

aciclovir

Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

ratiopharm

FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÃO

Aciclovir comprimidos 200 mg – caixas com 10 e 25 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de aciclovir 200 mg contém:

aciclovir..... 200 mg
excipientes qsp.....1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, amido glicolato de sódio, amido de milho pré-gelatinizado, estearato de magnésio e sílica anidra coloidal.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: O aciclovir é um medicamento com atividade inibitória *in vitro* e *in vivo* contra o vírus do herpes humano, incluindo *Herpes simplex virus* (VHS) tipos 1 e 2, *Varicella zoster virus* (VZV), vírus *Epstein Barr* (VEB) e *Citomegalovirus* (CMV).

Indicações: Tratamento de infecções por *Herpes zoster*. Supressão (prevenção de recidivas) de infecções recorrentes por *Herpes simplex* em pacientes imunocompetentes.

Riscos do medicamento: Aciclovir comprimidos normalmente não é recomendado para mulheres grávidas. Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez durante ou após o tratamento com aciclovir. Informe ao seu médico se estiver amamentando.

O aciclovir é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a esta substância.

Pacientes idosos em tratamento com aciclovir devem tomar bastante líquido (converse com seu médico sobre isto).

Antes de iniciar o tratamento com aciclovir comprimidos, informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento. A probenecida aumenta a meia-vida média do aciclovir e a área sob a curva de concentração plasmática x tempo. Outras drogas que afetam a fisiologia renal poderiam potencialmente influenciar a farmacocinética do aciclovir. Todavia, a experiência clínica não identificou outras interações de drogas com o aciclovir.

Todos os pacientes devem ser orientados para assegurar que evitem a potencial transmissão do vírus, particularmente quando estiverem presentes lesões ativas.

Mutagenicidade: os resultados de uma grande série de testes *in vitro* e *in vivo* indicam que o aciclovir não representa um risco genético para o homem.

Carcinogenicidade: o aciclovir não se mostrou carcinogênico em estudos em longo prazo em ratos e camundongos.

Teratogenicidade: a administração sistêmica de aciclovir em testes-padrão acetos internacionalmente não produziu efeitos embriotóxicos ou teratogênicos em coelhos, ratos e camundongos. Em um teste não padronizado em ratos, foram observadas anormalidades fetais, mas apenas após doses subcutâneas tão altas que produziram toxicidade materna. O significado clínico destes resultados é incerto.

Fertilidade: efeitos adversos, quase sempre reversíveis, sobre a espermatogênese, em associação com toxicidade global em ratos e cães, foram relatados apenas com doses de aciclovir que excediam em muito aquelas empregadas terapêuticamente. Estudos de duas gerações em camundongos não revelaram qualquer efeito da administração oral de aciclovir sobre a fertilidade. Não há experiência sobre o efeito de aciclovir comprimidos sobre a fertilidade da mulher. No homem, foi demonstrado que aciclovir comprimidos não tem efeitos definidos sobre a contagem, morfologia ou motilidade dos espermatozoides.

Gravidez: a experiência em seres humanos é limitada, portanto, o uso de aciclovir deve ser considerado apenas quando os benefícios em potencial excederem a possibilidade de riscos desconhecidos.

Lactação: após administração oral de 200 mg de aciclovir cinco vezes ao dia, foi detectado aciclovir no leite materno em concentrações variando entre 0,6 a 4,1 vezes os níveis plasmáticos correspondentes. Estes níveis poderiam, potencialmente, expor os lactentes a doses de aciclovir de até 0,3 mg/kg/dia. Deve-se tomar cuidado caso aciclovir seja administrado a mulheres que estejam amamentando.

Não há contra-indicação relativa a faixas etárias.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Modo de uso: Para que o tratamento tenha o efeito desejado, é importante que você tome os comprimidos de acordo com as instruções de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. O tratamento com aciclovir comprimidos deve ser iniciado o mais cedo possível, após o aparecimento dos primeiros sinais de infecção. Os bons resultados do tratamento só serão alcançados se não houver interrupção do mesmo.

Herpes simplex em adultos: Um comprimido de aciclovir 200 mg, cinco vezes ao dia, com intervalos de aproximadamente 4 horas, omitindo-se as doses noturnas.

