aciclovir

Comprimidos
200 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

aciclovir
Medicamento genérico – Lei nº 9.787 de 1999.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES
aciclovir 200 mg – embalagens com 10 e 25 comprimidos

USO ORAL
USO ADULTO E USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de 200 mg contém:
aciclovir.....200 mg
Excipientes.....q.s.p. 1comprimido
Excipientes: celulose microcristalina, amidoglicolato de sódico, amido, estearato de magnésio e dióxido de silício.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O aciclovir é usado no tratamento de infecções pelo vírus *Herpes simplex* na pele e nas mucosas, incluindo herpes genital inicial e recorrente.
É indicado também na supressão (prevenção de recidivas) de infecções recorrentes por *Herpes simplex* em pacientes imunocompetentes e na profilaxia de infecções por *Herpes simplex* em pacientes imunocomprometidos. O aciclovir é usado, ainda, no tratamento de infecções de *Herpes zoster*. Estudos têm demonstrado que o tratamento precoce de Herpes zoster com aciclovir produz efeito benéfico na dor e pode reduzir a incidência de neuralgia pós-herpética (dor associada ao *Herpes zoster*). O aciclovir também é usado no tratamento de pacientes seriamente imunocomprometidos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O aciclovir reduziu significativamente a replicação viral, a formação de novas lesões e a duração dos sintomas nos casos de herpes recorrente (81,5% dos casos)[1].
[1] AM, ROMPALO, et al. Oral acyclovir for treatment of first-episode herpes simplex virus proctitis. [s.l.], v. 259, n. 19, p. 2879-2881, 1988. ISSN.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação:
O aciclovir é um nucleosídeo sintético, análogo da purina, com atividade inibitória *in vitro* e *in vivo* contra os vírus da família herpesvírus, incluindo vírus *Herpes simplex* (VHS), tipos 1 e 2; vírus *Varicella zoster* (VVZ); vírus *Epstein-Barr* (VEB) e Citomegalovirus (CMV). Em culturas celulares, o aciclovir tem maior atividade antiviral contra o VHS-1, seguido (em ordem decrescente de potência) pelo VHS-2, VVZ, VEB e CMV.
A atividade inibitória do aciclovir sobre VHS-1, VHS-2, VVZ, VEB e CMV é altamente seletiva. Uma vez que a enzima timidina quinase (TQ) de células normais não infectadas não utiliza o aciclovir como substrato, a toxicidade do aciclovir para as células do hospedeiro mamífero é baixa. No entanto, a TQ codificada pelo VHS, VVZ e VEB converte o aciclovir em monofosfato de aciclovir, um análogo nucleosídeo que é, então, convertido em difosfato e, finalmente, em trifosfato, por enzimas celulares. O trifosfato de aciclovir interfere com a DNA-polimerase viral e inibe a replicação do DNA viral, resultando na terminação da cadeia seguida da incorporação do DNA viral.

Efeitos farmacodinâmicos:

A administração prolongada ou repetida de aciclovir em pacientes seriamente 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 com sensibilidade reduzida, isoladas clinicamente, mostrou-se relativamente deficiente em TQ viral. No entanto, também foram relatadas cepas com TQ viral ou DNA-polimerase alteradas. A exposição do VHS isolado clinicamente ao aciclovir, *in vitro*, 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.
Todos os pacientes devem ser orientados, a fim de evitar a potencial transmissão do vírus, particularmente quando há lesões ativas presentes.

Propriedades farmacocinéticas:

Absorção
O aciclovir é apenas parcialmente absorvido no intestino. As médias das concentrações plasmáticas máximas atingidas em estado estável de equilíbrio ($C_{máx}$), após doses de 200 mg, administradas a cada quatro horas, foram de 3,1 µM (0,7 µg/mL) e os níveis plasmáticos mínimos equivalentes ($C_{mín}$) foram de 1,8 µM (0,4 µg/mL). Os níveis de $C_{máx}$ correspondentes após doses de 400 mg e 800 mg, administradas a cada quatro horas, foram de 5,3 µM (1,2 µg/mL) e 8 µM (1,8 µg/mL) respectivamente, e os níveis equivalentes de $C_{mín}$ foram de 2,7 µM (0,6 µg/mL) e 4µM (0,9 µg/mL).

Em adultos, as médias das concentrações plasmáticas máximas atingidas ($C_{máx}$)após infusão por uma hora de 2,5 mg/kg; 5 mg/kg; 10 mg/kg ou 15 mg/kg foram 22,7 µM (5,1 µg/mL); 43,6 µM (9,8µg/mL); 92 µM (20,7 µg/mL) e 105 µM (23,6 µg/mL), respectivamente. Os níveis mínimos equivalentes ($C_{mín}$), sete horas mais tarde, foram de 2,2 µM (0,5 µg/mL); 3,1 µM (0,7µg/mL); 10,2 µM (2,3 µg/mL) e 8,8 µM (2,0µg/mL), respectivamente.

