

FICHA TÉCNICA RACIM	
Fecha realización:	8-julio-2020
Versión 1:	8-julio-2020

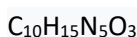
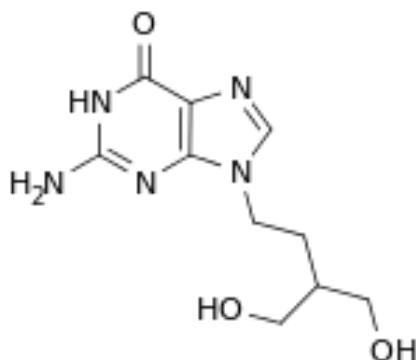


PENCICLOVIR

ÍNDICE

	Pág.
1. ESTRUCTURA Y FÓRMULA QUÍMICA	1
2. FAMILIA QUÍMICA.....	1
3. CLASE FARMACOLÓGICA (Código ATC).....	1
4. ACCIÓN FARMACOLÓGICA	1
5. MECANISMO DE ACCIÓN.....	1
6. INDICACIONES APROBADAS POR AEMPS, FDA y ANMAT	2
7. VÍA DE ADMINISTRACIÓN	2
8. PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS.....	2
9. CONDICIÓN DE EXPENDIO	2
10. POSOLOGÍA.....	2
11. FARMACOCINÉTICA.....	2
12. EFICACIA.....	2
13. EFECTOS ADVERSOS.....	2
14. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.....	3
15. CONTRAINDICACIONES.....	3
16. PRECAUCIONES.....	3
17. ADVERTENCIAS.....	3
18. SOBREDOSIS.....	4
19. INVESTIGACIONES EN RELACIÓN CON SU USO EN COVID-19 (<i>Off label</i>).....	4
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	6

1. ESTRUCTURA Y FORMULA QUÍMICA



2. FAMILIA QUÍMICA

El penciclovir es un derivado sintético de la guanina acíclica. Es miembro de 2-aminopurinas y miembro de propano-1,3-dioles.

3. CLASE FARMACOLÓGICA (Código ATC)

D - Dermatológicos

D06 - Antibióticos y quimioterapéuticos para uso dermatológico.

D06B - Quimioterapia para uso tópico

D06BB - Antivirales

D06BB06 - Penciclovir

J - Antiinfecciosos para uso sistémico

J05 - Antivirales para uso sistémico

J05A - Antivirales de acción directa

J05AB - Nucleósidos y nucleótidos excl. inhibidores de la transcriptasa inversa

J05AB13 – Penciclovir

4. ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Actividad antiviral, utilizado principalmente para tratar infecciones del virus del herpes simple tipos 1 y 2. (HSV-1 y HSV-2) por vía tópica.² El Fanciclovir, es un profármaco de penciclovir que se usa por vía oral.

5. MECANISMO DE ACCIÓN

El penciclovir ha demostrado tener actividad tanto *in vivo* como *in vitro* frente a los virus HSV-1, HSV-2 y el virus de la Varicela Zoster. En las células infectadas, el penciclovir se convierte rápida y eficazmente en trifosfato, mediante la vía timidina-quinasa (inducida por el virus).

En su forma activa, penciclovir trifosfato, se une con una afinidad mucho mayor a la polimerasa viral que la polimerasa humana, lo que perjudica la replicación viral. Esto explica la baja citotoxicidad de las células huésped sanas.⁶

6. INDICACIONES APROBADAS POR AEMPS, FDA y ANMAT

Se usa para tratar el herpes labial en adultos (incluyendo personas de edad avanzada) y niños mayores de 12 años. En ANMAT, indicado para herpes simple recurrente.

7. VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Tópica

8. PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS

Penciclovir al 1%. Crema pommo x 5g (Pentavir). No hay presentaciones de Famciclovir en Argentina.

9. CONDICIÓN DE EXPENDIO: Bajo receta

10. POSOLOGÍA

Adultos (incluyendo personas de edad avanzada) y niños mayores de 12 años: Debe aplicarse a intervalos de aproximadamente 2 horas durante el día, y el tratamiento debe continuarse durante 4 días.