O tratamento deve continuar por 5 dias, mas deve ser estendido em infecções iniciais sérias.

Em pacientes gravemente imunocomprometidos (por exemplo, após transplante de medula óssea) ou em pacientes com distúrbios da absorção intestinal, a dose pode ser duplicada (400 mg).

A administração das doses deve ser iniciada tão cedo quanto possível, após o início da infecção: para os episódios recorrentes, isto deve ser

feito, de preferência, durante o período prodromico ou quando as lesões começam a aparecer.

Supressão de herpes simplex em adultos: Um comprimido de 200 mg quatro vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente seis horas.

Muitos pacientes podem ser convenientemente controlados com um regime de dose de 2 comprimidos de 200 mg 2 vezes ao dia, com intervalos de aproximadamente 12 horas. Uma redução da dose para 200 mg três vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente 8 horas, ou até duas vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente 12 horas, pode mostrar-se eficaz. Em alguns pacientes, podem ocorrer reinfeções em regime de doses totais diárias de 800 mg de aciclovir comprimidos.

O tratamento deve ser interrompido periodicamente, a intervalos de seis a doze meses, a fim de que se possam avaliar os progressos obtidos na história natural da doença.

Profilaxia de herpes simplex em adultos: Em pacientes imunocomprometidos, recomenda-se um comprimido de 200 mg quatro vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente 6 horas.

Para pacientes gravemente imunocomprometidos (por exemplo, após transplante de medula óssea) ou para pacientes com problemas de absorção intestinal, a dose pode ser dobrada (400 mg).

A duração da administração profilática é determinada pela duração do período de risco.

Crianças: Para tratamento, assim como para a profilaxia de infecções por *Herpes simplex* em crianças imunocomprometidas, com mais de dois anos de idade, as doses indicadas são as mesmas que para adultos. A metade dessas doses deve ser dada a crianças menores de dois anos. Não há dados específicos disponíveis relativos à supressão de infecções por *Herpes simplex* em crianças imunocompetentes.

Idosos: Em pacientes idosos, o *clearance* corporal total do aciclovir declina paralelamente ao *clearance* da creatinina. Deve-se manter uma adequada hidratação dos pacientes que estejam tomando altas doses de aciclovir. Deve-se dispensar atenção especial à redução das doses para pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência renal: Para o tratamento e profilaxia de infecções por *Herpes simplex* em pacientes com insuficiência renal, as doses orais recomendadas não conduzirão a um acúmulo de aciclovir acima dos níveis que foram estabelecidos como sendo seguros por infusão intravenosa. Entretanto, para pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* da creatinina inferior a 10 ml/minuto), recomenda-se um ajuste de dose para 200 mg duas vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente 12 horas.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Reações adversas: Durante o tratamento com aciclovir podem aparecer erupções cutâneas (irritações da pele) ou problemas gastrintestinais, tais como náusea, vômito, diarreia e dores abdominais. Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

Conduta no caso de superdose:

Sintomas: O aciclovir é apenas parcialmente absorvido no trato gastrointestinal. É improvável que ocorram efeitos tóxicos graves se uma dose de até 5 g for tomada em uma única ocasião. Não há dados disponíveis sobre as consequências da ingestão de doses mais altas. Doses únicas intravenosas de até 80 mg/kg foram inadvertidamente administradas sem efeitos adversos.

Tratamento: A ingestão de doses de aciclovir acima de 5g exige uma observação rigorosa do paciente. O aciclovir é dializável.

Cuidados de conservação e uso: Conservar o medicamento na embalagem original, guardar em temperatura abaixo de 25°C, protegido da umidade. O prazo de validade deste produto é de 24 meses e encontra-se impresso no cartucho.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Características químicas e farmacológicas:

Farmacodinâmica: O aciclovir é um nucleosídeo sintético análogo da purina com atividade inibitória *in vitro* e *in vivo* contra o vírus do herpes humano, incluindo *Herpes simplex virus* (VHS) tipos 1 e 2, *Varicella zoster virus* (VZV), vírus *Epstein Barr* (VEB) e *Citomegalovirus* (CMV). Em culturas celulares, o aciclovir tem maior atividade antiviral contra VHS-1, seguido (em ordem decrescente de potência) por VHS-2, VZV, VEB e CMV.