Em crianças com mais de 1 ano de idade, foram observados médias das concentrações plasmáticas máximas ($C_{máx}$) e níveis mínimos ($C_{mín}$) semelhantes quando uma dose de 250 mg/m^2 foi substituída por 5mg/kg, e uma dose de 500 mg/m^2 foi substituída por 10 mg/kg. Em recém-nascidos (0-3 meses de vida) tratados com doses de 10 mg/kg, administradas por um período de infusão de uma hora a cada oito horas, a $C_{máx}$ verificada foi de 61,2 µM (13,8 µg/mL) e a $C_{mín}$, de 10,1 µM (2,3 µg/mL).

Distribuição
Os níveis do fluido cérebro-espinhal são de aproximadamente 50% dos níveis plasmáticos correspondentes. A ligação às proteínas plasmáticas é relativamente baixa (9 a 33%), e não estão previstas interações medicamentosas que envolvam deslocamento do sítio de ligação.

Eliminação
Em adultos, a meia-vida plasmática final do aciclovir, após administração de aciclovir IV por infusão, é de aproximadamente 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, responsável por 10-15% da dose excretada na urina. Quando o aciclovir é administrado uma hora após 1 g de probenecida, a meia-vida final e a área sob a curva de tempo da concentração plasmática estendem-se para 18% e 40%, respectivamente.
Em recém-nascidos (0 a 3 meses de vida) tratados com 10 mg/kg administrados por infusão, durante um período de uma hora a cada oito horas, o tempo de meia-vida terminal foi de 3,8 horas.

Populações de pacientes especiais
Em pacientes com insuficiência renal crônica, verificou-se que a meia-vida final foi de 19,5 horas. A meia-vida média do aciclovir durante a hemodiálise foi de 5,7 horas. Os níveis plasmáticos de aciclovir caíram aproximadamente 60% durante a diálise.
Em idosos, o *clearance* corporal total cai com o aumento da idade, associado à diminuição no *clearance* da creatinina, apesar de haver pouca alteração na meia-vida plasmática final.
Os estudos não demonstraram alterações no comportamento farmacocinético do aciclovir ou da zidovudina quando ambos foram administrados simultaneamente a pacientes infectados pelo HIV.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O aciclovir é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao aciclovir ou ao valaciclovir.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes com insuficiência renal e idosos:
O aciclovir é eliminado por *clearance* renal e por isso, a dose deve ser reduzida em pacientes com insuficiência renal (ver Posologia e Modo de uso*)*. Para idosos, deve ser considerada a redução na dosagem, uma vez que estes pacientes normalmente têm a função renal reduzida.
Tanto pacientes com insuficiência renal quanto idosos têm risco aumentado de desenvolver efeitos adversos neurológicos, e devem ser monitorados cuidadosamente.
Em casos reportados, essas reações foram geralmente reversíveis com a descontinuação do tratamento (ver Reações Adversas).
Deve-se manter a hidratação adequada em pacientes que estejam recebendo altas doses de aciclovir.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Deve-se levar em conta os resultados dos estudos clínicos disponíveis e o perfil dos eventos adversos já descritos para o aciclovir, quando considerar a habilidade do paciente em dirigir e operar máquinas. Não existem estudos para investigar os efeitos do aciclovir na habilidade de dirigir ou operar máquinas. Um efeito prejudicial sobre estas atividades não pode ser previsto a partir da farmacologia da droga.

Gravidez e Lactação

O uso comercial de aciclovir em seres humanos tem produzido registros do uso de formulações de aciclovir durante a gravidez. Os dados encontrados não demonstraram aumento no número de defeitos congênitos nos indivíduos expostos a aciclovir, quando comparados à população em geral. E nenhum desses defeitos congênitos mostrou um padrão único e consistente que pudesse sugerir uma causa comum.
O uso de aciclovir deve ser considerado apenas quando o benefício potencial for maior que a possibilidade de riscos para o feto.
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. Esses 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.

Categoria B de risco na gravidez

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Mutagênese
Os resultados de uma ampla variedade de testes de mutagenicidade in vitro e in vivo indicam que o aciclovir representa um risco genético pouco provável para o homem.

Carcinogênese
Em estudos de longo prazo em ratos e camundongos, aciclovir não mostrou nenhuma carcinogenicidade.

Teratogênese
A administração sistêmica do aciclovir em testes padronizados internacionalmente aceitos não produziu efeitos embriotóxicos ou teratogênicos em coelhos, ratos ou camundongos. Em um teste não padronizado em ratos, foram observadas anomalias fetais, porém apenas após doses subcutâneas tão altas que produziram toxicidade materna. A relevância clínica destes resultados é incerta.

