aciclovir

Ranbaxy Farmacêutica Ltda

200 mg

Comprimidos

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

aciclovir
Medicamento Genérico, Lei nº 9.787 de 1999.

APRESENTAÇÕES
aciclovir 200 mg em embalagens com 10, 25, 30 ou 500 comprimidos

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido contém:
aciclovir.....200 mg
excipientes.....q.s.p. 1 comprimido
Excipientes: celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, amido, estearato de magnésio, 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. 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). Aciclovir também é usado no tratamento de pacientes seriamente imunocomprometidos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Estudos clínicos em pacientes com herpes labial, demonstraram redução significativa da duração da dor, tempo de cura e área da primeira lesão, com tratamento de 200 mg de ACV, 5x/dia durante 5 dias, quando comparado com placebo.[1]

Estudos clínicos em pacientes pediátricos apresentando gengivoestomatite, com média de idade de 2 anos, demonstraram que o tratamento com ACV oral na dose de 200 mg 5x/dia, durante 5 a 7 dias, reduziu significativamente a duração da atividade viral, lesões orais, extraorais, febre e dificuldade de deglutição em ≥ 50 % dos pacientes comparado ao grupo placebo.[2,3]

Estudo randomizado e duplo-cego, envolvendo 119 pacientes adultos com infecção primária e 31 pacientes com não-primária, apresentando primeiro episódio de herpes genital tratados com 200 mg 5x/dia de ACV durante 10 dias, demonstraram redução da duração da atividade viral, tempo de cura e duração da dor local.[4]

Estudo randomizado e duplo-cego envolvendo 156 pacientes adultos com herpes genital recorrente receberam tratamento com ACV oral na dose de 400 mg 2x/dia por um ano seguido de 200 mg

5x/dia por cinco dias. A administração diária de ACV oral foi superior ao placebo no tratamento de herpes genital recorrente.[5]
Estudo duplo-cego, placebo controlado avaliou 49 pacientes adultos com doença hematológica maligna candidatos a transplante de medula, que receberam ACV na dose de 400 mg 5x/dia. O tratamento com ACV oral promoveu profilaxia efetiva contra a reativação do vírus do herpes simples em pacientes severamente imunossuprimidos capazes da ingestão de droga oral.[6]

Estudos clínicos placebo controlado, demonstraram que administração oral de ACV é efetivo no tratamento de herpes zoster em pacientes adultos e idosos. O tratamento com ACV reduziu a severidade e duração do *rash*, da dor, propagação do *rash* para as áreas adjacentes e incidência da disseminação de lesões/ulcerações.[7,8]

1. RABORN, GW. et al. Oral aciclovir and herpes labialis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Am Dent Assoc, 115(1): 38-42, 1987.
2. AMIR, J. et al. Treatment of herpes simplex gingivostomatitis with aciclovir in children: a randomised double blind placebo-controlled study. BMJ, 314(7097): 1800-1803, 1997.
3. DUCOULOMBIER, H. et al. Herpetic stomatitis-gingivitis in children: controlled trial of aciclovir versus placebo. Ann Pediatr, 35(3): 212-216, 1988.
4. MERTZ, GJ. et al. Double-blind placebo-controlled trial of oral acyclovir in first-episode genital herpes simplex virus infection. JAMA, 252(9): 1147-51, 1984.
5. MATTISON, HR. et al. A double-blind, placebo-controlled trial comparing long-term suppressive with short-term oral aciclovir therapy for management of recurrent genital herpes. Am J Med, 85(2A): 20-25, 1988.
6. WADE, JC. et al. Oral acyclovir for prevention of herpes simplex virus reactivation after marrow transplantation. Ann Intern Med, 100(6): 823-8, 1984.
7. PALMIERI, G. et al. A clinical sturdy on two oral formulations of acyclovir in the treatment of herpes zoster. Acta Toxicol, 14: 105-112, 1993.
8. WOOD, MJ. et al Efficacy of oral aciclovir treatment of acute herpes zoster. Am J Med, 85(2A): 79-83, 1988.

