ACICLOVIR SÓDICO

Blau Farmacêutica S.A.
Pó para Solução Injetável
250 mg

MODELO DE BULA PROFISSIONAIS DE SAÚDE RDC 47/09

aciclovir sódico
Medicamento genérico Lei n° 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Pó para Solução Injetável. Embalagens com 5 ou 50 frascos-ampola contendo aciclovir sódico, equivalente a 250 mg de aciclovir base.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola contém:
aciclovir sódico (equivalente a 250 mg de aciclovir base) .....274,43 mg

I) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Aciclovir sódico é indicado para:
- o tratamento de infecções pelo vírus *Herpes simplex* em recém-nascidos, crianças e adultos;
- o tratamento de infecções pelo vírus *Varicella zoster*;
- a profilaxia de infecções por *Herpes simplex* em pacientes imunocomprometidos;
- a profilaxia de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes transplantados de medula óssea. Demonstrou-se que elevadas doses de aciclovir sódico reduzem a incidência e retardam o início da infecção pelo CMV. Quando elevadas doses de aciclovir sódico são administradas após seis meses de tratamento com elevadas doses de aciclovir sódico oral, a mortalidade e a quantidade de vírus no sangue são reduzidas;
- o tratamento de meningoencefalite herpética.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Aciclovir sódico injetável, quando administrado a pacientes com infecção mucocutânea por *Herpes simplex*, resultou em cicatrização das lesões ($p<0,004$) e resolução da dor ($p<0,01$) mais rápidas.

MEYERS, JD. et al. Multicenter collaborative trial of intravenous acyclovir for treatment of mucocutaneous *Herpes simplex* virus infection in the immunocompromised host. Am J Med, 73(1A): 229-235, 1982.

O uso endovenoso de aciclovir é capaz de reduzir a mortalidade da meningoencefalite herpética em 71,5%.
Kennedy PG. Viral encephalitis. J Neurol. 2005 Mar;252(3):268-72. Epub 2005 Mar 11.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
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 o vírus *Herpes simplex* (VHS), tipos 1 e 2; vírus *Varicella zoster* (VVZ), vírus *Epstein Barr* (VEB) e Citomegalovírus (CMV). Em culturas celulares, o aciclovir tem maior atividade antiviral contra VHS-1, seguido (em ordem decrescente de potência) por VHS-2, VVZ, VEB e CMV.
A atividade inibitória do aciclovir sobre VHS-1, VHS-2, VVZ e VEB 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 células do hospedeiro mamífero é baixa. Entretanto, a TQ codificada pelos 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.

Propriedades farmacodinâmicas
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
Em adultos, as concentrações médias plasmáticas máximas ($C_{máx}$) 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 (9,8 µg/mL); 92 µM (20,7 µg/mL); 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 (0,7 µg/mL); 10,2 µM (2,3 µg/mL); 8,8 µM (2,0 µg/mL), respectivamente.
Em crianças com mais de 1 ano de idade, foram observados níveis médios de pico ($C_{máx}$) e 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_{min} de 10,1 µM (2,3 µg/mL).

Distribuição
Os níveis de aciclovir no fluido cérebro-espinhal são de aproximadamente 50% dos níveis plasmáticos correspondentes. A ligação do aciclovir às proteínas plasmáticas é relativamente baixa (9 a 33%). 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 sódico por infusão, é de aproximadamente 2,9 horas. A maior parte do fármaco é excretada inalterada pelos rins. O clearance renal do aciclovir é substancialmente superior ao da creatinina, indicando que a secreção tubular, além de filtração glomerular, contribui para a eliminação renal do fármaco. 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 idade) tratados com 10 mg/kg administrados por infusão por 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~~a diminuições no clearance da creatinina, apesar de haver pouca alteração na meia-vida plasmática final.

4. CONTRAINDICAÇÕES
O uso de aciclovir sódico é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao aciclovir ou valaciclovir.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Em pacientes que estejam recebendo aciclovir sódico em doses mais altas (por exemplo, para meningoencefalite herpética), deve-se tomar cuidado específico em relação à função renal, principalmente quando os pacientes estiverem desidratados ou apresentarem algum nível de comprometimento renal.

Aciclovir sódico reconstituído tem pH de aproximadamente 12,0 e não deve ser administrado por via oral.

Uso em pacientes com insuficiência renal e pacientes idosos (acima de 65 anos)
O aciclovir é eliminado por via renal. Por isso, a dose tem que ser reduzida em pacientes com insuficiência renal e ajustada de acordo com o clearance de creatinina (ver item **Posologia**). É comum pacientes idosos terem a função renal reduzida e, assim, um ajuste da dose de aciclovir deve ser considerado nesses pacientes (ver item **Posologia**). Tanto os idosos quanto os pacientes com insuficiência renal apresentam risco elevado de desenvolver efeitos adversos neurológicos, e devem ser monitorados em relação a esses eventos. Em casos descritos, essas reações foram geralmente reversíveis com a descontinuação do tratamento (ver item **Reações Adversas**).