Fertilidade
Efeitos adversos amplamente reversíveis sobre a espermatogênese em associação com toxicidade global em ratos e cães foram relatados apenas com doses de aciclovir muito maiores do que os empregados terapeuticamente. Estudos de duas gerações em camundongos não revelaram qualquer efeito sobre a fertilidade do aciclovir administrado oralmente.
Não existem dados que indiquem que aciclovir o afete a fertilidade das mulheres.
Em um estudo com 20 pacientes homens com contagem de espermatozoides normal, aciclovir administrado oralmente em doses de até 1g por dia durante 6 meses não demonstrou efeito clinicamente significativo na contagem, morfologia e nem na motilidade dos espermatozoides.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foi identificada nenhuma interação clinicamente significativa.
O aciclovir é eliminado primariamente inalterado na urina, via secreção tubular renal ativa. Qualquer droga administrada concomitantemente, que afete esse mecanismo, pode aumentar a concentração plasmática do aciclovir. A probenecida e a cimetidina aumentam a área sob a curva (ASC) do aciclovir por esse mecanismo, e reduzem o

clearance renal do aciclovir. De modo similar, aumentos nas ASCs plasmáticas do aciclovir e do metabólito inativo de micofenolato de mofetil, um agente imunossupressor usado em pacientes transplantados, foram demonstrados quando as drogas foram coadministradas.
Entretanto, nenhum ajuste de dose é necessário por causa do amplo índice terapêutico do aciclovir.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento
Mantenha os comprimidos em sua embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15- 30ºC), protegido da umidade.

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico / Características organolépticas
Os comprimidos de aciclovir 200 mg são: biconvexos, não revestidos, em formato de cápsula, de coloração branca a quase branca, gravados em relevo com '200' em uma das faces e 'ACV' na outra face.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso
Uso exclusivamente oral.

Posologia

Tratamento de Herpes simples em adultos:
Um comprimido de aciclovir 200 mg, cinco vezes ao dia, com intervalos de aproximadamente quatro horas, omitindo-se a dose noturna. O tratamento precisa ser mantido por cinco dias, mas deve ser estendido em infecções iniciais graves. Em pacientes gravemente imunocomprometidos (por exemplo, após transplante de medula óssea) ou com distúrbios de absorção intestinal, a dose pode ser duplicada (400 mg) ou, alternativamente, pode-se considerar a administração de doses intravenosas.
A administração das doses deve ser iniciada tão cedo quanto possível, após o surgimento da infecção. Para os episódios recorrentes, isso deve ser feito, de preferência, durante o período prodrômico ou imediatamente após aparecerem os primeiros sinais ou sintomas.

Supressão de Herpes simples em adultos imunocompetentes:
Um comprimido de aciclovir 200 mg, quatro vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente seis horas.
Muitos pacientes podem ser convenientemente controlados com um regime de 400 mg, duas vezes ao dia, com intervalos de aproximadamente 12 horas. Uma redução da dose para 200 mg, três vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente oito horas, ou até duas vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente 12 horas, podem mostrar-se eficazes.

Em alguns pacientes, podem ocorrer reinfecções em regime de doses totais diárias de 800 mg de aciclovir.
O tratamento deve ser interrompido periodicamente, em intervalos de seis a doze meses, a fim de que se possa avaliar o progresso obtido na história natural da doença.

Profilaxia de Herpes simples em adultos:
Em pacientes imunocomprometidos, recomenda-se um comprimido de aciclovir 200 mg, quatro vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente seis horas.
Para pacientes gravemente imunocomprometidos (por exemplo, após transplante de medula óssea) ou com problemas de absorção intestinal, a dose pode ser dobrada (400 mg) ou, alternativamente, considerada a administração de doses intravenosas.
A duração da administração profilática é determinada pela duração do período de risco.

Tratamento de Herpes zoster em adultos:
Doses de 800 mg de aciclovir, cinco vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente quatro horas, omitindo-se a dose noturna. O tratamento deve ter a duração de sete dias.

Em pacientes gravemente imunocomprometidos (por exemplo, após transplante de medula óssea) ou com problemas de absorção intestinal, deve ser considerada a administração de doses intravenosas.
A administração das doses deve ser instituída tão cedo quanto possível, após o surgimento da infecção. O tratamento proporciona melhores resultados se for iniciado assim que apareçam as erupções cutâneas.

Tratamento em pacientes gravemente imunocomprometidos:
Doses de 800 mg de aciclovir, quatro vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente seis horas.
No tratamento de pacientes receptores de medula óssea, esta dose deve ser precedida por terapia de um mês com aciclovir intravenoso.
A duração do tratamento estudada em pacientes após transplante de medula óssea foi de seis meses (de um a sete meses após o transplante). Em pacientes portadores de HIV avançado, o tratamento estudado foi de 12 meses, mas é desejável que estes pacientes continuem o tratamento por um período maior.

Crianças:
Para tratamento, assim como para profilaxia, de infecções por herpes simples em crianças imunocomprometidas com mais de 2 anos de idade, as doses são as mesmas indicadas para adultos.
Em crianças menores de 2 anos de idade deve-se administrar metade da dose (200 mg) de aciclovir, quatro vezes ao dia (ou 20 mg/kg - não excedendo 800 mg/dia - quatro vezes ao dia). Manter por cinco dias.
Não há dados disponíveis relativos à supressão de infecções por *Herpes simplex* ou ao tratamento de infecção de *Herpes zoster* em crianças imunocompetentes.
Alguns dados limitados sugerem que em crianças imunocomprometidas com mais de 2 anos a dose do adulto pode ser utilizada.