Población pediátrica (Niños menores de 12 años): No se ha establecido la seguridad y eficacia de Penciclovir crema en niños menores de 12 años. **No existen datos disponibles.**³

Forma de administración: Se debe aplicar con el dedo limpio o con un aplicador de un solo uso (formato con aplicadores), usando la cantidad requerida según la extensión del área afectada. El tratamiento debe comenzarse lo antes posible tras el primer signo de infección.

11. FARMACOCINÉTICA

El penciclovir trifosfato persiste en las células infectadas durante más de 12 horas, inhibiendo la replicación del DNA viral; este compuesto tiene una semivida de 9, 10 y 20 horas en las células infectadas por el virus de la Varicela Zoster, el VHS-1 y el VHS-2, respectivamente.

En células no infectadas tratadas con penciclovir, las concentraciones de penciclovir trifosfato son sólo escasamente detectables. Por lo tanto, es poco probable que las células no infectadas sean afectadas por las concentraciones terapéuticas de penciclovir.²

12. EFICACIA

Durante los ensayos clínicos, se observó que en los pacientes tratados con Penciclovir la curación de las lesiones se produjo un 30% más rápidamente que con placebo (hasta un día antes), el dolor desapareció un 25-30% antes (un promedio de un día antes) y la infectividad cesó hasta un 40% más rápidamente (un día antes) que con placebo.²

13. EFECTOS ADVERSOS

Las reacciones adversas se indican a continuación, por órganos y sistemas y frecuencia.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), 3 de 5 raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se listan en orden de seriedad decreciente.

Sistema de clasificación de órganos (SOC)	Reacción adversa
Frecuencia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Reacciones en el lugar de aplicación (incluyendo: sensación de ardor en la piel, dolor cutáneo, hipoestesia).

La vigilancia post-comercialización ha revelado los siguientes efectos adversos (todos las reacciones fueron tanto localizadas como generalizadas). Los datos de efectos adversos recogidos de la experiencia post-comercialización son difíciles de clasificar por frecuencia y por tanto se listan como frecuencia desconocida.

Sistema de clasificación de órganos (SOC)	Reacción adversa
Frecuencia	
Trastornos del sistema inmunológico	
No conocida	Hipersensibilidad
No conocida	Urticaria
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
No conocida	Dermatitis alérgica (incluido erupción, prurito, ampollas y edema).

14. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los resultados de los ensayos clínicos no han mostrado ninguna interacción entre Penciclovir y la administración concomitante de otros medicamentos de uso tópico o sistémico.

15. CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a penciclovir, famciclovir o alguno de los excipientes.

16. PRECAUCIONES

La crema sólo se debe utilizar sobre herpes localizados en zona labial y peribucal. No se recomienda su aplicación en mucosas (por ejemplo. en los ojos, boca, nariz, o sobre los genitales).

Debe tenerse especial cuidado para evitar su aplicación en o cerca de los ojos.

Las lesiones que no mejoran o que empeoran con la terapia deben evaluarse para detectar infección bacteriana secundaria.⁴

Los pacientes gravemente inmunocomprometidos (SIDA, trasplantados de médula ósea), deberán consultar con su médico para valorar si es apropiado comenzar una terapia oral.

17. ADVERTENCIAS

Este medicamento puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) porque contiene alcohol cetosteárico.

Este medicamento puede producir irritación de la piel porque contiene propilenglicol.

Embarazo: Categoría B de la FDA. No hay evidencia de riesgos en humanos. Es poco probable que exista algún efecto adverso cuando se utiliza este medicamento en mujeres embarazadas, ya que la absorción sistémica de penciclovir tras la administración tópica ha demostrado ser mínima. Como no se ha establecido la seguridad del penciclovir en mujeres embarazadas, sólo deberá utilizarse durante el embarazo o durante la lactancia cuando el médico lo recomiende y si los beneficios potenciales se consideran superiores al riesgo asociado al tratamiento.