Crianças
A dose de aciclovir sódico para crianças com idade entre 3 meses e 12 anos é calculada com base na área da superfície corporal (ver item **Posologia**).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Aciclovir sódico para infusão é geralmente utilizado em pacientes hospitalizados. Portanto, dados sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas não são, usualmente, relevantes. Não existem estudos investigativos sobre o efeito do aciclovir sódico na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Fertilidade
Não há relatos sobre o efeito do aciclovir na fertilidade feminina humana quando administrado por via oral ou por via intravenosa. Em um estudo com 20 homens com contagem normal de espermatozoides, aciclovir foi administrado por via oral em doses de até 1g ao dia por um período de até seis meses. Esse estudo mostrou que o aciclovir não teve efeitos clínicos significativos na contagem, na motilidade ou na morfologia dos espermatozoides. Efeitos adversos na espermatogênese, largamente reversíveis, em associação à toxicidade global em ratos e cachorros foram relatados somente com doses de aciclovir muito superiores às empregadas terapeuticamente.
Dois estudos de geração em camundongos não revelaram nenhum efeito do aciclovir na fertilidade quando administrado por via oral.

Mutagenicidade
Os resultados de uma ampla gama de testes de mutagenicidade in vitro e in vivo indicam que é pouco provável que aciclovir apresente risco genético ao homem.
Aciclovir não se apresentou carcinogênico em estudos de longo prazo realizados em ratos e camundongos.

Teratogenicidade
A administração sistêmica do aciclovir em testes padronizados, reconhecidos internacionalmente, não produziu efeitos embriotóxicos ou teratogênicos em coelhos, ratos e camundongos. Em um teste não padronizado em ratos, foram observadas anormalidades fetais, mas apenas doses subcutâneas muito altas produziram toxicidade materna. O significado clínico desses resultados é incerto.

Gravidez e lactação
O uso comercial de aciclovir em seres humanos tem produzido registros do uso de formulações de aciclovir sódico durante a gravidez. Os achados não demonstraram aumento no número de defeitos congênitos nos indivíduos expostos a aciclovir sódico, 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 sódico deve ser considerado apenas quando o benefício potencial for maior que o risco potencial para o feto.
Após administração oral de 200 mg, cinco vezes ao dia, aciclovir foi detectado no leite materno em concentrações variando entre 0,6 a 4,1 vezes dos 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 sódico seja administrado em mulheres que estejam amamentando.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Nenhuma interação clinicamente significativa foi identificada.
O aciclovir é eliminado inalterado na urina, via secreção tubular renal ativa. Qualquer fármaco administrado 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 seu clearance renal. Entretanto, nenhum ajuste na dose é necessário, devido ao largo índice terapêutico do aciclovir. Em pacientes recebendo aciclovir sódico, deve-se ter cuidado com a administração de fármacos que possam competir com o aciclovir pela eliminação, uma vez que existe o potencial de aumentar a concentração plasmática de um ou ambos os fármacos ou seus metabólitos. Aumentos nas ASCs plasmáticas do aciclovir e do metabólito inativo de micofenolato de mofetila, agente imunossupressor usado em pacientes transplantados, foram demonstrados quando os fármacos foram administrados concomitantemente.
Recomenda-se cautela (com o monitoramento da função renal) ao se administrar aciclovir sódico com fármacos que afetem outros aspectos da fisiologia renal, como, por exemplo, ciclosporina e tacrolimo.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Mantenha o produto na embalagem original e em temperatura ambiente entre 15ºC e 30ºC. Quando reconstituído, é estável por 12 horas à temperatura de 25ºC, não devendo ser refrigerado.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

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

Após preparo, manter à temperatura de 25ºC, por até 12 horas, não devendo ser refrigerado.

Características físicas e organolépticas
Aciclovir sódico é um pó cristalino branco a levemente amarelado.