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 (Cmáx), 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 (Cmín) foram de 1,8 µM (0,4 µg/mL). Os níveis de Cmáx 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 Cmín 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 (Cmáx) 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 (Cmín), 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 (Cmáx) e níveis mínimos (Cmín) 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 Cmáx verificada foi de 61,2 µM (13,8 µg/mL) e a Cmín, de 10,1 µM (2,3 µg/mL).

Um grupo separado de recém-nascidos tratados com 15 mg/kg a cada 8 horas apresentou aumento de dose proporcional aproximado, com um Cmáx de 83,5 µM (18,8 µg/mL) e Cmin de 14,1 µM (3,2 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 conhecida hipersensibilidade 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 o estado clínico do paciente 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 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 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 as empregadas terapeuticamente. Estudos de duas gerações em camundongos não revelaram qualquer efeito sobre a fertilidade com 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 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 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 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 profilaxia/prevenção de infecções por vírus *Herpes simplex* em crianças imunocomprometidas com mais de 6 anos de idade, as doses são as mesmas indicadas para adultos.
Não há dados disponíveis relativos à supressão de infecções por *Herpes simplex* ou ao tratamento de infecção de Herpes zoster em crianças imunocompetentes.
A indicação de aciclovir comprimidos na população pediátrica deve ser avaliada pelo médico de acordo com a capacidade de deglutição da criança.

Pacientes idosos:
A possibilidade de insuficiência renal em idosos deve ser considerada e a dose deve ser ajustada apropriadamente (ver Insuficiência renal).
Em pacientes idosos que estejam usando altas doses de aciclovir deve-se manter hidratação adequada.

Insuficiência renal:
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 casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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

Registro: 1.2352.0057

Produzido por:
Sun Pharmaceutical Ind. Ltd.
Industrial Area – 3 A.B. Road,
Dewas, 455 001, Madhya Pradesh, Índia

Registrado e importado por:
Ranbaxy Farmacêutica Ltda.
R. Francisco de S e Melo, 252, Armazéns 1 e 2 Anexo parte 1B, Cordovil, Rio de Janeiro – RJ
CEP: 21.010-410
CNPJ: 73.663.650/0001-90
Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 704 7222

USO SOB PRESCRIÇÃO

ACI_VPAC_06
06/2024

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**
21/02/2014	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	1211077/16-9	1418 - GENERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	28/01/2016	1211077/16-9	1418 - GENERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	28/01/2016	Identificação do medicamento Dizeres legais	VP/VPS	200 mg: Embalagem com 10 e 25 comprimidos
11/10/2017	2104853/17-3	10452– GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	11/10/2017	2104853/17-3	10452– GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	11/10/2017	Dizeres legais	VP/VPS	200 mg: Embalagem com 10 e 25 comprimidos
28/06/2019	0571896/19-1	10452– GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	NA	NA	10452– GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	NA	VPS: I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS	VP/VPS	200 mg: Embalagem com 10, 25 e 500 comprimidos

							FARMACOLÓGICAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS VP: I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?		
11/08/2020	2669699/20-1	10452– GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Sem alteração	VP/VPS	200 mg: Embalagem com 10, 25 e 500 comprimidos
08/10/2020	3473130/20-0	10452– GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	200 mg: Embalagem com 10, 25, 30 e 500 comprimidos
23/04/2021	-	10452– GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	27/01/2021	0347709/21-6	11091 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de nova apresentação	08/03/2021	VP Apresentações VPS Apresentações 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	200 mg: Embalagem com 10, 25, 30, 50 e 500 comprimidos

