciente para detectar signos de toxicidad. La hemodiálisis pudiera reforzar de manera significativa la eliminación de Aciclovir de la sangre y puede, por lo tanto, considerarse como una opción de manejo en el caso de sobredosis sintomática.

15. PRESENTACIONES

- Caja con frasco con 120 mL (200 mg/5 mL) y vasito dosificador.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

- Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30 °C y en lugar seco.
- Consérvese el frasco bien tapado.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

- Literatura exclusiva para médicos.
- Agítese antes de usarse.
- Contiene 1 por ciento de azúcar.
- Su venta requiere receta médica.
- El empleo de este medicamento durante el embarazo y la lactancia queda bajo la responsabilidad del médico.
- No se deje al alcance de los niños.
- Cada 5 mL contiene el equivalente a 200 mg de Aciclovir.
- Este medicamento solo debe administrarse bajo prescripción médica.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

FARMACÉUTICOS RAYERE, S.A.
Emiliano Zapata No. 72, Col. Portales,
C.P. 03300, Deleg. Benito Juárez,
D.F., México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Reg. No. 569M96 SSA IV