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
Quando reconstituído, aciclovir sódico é estável por 12 horas à temperatura de 25ºC, não devendo ser refrigerado.
A dose necessária de aciclovir sódico deve ser administrada por infusão intravenosa lenta, pelo período de uma hora. Cada frasco de aciclovir sódico deve ser reconstituído por meio da adição de 10 mL de água para injeção ou infusão intravenosa de cloreto de sódio (0,9% p/v). Isso resulta numa solução contendo 25 mg de aciclovir por mL.
Para reconstituição de cada frasco-ampola, adicionar o volume recomendado do fluido de infusão e agitar levemente, até que o conteúdo esteja completamente dissolvido.
Após a reconstituição, aciclovir sódico, pode ser injetado por meio de uma bomba de infusão controlada.
Alternativamente, a solução obtida após a reconstituição de aciclovir sódico pode ser diluída, resultando numa concentração de aciclovir não superior a 5 mg/mL (0,5% p/v) para administração por infusão. O volume necessário da solução reconstituída de aciclovir sódico deve ser adicionado ao fluido de infusão de escolha, e a mistura deve ser bem agitada para garantir sua homogeneização.
Para crianças e recém-nascidos, nos quais é aconselhável manter o volume de infusão mínimo, é recomendado que a diluição ocorra com 4 mL de solução reconstituída (100 mg de aciclovir) para 20 mL de fluido de infusão.
Para adultos, é recomendado que as bolsas contendo 100 mL do fluido de infusão sejam utilizadas, mesmo quando se obtém uma concentração de aciclovir menor que 0,5% p/v. Assim, uma bolsa de infusão contendo 100 mL pode ser usada para qualquer dose entre 250 e 500 mg de aciclovir (10 e 20 mL de solução reconstituída). Uma segunda bolsa de infusão deve ser usada para doses entre 500 e 1.000 mg.

Quando diluído de acordo com os esquemas recomendados, aciclovir sódico é compatível com os fluidos de infusão e estável por até 12 horas à temperatura de 25ºC:
- Infusão intravenosa de cloreto de sódio (0,45% e 0,9% p/v);
- Infusão intravenosa de cloreto de sódio (0,18% p/v) e glicose (4% p/v);
- Infusão intravenosa de cloreto de sódio (0,45% p/v) e glicose (2,5% p/v);
- Infusão intravenosa de lactato de sódio composto (Solução de Hartmann).

Aciclovir sódico, quando diluído de acordo com as instruções acima, proporcionará uma concentração de aciclovir não maior que 0,5% p/v.

Como aciclovir sódico não possui conservantes antimicrobianos, a reconstituição e a diluição devem ser realizadas em condições de total assepsia, imediatamente antes do uso. Qualquer solução não utilizada deverá ser descartada.
Caso apareça qualquer turvação ou cristalização na solução, antes ou durante a infusão, a preparação deverá ser descartada.

Posologia
Adultos
Os pacientes com infecções por *Herpes simplex* (exceto meningoencefalite herpética) ou com infecções pelo *Varicella zoster* devem receber aciclovir sódico em doses de 5mg/kg a cada oito horas.
Pacientes imunocomprometidos com infecção pelo *Varicella zoster* ou pacientes com meningoencefalite herpética devem receber aciclovir sódico em doses de 10 mg/kg, a cada oito horas, desde que a função renal não esteja comprometida.
Para a profilaxia da infecção pelo CMV em pacientes transplantados de medula óssea, deve-se administrar, intravenosamente, 500 mg/m^2 de aciclovir sódico**,** três vezes ao dia, com intervalos de aproximadamente oito horas. Nesses pacientes, a duração do tratamento recomendada é de 5 a 30 dias após o transplante.
Pacientes obesos devem ter sua dose calculada com base no peso ideal, e não no peso encontrado.

Crianças
A dose de aciclovir sódico para crianças com idade entre 3 meses e 12 anos é calculada com base na área da superfície corporal.
Crianças com infecções por *Herpes simplex* (exceto meningoencefalite herpética) ou com infecções por *Varicella zoster* devem receber aciclovir sódico em doses de 250 mg/m^2 de área de superfície corporal, a cada oito horas.
Em crianças imunocomprometidas com infecções por *Varicella zoster* ou com meningoencefalite herpética, aciclovir sódico deve ser administrado por infusão em doses de 500 mg/m^2 de área de superfície corporal, a cada oito horas, desde que a função renal não esteja comprometida. Dados limitados sugerem que, para a profilaxia da infecção pelo CMV em crianças acima de 2 anos de idade e transplantadas de medula óssea, pode-se administrar a dose de adultos. Crianças com função renal comprometida necessitam de uma dose apropriadamente modificada, de acordo com o grau de comprometimento.

Recém-nascidos
A dose de aciclovir sódico em recém-nascidos é calculada com base no peso corporal. Recém-nascidos com infecção pelo vírus *Herpes simplex* devem receber doses de 10 mg/kg de peso corporal de aciclovir sódico, por infusão, a cada oito horas.

Idosos
A possibilidade de insuficiência renal em pacientes idosos deve ser considerada, e a dosagem deve ser ajustada. É preciso garantir hidratação adequada a esses pacientes.