10/01/2024	0031960/24-3	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/10/2023	1152815/23-7	70798 – AFE - ALTERAÇÃO - Medicamentos e/ou Insumos Farmacêuticos – Endereço Matriz	12/12/2023	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	200 mg: Embalagem com 10, 25, 30, 50 e 500 comprimidos
-	-	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP/VPS APRESENTAÇÕES 1.PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP/VPS	200 mg: Embalagem com 10, 25, 30, 50 e 500 comprimidos

aciclovir

Ranbaxy Farmacêutica Ltda

400 mg

Comprimidos

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

aciclovir
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES
Comprimidos de 400 mg – embalagens com 10, 25 ou 30 comprimidos

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 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
Estudos clínicos em pacientes com herpes labial, demonstraram redução significativa da duração da dor, tempo de cura e área da primeira lesão, com tratamento de 200 mg de ACV, 5x/dia durante 5 dias, quando comparado com placebo.[1]

Estudos clínicos em pacientes pediátricos apresentando gengivoestomatite, com média de idade de 2 anos, demonstraram que o tratamento com ACV oral na dose de 200 mg 5x/dia, durante 5 a 7 dias, reduziu significativamente a duração da atividade viral, lesões orais, extraorais, febre e dificuldade de deglutição em ≥ 50 % dos pacientes comparado ao grupo placebo.[2,3]

Estudo randomizado e duplo-cego, envolvendo 119 pacientes adultos com infecção primária e 31 pacientes com não-primária, apresentando primeiro episódio de herpes genital tratados com 200 mg 5x/dia de ACV durante 10 dias, demonstraram redução da duração da atividade viral, tempo de cura e duração da dor local.[4]

Estudo randomizado e duplo-cego envolvendo 156 pacientes adultos com herpes genital recorrente receberam tratamento com ACV oral na dose de 400 mg 2x/dia por um ano seguido de 200 mg 5x/dia por cinco dias. A administração diária de ACV oral foi superior ao placebo no tratamento de herpes genital recorrente.[5]

Estudo duplo-cego, placebo controlado avaliou 49 pacientes adultos com doença hematológica maligna candidatos a transplante de medula, que receberam ACV na dose de 400 mg 5x/dia. O tratamento com ACV oral promoveu profilaxia efetiva contra a reativação do vírus do herpes simples em pacientes severamente imunossuprimidos capazes da ingestão de droga oral.[6]

Estudos clínicos placebo controlado, demonstraram que administração oral de ACV é efetivo no tratamento de herpes zoster em pacientes adultos e idosos. O tratamento com ACV reduziu a severidade e duração do rash, da dor, propagação do rash para as áreas adjacentes e incidência da disseminação de lesões/ulcerações.[7,8]

1. RABORN, GW. et al. Oral aciclovir and herpes labialis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Am Dent Assoc, 115(1): 38-42, 1987.
2. AMIR, J. et al. Treatment of herpes simplex gingivostomatitis with aciclovir in children: a randomised double blind placebo-controlled study. BMJ, 314(7097): 1800-1803, 1997.
3. DUCOULOMBIER, H. et al. Herpetic stomatitis-gingivitis in children: controlled trial of aciclovir versus placebo. Ann Pediatr, 35(3): 212-216, 1988.
4. MERTZ, GJ. et al. Double-blind placebo-controlled trial of oral acyclovir in first-episode genital herpes simplex virus infection. JAMA, 252(9): 1147-51, 1984.
5. MATTISON, HR. et al. A double-blind, placebo-controlled trial comparing long-term suppressive with short-term oral aciclovir therapy for management of recurrent genital herpes. Am J Med, 85(2A): 20-25, 1988.
6. WADE, JC. et al. Oral acyclovir for prevention of herpes simplex virus reactivation after marrow transplantation. Ann Intern Med, 100(6): 823-8, 1984.
7. PALMIERI, G. et al. A clinical sturdy on two oral formulations of acyclovir in the treatment of herpes zoster. Acta Toxicol, 14: 105-112, 1993.
8. WOOD, MJ. et al Efficacy of oral aciclovir treatment of acute herpes zoster. Am J Med, 85(2A): 79-83, 1988.