Insuficiência renal:
O aciclovir deve ser administrado com cautela a pacientes com insuficiência renal. Hidratação adequada deve ser mantida.
Para o tratamento e a profilaxia de infecções de Herpes simples, em pacientes com insuficiência renal, as doses orais recomendadas não levarão ao 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 ajuste de dose para 200 mg, duas vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente 12 horas.
Para o tratamento das infecções de *Herpes zoster* e na administração a pacientes seriamente imunocomprometidos, recomenda-se ajustar a dose para 800 mg, duas vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente 12 horas, nos pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* da creatinina inferior a 10 mL/minuto), e para 800 mg, três ou quatro vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente oito horas para pacientes com insuficiência renal moderada (*clearance* da creatinina na faixa de 10-25 mL/minuto).

9. REAÇÕES ADVERSAS

As categorias de frequência associadas às reações adversas listadas abaixo são estimadas. Para a maioria dos eventos, não estavam disponíveis dados adequados para estimar a incidência. Além disso, eventos adversos podem variar sua incidência dependendo da indicação.

Reação muito comum (> 1/10);
Reação comum (> 1/100 e < 1/10);
Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100);
Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000);
Reação muito rara (< 1/10.000).

Reações comuns (>1/100 e <1/10):
- dor de cabeça, tonteira. Estas reações são reversíveis, e geralmente relatadas por pacientes com distúrbios renais, ou com outros fatores predisponentes (ver “Advertências e Precauções”);
- náusea, vômito, diarreia, dores abdominais;
- prurido, erupções cutâneas (incluindo fotossensibilidade);
- fadiga, febre.

Reações incomuns (>1.000 e <1/100):
- urticária, alopecia difusa acelerada. Esta última reação está associada a uma grande variedade de doenças e medicamentos. A relação deste evento com a terapia com aciclovir é incerta.

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000):
- anafilaxia;
- dispneia;

- aumentos reversíveis da bilirrubina e das enzimas hepáticas;
- angioedema;
- aumento nos níveis de ureia e creatinina sanguínea.

Reações muito raras (<1/10.000):
- anemia, leucopenia e trombocitopenia;
- agitação, confusão, tremor, ataxia, disartria, alucinações, sintomas psicóticos, convulsões, sonolência, encefalopatia e coma. Estas reações são reversíveis, e geralmente relatadas por pacientes com distúrbios renais, ou com outros fatores predisponentes (ver "Advertências e Precauções");
- hepatite, icterícia;
- insuficiência renal aguda, dor renal. Esta última reação pode estar associada com insuficiência renal.

Em caso de eventos adversos, notifique-os ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas e sinais:
O aciclovir é apenas parcialmente absorvido no trato gastrintestinal. É provável que não ocorram efeitos tóxicos se uma dose de até 20 g de aciclovir for tomada em uma única ocasião. Acidentalmente, superdoses de aciclovir oral repetidas por vários dias foram relacionadas a efeitos gastrintestinais (como náuseas e vômitos) e neurológicos (dor de cabeça e confusão).

Tratamento:
Os pacientes devem ser observados cuidadosamente para os sinais de toxicidade. A hemodiálise aumenta significativamente a remoção de aciclovir do sangue, e pode ser considerada uma opção de tratamento em eventos de superdosagem sintomática.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

Reg. MS.:	1.2352.0057
Farm. Resp.:	Adriana M. C. Cardoso CRF - RJ N° 6750
Fabricado por:	Sun Pharmaceutical Ind. Ltd. Industrial Area – 3 A.B. Road, Dewas, 455 001, Madhya Pradesh – 455001, Índia
Importado e Registrado por:	Ranbaxy Farmacêutica Ltda. Av. Eugênio Borges, 1.060, Arsenal – São Gonçalo – RJ CEP: 24751-000 CNPJ: 73.663.650/0001-90
Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC):	0800 704 7222

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

ACI_VPROF
08/2017

Anexo B – Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			**Dados da petição/notificação que altera a bula**				**Dados das alterações de bulas**		
Data do expediente	**Nº Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
21/02/14	0137216/14-5	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/02/14	N/A	N/A	N/A	Adequação à RDC Nº47/09.	VP/VPS	200 mg: Embalagem com 10 e 25 comprimidos
17/09/2014	0771275/14-8	10452– GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	17/09/2014	0771275/14-8	10452– GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	17/09/2014	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	200 mg: Embalagem com 10 e 25 comprimidos
28/01/2016	N/A	1418 - GENERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula		N/A	1418 - GENERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula		Identificação do medicamento Dizeres legais	VP/VPS	200 mg: Embalagem com 10 e 25 comprimidos
10/10/2017	NA	10452– GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12			10452– GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12		Dizeres legais	VP/VPS	200 mg: Embalagem com 10 e 25 comprimidos

aciclovir

Comprimidos
400 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

aciclovir
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES
Comprimidos de 400 mg – embalagens com 10 e 25 comprimidos