A atividade inibitória do aciclovir para VHS-1, VHS-2, VZV, VEB e CMV é altamente seletiva. Uma vez que a enzima timidina quinase (TK) de células normais não infectadas não utiliza o aciclovir como substrato, a toxicidade do aciclovir para células do hospedeiro mamífero é baixa. No entanto, a TK codificada pelo VHS, VZV e VEB converte o aciclovir a monofosfato de aciclovir, um análogo nucleosídeo que é então convertido ao difosfato e, finalmente, ao trifosfato por enzimas celulares. O trifosfato de aciclovir interfere com a DNA polimerase viral inibindo a replicação do vírus: sua incorporação ao DNA viral resulta no término da cadeia.

A administração prolongada ou repetida de aciclovir a pacientes gravemente imunocomprometidos pode resultar na seleção de cepas de vírus com sensibilidade reduzida que podem não responder ao tratamento contínuo com aciclovir. A maioria das cepas isoladas clinicamente com sensibilidade reduzida mostrou-se relativamente deficiente em TK viral. No entanto, também foram relatadas cepas com TK viral ou DNA polimerase alteradas. A exposição ao aciclovir, *in vitro*, de VHS isolado clinicamente também pode levar ao aparecimento de cepas menos sensíveis. A relação entre a sensibilidade do VHS isolado clinicamente determinada *in vitro* e a resposta clínica ao tratamento com aciclovir não está bem definida.

Farmacocinética: O aciclovir é apenas parcialmente absorvido no intestino. As médias das concentrações plasmáticas máximas em estado estável de equilíbrio (C_{ss} máx) após doses de 200 mg administradas a cada 4 horas foram de 0,7 µg/ml, e os níveis plasmáticos mínimos equivalentes (C_{ss} mín) foram de 0,4 µg/ml. Os níveis de C_{ss} máx correspondentes após

doses de 400 mg e 800 mg administradas a cada 4 horas foram de 1,2 µg/ml e 1,8 µg/ml respectivamente, e os níveis equivalentes de C_{ss} mín. foram de 0,6 µg/ml e 0,9 µg/ml.

Com base em estudos com administração intravenosa do aciclovir em adultos, a sua meia-vida plasmática final foi determinada como sendo de cerca de 2,9 horas. A maior parte da droga é excretada inalterada pelos rins. O *clearance* renal do aciclovir é substancialmente superior ao da creatinina, indicando que a secreção tubular, além da filtração glomerular, contribui para a eliminação renal da droga. A 9-carboximetoximetilguanina é o único metabólito significativo do aciclovir e é responsável por 10-15% da quantidade administrada da droga recuperada na urina.

Quando o aciclovir é administrado uma hora após a administração de 1 g de probenecida, a meia-vida terminal e a área sob a curva da concentração plasmática x tempo são estendidas em 18% e 40%, respectivamente.

Em pacientes com insuficiência renal crônica, verificou-se que a meia-vida média final do aciclovir é de 19,5 horas. A meia-vida média do aciclovir durante a hemodiálise foi de 5,7 horas. Os níveis plasmáticos do aciclovir caíram aproximadamente 60% durante a diálise.

Os níveis no fluido cérebro-espinhal são aproximadamente 50% dos níveis plasmáticos correspondentes. A ligação às proteínas plasmáticas é relativamente baixa (9 a 33%) e não são previstas interações de drogas envolvendo deslocamento de sítio de ligação.

Estudos realizados não mostraram alterações aparentes na farmacocinética do aciclovir ou da zidovudina, quando administrados simultaneamente a pacientes infectados pelo HIV.

Indicações: Tratamento de infecções por *Herpes zoster*. Supressão (prevenção de recidivas) de infecções recorrentes por *Herpes simplex* em pacientes imunocompetentes.

Contra-indicações: O aciclovir é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a esta substância.

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto: Para que o tratamento tenha o efeito desejado, é importante que você tome os comprimidos de acordo com as instruções de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

O tratamento com aciclovir comprimidos deve ser iniciado o mais cedo possível, após o aparecimento dos primeiros sinais de infecção. Os bons resultados do tratamento só serão alcançados se não houver interrupção do mesmo. Conservar o medicamento na embalagem original, guardar em temperatura abaixo de 25°C, protegido da umidade. O prazo de validade deste produto é de 24 meses e encontra-se impresso no cartucho.