Pacientes com comprometimento renal
Aciclovir sódico deve ser administrado com cautela neste grupo. Hidratação adequada deve ser garantida. Para esses pacientes, sugerem-se os seguintes ajustes de doses:

Clearance da creatinina	**Dose**
25-50 mL/min	A dose usual recomendada (5 ou 10 mg/kg peso corporal ou 500 mg/m^2) deve ser administrada a cada 12 horas.
10-25 mL/min	A dose usual recomendada (5 ou 10 mg/kg peso corporal ou 500 mg/m^2) deve ser administrada a cada 24 horas.
0 (anúrico)-10 mL/min	Em pacientes sob diálise peritoneal ambulatorial contínua, a dose usual recomendada (5 ou 10 mg/kg peso corporal ou 500mg/m^2) deve ser dividida e administrada a cada 24 horas. Em pacientes sob hemodiálise, a dose usual recomendada (5 ou 10 mg/kg peso corporal ou 500 mg/m^2) deve ser dividida e administrada a cada 24 horas e após a diálise.

A duração usual do tratamento com aciclovir sódico é de cinco dias, mas pode ser ajustada conforme as condições do paciente e sua resposta ao tratamento. O tratamento para meningoencefalite herpética aguda e infecções pelo vírus *Herpes simplex* em recém-nascidos deve se prolongar por 10 dias.
A duração da administração profilática de aciclovir sódico é determinada pela duração do período de risco.

9. REAÇÕES ADVERSAS
As categorias de frequência associadas com as reações adversas abaixo são estimadas. Para a maioria dos eventos, não estão disponíveis dados adequados para estimar a incidência. Além disso, eventos adversos podem variar sua incidência dependendo da indicação.

Reações comuns (>1/100 e <1/10):
- flebite;
- náusea e vômitos;
- aumentos reversíveis de enzimas hepáticas;
- prurido, urticária e erupções (incluindo fotossensibilidade);
- aumento dos níveis plasmáticos de ureia e creatinina.
Podem ocorrer rápidos aumentos nos níveis plasmáticos de ureia e creatinina em pacientes que tenham recebido aciclovir sódico. Acredita-se que isso esteja relacionado aos níveis de pico plasmático e ao estado de hidratação do paciente. Para evitar esse efeito, quando administrado por via intravenosa, o medicamento não deve ser administrado na forma de bolus intravenoso, mas por infusão durante o período de uma hora.

Reação incomum (>1/1.000 e <1/100):
- decréscimos nos índices hematológicos (anemia, trombocitopenia e leucopenia).

Reações muito raras (<1/10.000):
- anafilaxia;
- dispneia;
- angioedema;
- cefaleia, tonteira, agitação, confusão, tremor, ataxia, disartria, alucinações, sintomas psicóticos, convulsões, sonolência, encefalopatia e coma. Esses eventos são geralmente reversíveis e observados em pacientes com insuficiência renal ou outros fatores predisponentes (ver item **Advertências e Precauções**);
- diarreia e dor abdominal;
- aumentos reversíveis da bilirrubina, icterícia e hepatite;
- insuficiência renal, insuficiência renal aguda, dor renal. Hidratação adequada deve ser mantida. A insuficiência renal geralmente, responde rapidamente à reidratação do paciente e/ou redução da dose ou suspensão do medicamento. No entanto, pode ocorrer progressão para insuficiência renal aguda, em casos excepcionais. Dor renal pode estar associada à insuficiência renal.
- fadiga, febre, reações inflamatórias locais. Reações inflamatórias locais graves, algumas vezes com destruição cutânea, ocorreram quando aciclovir sódico foi infundido erroneamente de forma extravascular (no tecido subcutâneo, por exemplo).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos -VigiMed, disponível em www.anvisa.gov.br/vigimed, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE
Sinais e sintomas
A superdosagem de aciclovir resulta na elevação de creatinina sérica, ureia nitrogenada no sangue e subsequente insuficiência renal. Efeitos neurológicos, incluindo confusão, alucinações, agitação, convulsões e coma também foram descritos.

Tratamento
Os pacientes devem ser observados cuidadosamente quanto aos sinais de toxicidade. A hemodiálise acelera significativamente a remoção do aciclovir do sangue e pode ser considerada uma opção para o tratamento da superdosagem sintomática.

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

II) DIZERES LEGAIS
Farm. Resp.: Eliza Yukie Saito - CRF-SP n° 10.878
Reg. MS nº 1.1637.0164
Registrado por:
Blau Farmacêutica S.A.
CNPJ 58.430.828/0001-60
Rodovia Raposo Tavares
Km 30,5 n° 2833 - Prédio 100
CEP 06705-030 - Cotia – SP
Indústria Brasileira
www.blau.com.br

Fabricado por:
Blau Farmacêutica S.A.
CNPJ 58.430.828/0013-01
Rua Adherbal Stresser, n° 84
CEP 05566-000 – São Paulo – SP
Indústria Brasileira

SAC 0800-7016399
sac@blau.com.br

Venda sob prescrição médica
Uso restrito a hospitais

7004831-00

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
20/07/2020	-	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/11/2018	1100075/18-9	155 - GENERICO - Registro de Medicamento	13/07/2020	Todos	VP/VPS	Todas