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de produto 400 mg contém:
aciclovir ..... 400 mg
excipientes.....q.s.p..... 1 comprimido
Excipientes: celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, amido, estearato de magnésio e dióxido de silício.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Aciclovir é usado no tratamento de infecções pelo vírus *Herpes simplex* na pele e nas mucosas, incluindo herpes genital inicial e recorrente.
É indicado também na supressão (prevenção de recidivas) de infecções recorrentes por *Herpes simplex* em pacientes imunocompetentes e na profilaxia de infecções por *Herpes simplex* em pacientes imunocomprometidos.
O aciclovir é usado, ainda, no tratamento de infecções de Herpes zoster. Estudos têm demonstrado que o tratamento precoce de Herpes zoster com aciclovir produz efeito benéfico na dor e pode reduzir a incidência de neuralgia pós-herpética (dor associada ao Herpes zoster). O aciclovir também é usado no tratamento de pacientes seriamente imunocomprometidos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
O aciclovir reduziu significativamente a replicação viral, a formação de novas lesões e a duração dos sintomas nos casos de herpes recorrente (81,5% dos casos)[1]
[1] AM, ROMPALO, et al. Oral acyclovir for treatment of first-episode herpes simplex virus proctitis. [s.l.], v. 259, n. 19, p. 2879-2881, 1988. ISSN.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas
Mecanismo de ação:
O aciclovir é um nucleosídeo sintético, análogo da purina, com atividade inibitória *in vitro* e *in vivo* contra os vírus da família herpesvírus, incluindo vírus *Herpes simplex* (VHS), tipos 1 e 2; vírus *Varicella zoster* (VVZ); vírus *Epstein Barr* (VEB) e Citomegalovirus (CMV). Em culturas celulares, o aciclovir tem maior atividade antiviral contra o VHS-1, seguido (em ordem decrescente de potência) pelo VHS-2, VVZ, VEB e CMV.
A atividade inibitória do aciclovir sobre VHS-1, VHS-2, VVZ, VEB e CMV é altamente seletiva. Uma vez que a enzima timidina quinase (TQ) de células normais não-infectadas não utiliza o aciclovir como substrato, a toxicidade do aciclovir para as células do hospedeiro mamífero é baixa. No entanto, a TQ codificada pelo VHS, VVZ e VEB converte o aciclovir em monofosfato de aciclovir, um análogo nucleosídeo que é, então, convertido em difosfato e, finalmente, em trifosfato, por enzimas celulares. O trifosfato de aciclovir interfere com a DNA-polimerase viral e inibe a replicação do DNA viral, resultando na terminação da cadeia seguida da incorporação do DNA viral.

Efeitos farmacodinâmicos:
A administração prolongada ou repetida de aciclovir em pacientes seriamente 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 com sensibilidade reduzida, isoladas clinicamente, mostrou-se relativamente deficiente em TQ viral. No entanto, também foram relatadas cepas com TQ viral ou DNA-polimerase alteradas. A exposição do VHS isolado clinicamente ao aciclovir, *in vitro*, 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.
Todos os pacientes devem ser orientados, a fim de evitar a potencial transmissão do vírus, particularmente quando há lesões ativas presentes.

Propriedades farmacocinéticas:
Absorção
O aciclovir é apenas parcialmente absorvido no intestino. As médias das concentrações plasmáticas máximas atingidas em estado estável de equilíbrio ($C_{máx}$), após doses de 200 mg, administradas a cada quatro horas, foram de 3,1 µM (0,7 µg/mL) e os níveis plasmáticos mínimos equivalentes ($C_{mín}$) foram de 1,8 µM (0,4 µg/mL). Os níveis de $C_{máx}$ correspondentes após doses de 400 mg e 800 mg, administradas a cada quatro horas, foram de 5,3 µM (1,2 µg/mL) e 8 µM (1,8 µg/mL) respectivamente, e os níveis equivalentes de $C_{mín}$ foram de 2,7 µM (0,6 µg/mL) e 4 µM (0,9 µg/mL).
Em adultos, as médias das concentrações plasmáticas máximas atingidas ($C_{máx}$) após infusão por uma hora de 2,5 mg/kg; 5 mg/kg; 10 mg/kg ou 15 mg/kg foram 22,7 µM (5,1 µg/mL); 43,6 µM (9,8µg/mL); 92 µM (20,7 µg/mL) e 105 µM (23,6 µg/mL), respectivamente. Os níveis mínimos equivalentes ($C_{mín}$), sete horas mais tarde, foram de 2,2 µM (0,5 µg/mL); 3,1 µM (0,7µg/mL); 10,2 µM (2,3 µg/mL) e 8,8 µM (2,0µg/mL), respectivamente.
Em crianças com mais de 1 ano de idade, foram observados médias das concentrações plasmáticas máximas ($C_{máx}$) e níveis mínimos ($C_{mín}$) semelhantes quando uma dose de 250 mg/m^2 foi substituída por 5mg/kg, e uma dose de 500 mg/m^2 foi substituída por 10 mg/kg. Em recém-nascidos (0-3 meses de vida) tratados com doses de 10 mg/kg, administradas por um período de infusão de uma hora a cada oito horas, a $C_{máx}$ verificada foi de 61,2 µM (13,8 µg/mL) e a $C_{mín}$, de 10,1 µM (2,3 µg/mL).