Lactancia: No hay información sobre si penciclovir se excreta en la leche humana después de la administración tópica. Sin embargo, después de la administración oral de famciclovir (el profármaco oral de penciclovir) a ratas lactantes, penciclovir se excretó en la leche materna a concentraciones superiores a las observadas en el plasma.⁴

18. SOBREDOSIS

No se espera ningún efecto adverso incluso si todo el contenido de un envase de famciclovir se ingiriera por vía oral; penciclovir se absorbe muy poco tras la administración oral. Sin embargo, puede producir irritación de la boca. No se precisa ningún tratamiento específico en el caso de ingestión accidental.

19. INVESTIGACIONES EN RELACIÓN CON SU USO EN COVID-19 (*Off label*)

Actualmente, no existe un tratamiento específico contra el nuevo virus coronavirus (2019-nCoV o CoV-2), que está estrechamente relacionado con el síndrome respiratorio agudo grave CoV (SARS-CoV). En este marco, se está investigando como método factible el “reposicionamiento de algunos medicamentos” existentes en el mercado, aprobados por la FDA, en función de su potencial prometedor previamente en enfermedades similares como el SARS, MERS, el Ébola, la hepatitis C y otras enfermedades virales.

En relación con Penciclovir, son muy pocos los estudios encontrados que evalúan su eficacia en el tratamiento de pacientes con COVID-19.

En el estudio realizado por Wang, M., Cao, R., Zhang, L. *et al.* se evaluó la eficacia antiviral de cinco medicamentos aprobados por FDA incluyendo ribavirina, penciclovir, nitazoxanida, nafamostat, cloroquina y dos medicamentos antivirales de amplio espectro conocidos remdesivir (GS-5734) y favipiravir (T-705) contra un aislado clínico de 2019-nCoV *in vitro*.⁵

La eficacia se evaluó mediante la cuantificación de los números de copias virales en el sobrenadante celular, mediante RT-PCR cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR) y se confirmó con la visualización de la expresión de la nucleoproteína del virus (NP) mediante microscopía de inmunofluorescencia a las 48 h después de la infección (pi).

Entre los siete medicamentos probados, altas concentraciones de tres análogos de nucleósidos, incluido ribavirina (concentración efectiva semimáxima (CE₅₀) = 109.50 µM, concentración semicitotóxica (CC₅₀) > 400 µM, índice de selectividad (SI) > 3.65), penciclovir (CE₅₀ = 95.96 µM, CC₅₀ > 400 µM, SI > 4.17) y favipiravir (EC₅₀ = 61.88 µM, CC₅₀ > 400 µM, SI > 6.46) fueron necesarios para reducir la infección viral. Sin embargo, se ha demostrado que el favipiravir es 100 % efectivo en la protección de ratones contra la exposición al virus del Ébola, aunque su

valor de CE_{50} en las células Vero E6 fue tan alto como $67 \mu\text{M}$, lo que sugiere que se recomienden más estudios *in vivo* para evaluar este nucleósido antiviral.

Nafamostat, un potente inhibidor de MERS-CoV, que previene la fusión de la membrana, fue inhibidor contra la infección 2019-nCoV ($EC_{50} = 22.50 \mu\text{M}$, $CC_{50} > 100 \mu\text{M}$, $SI > 4.44$).

La nitazoxanida, un agente antiprotozoario comercial con un potencial antiviral contra una amplia gama de virus, incluidos los coronavirus humanos y animales, inhibió el 2019-nCoV a una concentración micromolar baja ($CE_{50} = 2.12 \mu\text{M}$; $CC_{50} > 35.53 \mu\text{M}$; $SI > 16.76$). Se recomienda una evaluación adicional *in vivo* de este medicamento contra la infección 2019-nCoV.