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
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).

Um grupo separado de recém-nascidos tratados com 15 mg/kg a cada 8 horas apresentou aumento de dose proporcional aproximado, com um $C_{máx}$ de 83,5 µM (18,8 µg/mL) e C_{min} de 14,1 µM (3,2 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 conhecida hipersensibilidade 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 o estado clínico do paciente 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 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 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 as empregadas terapeuticamente. Estudos de duas gerações em camundongos não revelaram qualquer efeito sobre a fertilidade com 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 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 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 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. Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros, sem serem partidos.

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 profilaxia/prevenção de infecções por vírus *Herpes simplex* em crianças imunocomprometidas com mais de 6 anos de idade, as doses são as mesmas indicadas para adultos.
Não há dados disponíveis relativos à supressão de infecções por *Herpes simplex* ou ao tratamento de infecção de Herpes zoster em crianças imunocompetentes.
A indicação de aciclovir comprimidos na população pediátrica deve ser avaliada pelo médico de acordo com a capacidade de deglutição da criança.

Pacientes idosos:
A possibilidade de insuficiência renal em idosos deve ser considerada e a dose deve ser ajustada apropriadamente (ver Insuficiência renal).
Em pacientes idosos que estejam usando altas doses de aciclovir deve-se manter hidratação adequada.

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 casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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

Registro.:	1.2352.0057
Produzido por:	Sun Pharmaceutical Ind. Ltd. Industrial Area – 3 A.B. Road, Dewas, 455 001, Madhya Pradesh, Índia
Registrado e importado por:	Ranbaxy Farmacêutica Ltda. R. Francisco de S e Melo, 252, Armazéns 1 e 2 Anexo parte 1B Cordovil, Rio de Janeiro – RJ CEP: 21.010-410 CNPJ: 73.663.650/0001-90
Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC):	0800 704 7222

USO SOB PRESCRIÇÃO.

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	0298370/14-2	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/04/2014	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	1211077/16-9	1418 - GENERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	28/01/2016	1211077/16-9	1418 - GENERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	28/01/2016	Dizeres legais	VP/VPS	400 mg: Embalagens com 10 e 25 comprimidos
11/10/2017	2104853/17-3	10452– GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	11/10/2017	2104853/17-3	10452– GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	11/10/2017	Dizeres legais	VP/VPS	400 mg: Embalagens com 10 e 25 comprimidos
28/12/2018	1217324/18-0	10452– GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	28/12/2018	1217324/18-0	10452– GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	28/12/2018	VP 6. Como devo usar este medicamento? VPS 8. Posologia e modo de usar	VP/VPS	400 mg: Embalagens com 10, 25, 30 e 500 comprimidos

16/08/2019	2006169/19-2	10452– GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	NA	NA	10452– GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	NA	VP 1. Faixa etária de uso 3. Quando não devo usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8.Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 1. Faixa etária de uso 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP/VPS	400 mg: Embalagens com 10, 25, 30 e 500 comprimidos
11/08/2020	2669699/20-1	10452– GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Sem alteração	VP/VPS	400 mg: Embalagens com 10, 25, 30 e 500 comprimidos
08/10/2020	3473130/20-0	10452– GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Sem alteração	VP/VPS	400 mg: Embalagens com 10, 25, 30 e 500 comprimidos
23/04/2021	-	10452– GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	400 mg: Embalagens com 10, 25, 30 e 500 comprimidos
10/01/2024	0031960/24-3	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de	24/10/2023	1152815/23-7	70798 – AFE - ALTERAÇÃO - Medicamentos e/ou Insumos	12/12/2023	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	400 mg: Embalagens com 10, 25, 30 e 500 comprimidos

		Texto de Bula – RDC 60/12			Farmacêuticos – Endereço Matriz				
-	-	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP/VPS APRESENTAÇÕES 1.PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP/VPS	400 mg: Embalagens com 10, 25 e 30 comprimidos