Distribuição
Os níveis do fluido cérebro-espinhal são de aproximadamente 50% dos níveis plasmáticos correspondentes. A ligação às proteínas plasmáticas é relativamente baixa (9 a 33%), e não estão previstas interações medicamentosas que envolvam deslocamento do sítio de ligação.

Eliminação
Em adultos, a meia-vida plasmática final do aciclovir, após administração de aciclovir por infusão, é de aproximadamente 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, responsável por 10-15% da dose excretada na urina. Quando o aciclovir é administrado uma hora após 1 g de probenecida, a meia-vida final e a área sob a curva de tempo da concentração plasmática estendem-se para 18% e 40%, respectivamente.
Em recém-nascidos (0 a 3 meses de vida) tratados com 10 mg/kg administrados por infusão, durante um período de uma hora a cada oito horas, o tempo de meia-vida terminal foi de 3,8 horas.

Populações de pacientes especiais
Em pacientes com insuficiência renal crônica, verificou-se que a meia-vida final foi de 19,5 horas. A meia-vida média do aciclovir durante a hemodiálise foi de 5,7 horas. Os níveis plasmáticos de aciclovir caíram aproximadamente 60% durante a diálise.
Em idosos, o *clearance* corporal total cai com o aumento da idade, associado à diminuição no *clearance* da creatinina, apesar de haver pouca alteração na meia-vida plasmática final.
Os estudos não demonstraram alterações no comportamento farmacocinético do aciclovir ou da zidovudina quando ambos foram administrados simultaneamente a pacientes infectados pelo HIV.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Este medicamento é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao aciclovir ou ao valaciclovir.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes com insuficiência renal e idosos:
O aciclovir é eliminado por *clearance* renal e por isso, a dose deve ser reduzida em pacientes com insuficiência renal (ver "Posologia e modo de uso"*)*. Para idosos, deve ser considerada a redução na dosagem, uma vez que estes pacientes normalmente têm a função renal reduzida.

Tanto pacientes com insuficiência renal quanto idosos têm risco aumentado de desenvolver efeitos adversos neurológicos, e devem ser monitorados cuidadosamente.
Em casos reportados, essas reações foram geralmente reversíveis com a descontinuação do tratamento (ver "Reações adversas").
Deve-se manter a hidratação adequada em pacientes que estejam recebendo altas doses de aciclovir.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Deve-se levar em conta os resultados dos estudos clínicos disponíveis e o perfil dos eventos adversos já descritos, quando considerar a habilidade do paciente em dirigir e operar máquinas. Não existem estudos para investigar os efeitos do aciclovir na habilidade de dirigir ou operar máquinas. Um efeito prejudicial sobre estas atividades não pode ser previsto a partir da farmacologia da droga.

Gravidez e lactação
O uso comercial de aciclovir em seres humanos tem produzido registros do uso de formulações de aciclovir durante a gravidez. Os dados encontrados não demonstraram aumento no número de defeitos congênitos nos indivíduos expostos ao aciclovir, quando comparados à população em geral. E nenhum desses defeitos mostrou um padrão único e consistente que pudesse sugerir uma causa comum.
O uso de aciclovir deve ser considerado apenas quando o benefício potencial for maior que a possibilidade de riscos para o feto.
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. Esses 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.

Categoria B de risco na gravidez
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Mutagênese
Os resultados de uma ampla variedade de testes de mutagenicidade *in vitro* e *in vivo* indicam que o aciclovir representa um risco genético pouco provável para o homem.

Carcinogênese
Em estudos de longo prazo em ratos e camundongos, aciclovir não mostrou nenhuma carcinogenicidade.

Teratogênese
A administração sistêmica do aciclovir em testes padronizados internacionalmente aceitos não produziu efeitos embriotóxicos ou teratogênicos em coelhos, ratos ou camundongos. Em um teste não padronizado em ratos, foram observadas anomalias fetais, porém apenas após doses subcutâneas tão altas que produziram toxicidade materna. A relevância clínica destes resultados é incerta.