En particular, dos compuestos remdesivir ($EC_{50} = 0.77 \mu\text{M}$; $CC_{50} > 100 \mu\text{M}$; $SI > 129.87$) y cloroquina ($EC_{50} = 1.13 \mu\text{M}$; $CC_{50} > 100 \mu\text{M}$, $SI > 88.50$) bloquearon la infección viral a una concentración micromolar baja y mostraron un alto SI .⁵

También se ha investigado al Penciclovir en relación con su capacidad de acoplarse a la estructura tridimensional de la proteína nsp12 que predomina en la actividad de la ARN polimerasa dependiente de ARN del SARS-CoV-2 y se considera uno de los principales objetivos terapéuticos para los coronavirus. En el estudio realizado por Dey SK et al⁶, se descubrió que la suramina, el penciclovir y la anidulafungina se unen a nsp12 con mayores energías de unión que Remdesivir, que se ha informado por su potencial en el tratamiento de pacientes infectados con Covid-19. Los dos primeros están aprobados por la FDA y el último (Suramin) figura como un medicamento en la lista de medicamentos esenciales de la OMS-2019. Por lo tanto, estos medicamentos pueden probarse directamente en humanos infectados con Covid-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Penciclovir, CID=135398748, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Penciclovir> (accessed on May 4, 2020).
- 2- AEMPS. Ficha técnica Fimivir. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61462/61462_ft.pdf
- 3- FDA Ficha técnica Denavir. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/020629s016lbl.pdf
- 4- US Natl Inst Health; DailyMed. Corriente Medicamentos Información de Denavir (penciclovir) crema (octubre de 2011). Disponible a partir, como del de marzo de 14, 2013: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=8d119057-f299-43ea-b516-e84a09cab890>
- 5- Wang, M., Cao, R., Zhang, L. et al. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 30, 269–271. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
- 6- Dey, S. K., Saini, M., Dhembala, C., Bhatt, S., Rajesh, A. S., Anand, V., ... Kundu, S., Professor. (2020, April 21). Suramin, Penciclovir and Anidulafungin bind nsp12, which governs the RNA-dependent-RNA polymerase activity of SARS-CoV-2, with higher interaction energy than Remdesivir, indicating potential in the treatment of Covid-19 infection. <https://doi.org/10.31219/osf.io/urxwh>

La RACIM está integrada por los siguientes Centros de Información de Medicamentos

- CIMEFF Centro de Información de Medicamentos Fundación FEMEBA. Federación Médica de la Provincia de Buenos Aires (FEMEBA)
- CIMF Centro de Información de Medicamentos Farmacéutico. Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires.
- Centro de Vigilancia y Seguridad de Medicamentos. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires
- CIME-FFyB-UBA. Centro de Información de Medicamentos de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires)
- CIME-FCQ-UNC Centro de Información de Medicamentos de la Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba
- Servicio de Información de Medicamentos. Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de la Provincia de Córdoba
- SIMAP Servicio de Información de Medicamentos y Actualización Profesional. Colegio de Farmacéuticos de Entre Ríos
- CIME-UMAZA Centro de Información de Medicamentos de la Universidad Juan Agustín Maza
- CIMED Centro de Información de Medicamentos de la Universidad Católica de Cuyo
- Centro de Información de Medicamentos-Farmacia FCByF-UNR. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario
- SIM Sistema de Información de Medicamentos. Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Santa Fe, 1ª Circunscripción
- CRF-UNNE Centro Regional de Farmacovigilancia de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste
- Unidad de Farmacovigilancia. Farmacología de la Facultad de Química Bioquímica y Farmacia de la Universidad Nacional de San Luis (FQBF-UNSL)

Coordinadora: Prof. Susana C Nuñez Montoya - E-mail: sununez@unc.edu.ar

Secretaria: Prof. María Teresa Rocha – E-mail: trissirocha@gmail.com

La información brindada por la RACIM tiene como fin promover el uso racional del medicamento y está destinada a profesionales de la salud y público en general.

No se suministra asesoramiento médico específico, siendo responsabilidad de los lectores su interpretación y uso. La información contenida en los artículos y notas elaborados por la RACIM puede ser reproducida citando la fuente.

En vista de la actualización dinámica de la información sobre COVID-19, en base al avance acelerado de las investigaciones, la información brindada en este documento como las recomendaciones de los organismos nacionales e internacionales pueden ser modificadas. Por tanto, solicitamos se consulten las fuentes bibliográficas citadas y disponibles on line.