POSOLOGIA

Herpes simples em adultos: Um comprimido de aciclovir 200 mg, cinco vezes ao dia, com intervalos de aproximadamente 4 horas, omitindo-se as doses noturnas. O tratamento deve continuar por 5 dias, mas deve ser estendido em infecções iniciais sérias.

Em pacientes gravemente imunocomprometidos (por exemplo, após transplante de medula óssea) ou em pacientes com distúrbios da absorção intestinal, a dose pode ser duplicada (400 mg).

A administração das doses deve ser iniciada tão cedo quanto possível, após o início da infecção; para os episódios recorrentes, isto deve ser feito, de preferência, durante o período prodromico ou quando as lesões começam a aparecer.

Supressão de herpes simples em adultos: Um comprimido de 200 mg quatro vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente seis horas.

Muitos pacientes podem ser convenientemente controlados com um regime de dose de 2 comprimidos de 200 mg 2 vezes ao dia, com intervalos de aproximadamente 12 horas. Uma redução da dose para 200 mg três vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente 8 horas, ou até duas vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente 12 horas, pode mostrar-se eficaz. Em alguns pacientes, podem ocorrer reinfecções em regime de doses totais diárias de 800 mg de aciclovir comprimidos.

O tratamento deve ser interrompido periodicamente, a intervalos de seis a doze meses, a fim de que se possam avaliar os progressos obtidos na história natural da doença.

Profilaxia de herpes simples em adultos: Em pacientes imunocomprometidos, recomenda-se um comprimido de 200 mg quatro vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente 6 horas.

Para pacientes gravemente imunocomprometidos (por exemplo, após transplante de medula óssea) ou para pacientes com problemas de absorção intestinal, a dose pode ser dobrada (400 mg).

A duração da administração profilática é determinada pela duração do período de risco.

Crianças: Para tratamento, assim como para a profilaxia de infecções por *Herpes simplex* em crianças imunocomprometidas, com mais de dois anos de idade, as doses indicadas são as mesmas que para adultos. A metade dessas doses deve ser dada a crianças menores de dois anos. Não há dados específicos disponíveis relativos à supressão de infecções por *Herpes simplex* em crianças imunocompetentes.

Idosos: Em pacientes idosos, o *clearance* corporal total do aciclovir declina paralelamente ao *clearance* da creatinina. Deve-se manter uma adequada hidratação dos pacientes que estejam tomando altas doses de aciclovir. Deve-se dispensar atenção especial à redução das doses para pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência renal: Para o tratamento e profilaxia de infecções por *Herpes simplex* em pacientes com insuficiência renal, as doses orais recomendadas não conduzirão a um acúmulo de aciclovir acima dos níveis que foram estabelecidos como sendo seguros por infusão intravenosa. Entretanto, para pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* da creatinina inferior a 10 ml/minuto), recomenda-se um ajuste de dose para 200 mg duas vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente 12 horas.

Advertências: Todos os pacientes devem ser orientados para assegurar que evitem a potencial transmissão do vírus, particularmente quando estiverem presentes lesões ativas.

Mutagenicidade: os resultados de uma grande série de testes *in vitro* e *in vivo* indicam que o aciclovir não representa um risco genético para o homem.

Carcinogenicidade: o aciclovir não se mostrou carcinogênico em estudos em longo prazo em ratos e camundongos.

Teratogenicidade: a administração sistêmica de aciclovir em testes-padrão aceitos internacionalmente não produziu efeitos embriotoxícos ou teratogênicos em coelhos, ratos e camundongos. Em um teste não padronizado em ratos, foram observadas anormalidades fetais, mas apenas após doses subcutâneas tão altas que produziram toxicidade materna. O significado clínico destes resultados é incerto.

Fertilidade: efeitos adversos, quase sempre reversíveis, sobre a espermatogênese, em associação com toxicidade global em ratos e cães, foram relatados apenas com doses de aciclovir que excediam em muito aquelas empregadas terapêuticamente. Estudos de duas gerações em camundongos não revelaram qualquer efeito da administração oral de aciclovir sobre a fertilidade. Não há experiência sobre o efeito de aciclovir comprimidos sobre a fertilidade da mulher. No homem, foi demonstrado que aciclovir comprimidos não tem efeitos definidos sobre a contagem, morfologia ou motilidade dos espermatozoides.