Fertilidade
Efeitos adversos amplamente reversíveis sobre a espermatogênese em associação com toxicidade global em ratos e cães foram relatados apenas com doses de aciclovir muito maiores do que as empregadas terapeuticamente. Estudos de duas gerações em camundongos não revelaram qualquer efeito sobre a fertilidade do aciclovir administrado oralmente.
Não existem dados que indiquem que aciclovir afete a fertilidade das mulheres.
Em um estudo com 20 pacientes homens com contagem de espermatozoides normal, aciclovir administrado oralmente em doses de até 1 g por dia durante 6 meses não demonstrou afetar a contagem, a morfologia nem a motilidade dos espermatozoides.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Não foi identificada nenhuma interação clinicamente significativa.
O aciclovir é eliminado primariamente inalterado na urina, via secreção tubular renal ativa. Qualquer droga administrada concomitantemente, que afete esse mecanismo, pode aumentar a concentração plasmática do aciclovir. A probenecida e a cimetidina aumentam a área sob a curva (ASC) do aciclovir por esse mecanismo, e reduzem o *clearance* renal do aciclovir. De modo similar, aumentos nas ASCs plasmáticas do aciclovir e do metabólito inativo de micofenolato de mofetila, um agente imunossupressor usado em pacientes transplantados, foram demonstrados quando as drogas foram coadministradas.
Entretanto, nenhum ajuste de dose é necessário por causa do amplo índice terapêutico do aciclovir.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.
O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico / Características organolépticas

Os comprimidos de aciclovir 400 mg são biconvexos, não revestidos, em formato de cápsula, de coloração branca a quase branca, gravados em relevo com '400' em uma das faces e 'ACV' na outra.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

Uso exclusivamente oral.

Posologia

Tratamento de Herpes simples em adultos:

Um comprimido de aciclovir 200 mg, cinco vezes ao dia, com intervalos de aproximadamente quatro horas, omitindo-se a dose noturna. O tratamento precisa ser mantido por cinco dias, mas deve ser estendido em infecções iniciais graves. Em pacientes gravemente imunocomprometidos (por exemplo, após transplante de medula óssea) ou com distúrbios de absorção intestinal, a dose pode ser duplicada (400 mg) ou, alternativamente, pode-se considerar a administração de doses intravenosas.
A administração das doses deve ser iniciada tão cedo quanto possível, após o surgimento da infecção. Para os episódios recorrentes, isso deve ser feito, de preferência, durante o período prodrômico ou imediatamente após aparecerem os primeiros sinais ou sintomas.

Supressão de Herpes simples em adultos imunocompetentes:

Um comprimido de aciclovir 200 mg, quatro vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente seis horas.
Muitos pacientes podem ser convenientemente controlados com um regime de 400 mg, duas vezes ao dia, com intervalos de aproximadamente 12 horas. Uma redução da dose para 200 mg, três vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente oito horas, ou até duas vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente 12 horas, podem mostrar-se eficazes.
Em alguns pacientes, podem ocorrer reinfecções em regime de doses totais diárias de 800 mg de aciclovir.
O tratamento deve ser interrompido periodicamente, em intervalos de seis a doze meses, a fim de que se possa avaliar o progresso obtido na história natural da doença.

Profilaxia de Herpes simples em adultos:

Em pacientes imunocomprometidos, recomenda-se um comprimido de aciclovir 200 mg, quatro vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente seis horas.
Para pacientes gravemente imunocomprometidos (por exemplo, após transplante de medula óssea) ou com problemas de absorção intestinal, a dose pode ser dobrada (400 mg) ou, alternativamente, considerada a administração de doses intravenosas.
A duração da administração profilática é determinada pela duração do período de risco.

Tratamento de Herpes zoster em adultos:

Doses de 800 mg de aciclocir, cinco vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente quatro horas, omitindo-se a dose noturna. O tratamento deve ter a duração de sete dias.
Em pacientes gravemente imunocomprometidos (por exemplo, após transplante de medula óssea) ou com problemas de absorção intestinal, deve ser considerada a administração de doses intravenosas.
A administração das doses deve ser instituída tão cedo quanto possível, após o surgimento da infecção. O tratamento proporciona melhores resultados se for iniciado assim que apareçam as erupções cutâneas.

Tratamento em pacientes gravemente imunocomprometidos:
Doses de 800 mg de aciclovir, quatro vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente seis horas.
No tratamento de pacientes receptores de medula óssea, esta dose deve ser precedida por terapia de um mês com aciclovir intravenoso.
A duração do tratamento estudada em pacientes após transplante de medula óssea foi de seis meses (de um a sete meses após o transplante). Em pacientes portadores de HIV avançado, o tratamento estudado foi de 12 meses, mas é desejável que estes pacientes continuem o tratamento por um período maior.

Crianças:
Para tratamento, assim como para profilaxia, de infecções por herpes simples em crianças imunocomprometidas com mais de 2 anos de idade, as doses são as mesmas indicadas para adultos.
Em crianças menores de 2 anos de idade deve-se administrar metade da dose (200 mg) de aciclovir, quatro vezes ao dia (ou 20 mg/kg - não excedendo 800 mg/dia - quatro vezes ao dia). Manter por cinco dias.
Não há dados disponíveis relativos à supressão de infecções por *Herpes simplex* ou ao tratamento de infecção de Herpes zoster em crianças imunocompetentes.
Alguns dados limitados sugerem que em crianças imunocomprometidas com mais de 2 anos a dose adulto deve ser utilizada

Insuficiência renal:
O aciclovir deve ser administrado com cautela a pacientes com insuficiência renal. Hidratação adequada deve ser mantida.
Para o tratamento e a profilaxia de infecções de Herpes simples, em pacientes com insuficiência renal, as doses orais recomendadas não levarão ao 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 ajuste de dose para 200 mg, duas vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente 12 horas.
Para o tratamento das infecções de Herpes zoster e na administração a pacientes seriamente imunocomprometidos, recomenda-se ajustar a dose para 800 mg, duas vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente 12 horas, nos pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* da creatinina inferior a 10 mL/minuto), e para 800 mg, três ou quatro vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente oito horas para pacientes com insuficiência renal moderada (*clearance* da creatinina na faixa de 10-25 mL/minuto).

9. REAÇÕES ADVERSAS
As categorias de frequência associadas às reações adversas listadas abaixo são estimadas. Para a maioria dos eventos, não estavam disponíveis dados adequados para estimar a incidência. Além disso, eventos adversos podem variar sua incidência dependendo da indicação.
Reação muito comum (> 1/10)
Reação comum (> 1/100 e < 1/10)
Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100)
Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000)
Reação muito rara (< 1/10.000)

Reações comuns (>1/100 e <1/10):
− Dor de cabeça, tonteira. Estas reações são reversíveis, e geralmente relatadas por pacientes com distúrbios renais, ou com outros fatores predisponentes (ver "Advertências e precauções");
− Náusea, vômito, diarreia, dores abdominais;
− Prurido, erupções cutâneas (incluindo fotossensibilidade);
− fadiga, febre.

Reações incomuns (>1.000 e <1/100):
− Urticária, alopecia difusa acelerada. Esta reação está associada a uma grande variedade de doenças e medicamentos. A relação deste evento com a terapia com aciclovir é incerta.

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000):
− Anafilaxia;
− Dispneia;
− Aumentos reversíveis da bilirrubina e das enzimas hepáticas;
− Angioedema;
− Aumento nos níveis de ureia e creatinina sanguínea.

Reações muito raras (<1/10.000):
− Anemia, leucopenia e trombocitopenia;
− Agitação, confusão, tremor, ataxia, disartria, alucinações, sintomas psicóticos, convulsões, sonolência, encefalopatia e coma. Estas reações são reversíveis, e geralmente relatadas por pacientes com distúrbios renais, ou com outros fatores predisponentes (ver "Advertências e precauções");
− Hepatite, icterícia;
− Insuficiência renal aguda, dor renal. Esta última reação pode estar associada com insuficiência renal.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas e sinais:
O aciclovir é apenas parcialmente absorvido no trato gastrintestinal. É provável que não ocorram efeitos tóxicos se uma dose de até 20 g de aciclovir for tomada em uma única ocasião. Acidentalmente, superdoses de aciclovir oral repetidas por vários dias foram relacionadas a efeitos gastrintestinais (como náuseas e vômitos) e neurológicos (dor de cabeça e confusão).

Tratamento:
Os pacientes devem ser observados cuidadosamente para os sinais de toxicidade. A hemodiálise aumenta significativamente a remoção de aciclovir do sangue, e pode ser considerada uma opção de tratamento em eventos de superdosagem sintomática.
Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

Reg M.S.:	1.2352.0057
Farm. Resp.:	Adriana M. C. Cardoso CRF - RJ N° 6750
Fabricado por:	Sun Pharmaceutical Ind. Ltd. Industrial Area – 3 A.B. Road, Dewas, 455 001, Madhya Pradesh – 455001, Índia
Importado e Registrado por:	Ranbaxy Farmacêutica Ltda. Av. Eugênio Borges, 1.060, Arsenal – São Gonçalo – RJ CEP: 24751-000 CNPJ: 73.663.650/0001-90 Indústria Brasileira
Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC):	0800-704 7222

Número de lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Anexo B – Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			**Dados da petição/notificação que altera a bula**				**Dados das alterações de bulas**		
Data do expediente	**Nº Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
17/04/2014	0298370/14-2	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/04/2014	N/A	N/A	N/A	Adequação à RDC Nº47/09.	VP/VPS	400 mg: Embalagens com 10 e 25 comprimidos
19/12/2014	1125566/14-8	10452– GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	19/12/2014	1125566/14-8	10452– GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	19/12/2014	VP 5. Advertências e Precauções VPS 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	400 mg: Embalagens com 10 e 25 comprimidos
28/01/2016	N/A	1418 - GENERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula		N/A	1418 - GENERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	N/A	Dizeres legais	VP/VPS	400 mg: Embalagens com 10 e 25 comprimidos
10/10/2017	NA	10452– GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12			10452– GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12		Dizeres legais	VP/VPS	400 mg: Embalagens com 10 e 25 comprimidos