Gravidez: a experiência em seres humanos é limitada, portanto, o uso de aciclovir deve ser considerado apenas quando os benefícios em potencial excederem a possibilidade de riscos desconhecidos.

Lactação: após administração oral de 200 mg de aciclovir cinco vezes ao dia, foi detectado aciclovir no leite materno em concentrações variando entre 0,6 a 4,1 vezes os níveis plasmáticos correspondentes. Estes níveis poderiam, potencialmente, expor os lactentes a doses de aciclovir de até 0,3 mg/kg/dia. Deve-se tomar cuidado caso aciclovir seja administrado a mulheres que estejam amamentando.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco: Em pacientes idosos, o *clearance* corporal total do aciclovir declina paralelamente ao *clearance* da creatinina. Deve-se manter uma adequada hidratação dos pacientes que estejam tomando altas doses de aciclovir. Deve-se dispensar atenção especial à redução das doses para pacientes com insuficiência renal.

Interações medicamentosas: A probenecida aumenta a meia-vida média do aciclovir e a área sob a curva de concentração plasmática x tempo. Outras drogas que afetam a fisiologia renal poderiam potencialmente influenciar a farmacocinética do aciclovir. Todavia, a experiência clínica não identificou outras interações de drogas com o aciclovir.

Reações adversas a medicamentos: Relatou-se o aparecimento de erupções cutâneas em alguns pacientes que tomaram aciclovir por via oral. Com a suspensão da droga, houve desaparecimento espontâneo das erupções. Efeitos gastrointestinais, os quais incluíram náusea, vômito, diarreia e dores abdominais, foram observados em alguns pacientes que tomaram aciclovir por via oral.

Em estudos duplo-cegos, controlados por placebo, a incidência de ocorrências gastrointestinais não diferiu entre os pacientes que receberam placebo e os que receberam aciclovir.

Ocasionalmente foram relatadas reações neurológicas reversíveis, como tontura, estados confusionais, alucinações e sonolência, geralmente em pacientes com insuficiência renal ou outros fatores predisponentes.

Foram feitos relatos ocasionais de perda de cabelo difusa e acelerada. Como este tipo de perda de cabelo foi associado a uma ampla variedade de patologias e de medicamentos, a relação entre estes eventos e o tratamento com o aciclovir é incerta.

Outras ocorrências, embora raramente verificadas, foram: aumentos discretos e transitórios na bilirrubina e enzimas hepáticas, pequenos aumentos na uréia e creatinina sanguíneas, pequenos decréscimos nos índices hematológicos, cefaléia e fadiga.

Em pacientes recebendo terapia anti-retroviral (principalmente zidovudina), nenhum aumento significativo na toxicidade foi associado à adição de aciclovir.

Superdose:

Sintomas: O aciclovir é apenas parcialmente absorvido no trato gastrointestinal. É improvável que ocorram efeitos tóxicos graves se uma dose de até 5 g for tomada em uma única ocasião. Não há dados disponíveis sobre as consequências da ingestão de doses mais altas. Doses únicas intravenosas de até 80 mg/kg foram inadvertidamente administradas sem efeitos adversos.

Tratamento: A ingestão de doses de aciclovir acima de 5g exige uma observação rigorosa do paciente. O aciclovir é dialisável.

Armazenagem: Conservar o medicamento na embalagem original, guardar em temperatura abaixo de 25°C, protegido da umidade. O prazo de validade deste produto é de 24 meses e encontra-se impresso no cartucho.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS N° 1.2675.0017

Farm. Resp.: Dra. Ana Paula C. Neumann

CRF-SP n° 33512

Fabricado por: Ranbaxy Laboratories Limited

Industrial Area - 3, n°455001

Dewas - Madhya Pradesh, Índia

Importado por: Mepha Inv., Desenv. e Fab. Farm. Ltda.

Av. Ceci, 820 - Tamboré - Barueri - SP

CNPJ n° 72.593.791/0001-11

Indústria Brasileira

Subsidiária de Mepha Ltd, Basileia, Suíça.

ratiopharm é marca registrada de ratiopharm GmbH,

Ulm, Alemanha.



B170103/06-01
MO - VE180