

Herpesil®

aciclovir



FORMAS FARMACÉUTICAS E APRESENTAÇÕES

Herpesil® 200 mg. Embalagem contendo 25 comprimidos.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

aciclovir..... 200 mg
excipientes q.s.p. 1 comprimido.
(lactose, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, povidona e estearato de magnésio)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento

Herpesil® é indicado no tratamento do *Herpes zoster*, no tratamento e recorrência das infecções de pele e mucosas pelo *Herpes simplex*, na prevenção de infecções recorrentes por *Herpes simplex* (supressão). Herpesil® também é indicado para pacientes seriamente imunocomprometidos.

Cuidados de armazenamento

O medicamento deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (15-30°C), protegido da umidade.

Prazo de validade

N° do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho. Não é recomendável o uso de qualquer medicamento com o prazo de validade vencido.

Gravidez e lactação

Herpesil® normalmente não é recomendado para mulheres grávidas, assim como para mulheres que estão amamentando. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.

Cuidados de administração

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

Interrupção do tratamento

Utilize Herpesil® de acordo com as instruções de seu médico e não interrompa o tratamento sem antes consultá-lo.

Reações adversas

Durante o tratamento com Herpesil® podem aparecer erupções cutâneas (irritações da pele), problemas gastrointestinais, tais como: náuseas, vômitos, diarreia e dores abdominais. No caso destas ou outras reações desagradáveis ocorrerem, consulte seu médico.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante a outras substâncias

Antes de iniciar o tratamento com Herpesil®, informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando. Não tome nenhum outro remédio sem o conhecimento de seu médico.

Contra-indicações e precauções

Herpesil® é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao aciclovir.

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

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Farmacodinâmica

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

No entanto, a TQ codificada pelo VHS, VZV e VEB converte o aciclovir a monofosfato de aciclovir, um análogo nucleosídeo que é então convertido ao difosfato e, finalmente, ao trifosfato por enzimas celulares. O trifosfato de aciclovir interfere com a DNA polimerase viral inibindo a replicação do vírus: sua incorporação ao DNA viral resulta no término da cadeia.

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

in vitro e a resposta clínica ao tratamento com Herpesil® não está bem definida.

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

Farmacocinética

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

Com base em estudos com administração intravenosa do aciclovir em adultos, a sua meia-vida plasmática final foi determinada como sendo de cerca de 2,9 horas.

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

Em adultos, níveis de C_{ss} máx médios após uma hora de infusão de 2,5 mg/kg, 5 mg/kg e 10 mg/kg foram 22,7mM (5,1mg/mL), 43,6 mM (9,8mg/mL) e 92mM (20,7mg/mL), respectivamente.

Os níveis C_{ss} mín correspondentes, 7 horas após, foram 2,2mM (0,5mg/mL), 3,1 mM (0,7mg/mL) e 10,2 mM (2,3 mg/mL), respectivamente. Em crianças com mais de 1 ano de idade, níveis de C_{ss} máx e C_{ss} mín médios similares foram observados quando a dose de 250 mg/m² foi substituída por 5 mg/kg e a dose de 500 mg/m² foi substituída por 10 mg/kg. Em neonatos ou bebês (0-3 meses de idade) tratados com doses de 10 mg/kg administrada por infusão, por um período acima de uma hora a cada 8 horas, o C_{ss} máx encontrado foi 61,2mM (13,8mg/mL) e o C_{ss} mín foi 10,1mM (2,3 mg/mL).

A meia-vida plasmática terminal nestes pacientes foi de 3,8 horas. Em idosos, o *clearance* corporal total do ACICLOVIR declina paralelamente ao *clearance* da creatinina, apesar de haver uma pequena mudança na meia-vida plasmática terminal.

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

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

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

Metabolismo: A 9-carboximetoximetil-guanina é o único metabólito significativo do aciclovir e é responsável por 10-15% da quantidade administrada da droga recuperada na urina.

Eliminação: 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.

INDICAÇÕES

Herpesil® é usado no tratamento de infecções pelo vírus *Herpes simplex* na pele e mucosas, inclusive herpes genital inicial e recorrente.

É usado também na supressão (prevenção de recidivas) de infecções recorrentes por *Herpes simplex* em pacientes imunocompetentes e profilaxia de infecções por *Herpes simplex* em pacientes imunocomprometidos.

Herpesil® também é usado no tratamento de infecções por *Herpes zoster*.

Estudos tem demonstrado que o tratamento precoce de herpes zoster com Herpesil® produz efeito benéfico na dor e pode reduzir a incidência de neuralgia pós-herpética (dor associada ao herpes zoster).

Herpesil® também é usado no tratamento de pacientes seriamente imunocomprometidos.

CONTRA-INDICAÇÕES

Herpesil® é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao aciclovir ou a qualquer outro componente da fórmula.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Deve ser tomado cuidado a fim de manter a hidratação adequada em pacientes que estejam recebendo altas doses de aciclovir.

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

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

Teratogenicidade - a administração sistêmica de aciclovir em testes padronizados aceitos internacionalmente não produziu efeitos embriotóxicos ou teratogênicos em coelhos, ratos ou camundongos. Em um teste não padronizado em ratos,

foram observadas anormalidades fetais, mas apenas após doses subcutâneas tão altas que produziram toxicidade materna. O significado clínico destes resultados é incerto.

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

Gravidez e Lactação - A experiência em seres humanos é limitada, portanto, o uso de **Herpesil**® deve ser considerado apenas quando os benefícios em potencial excederem a possibilidade de riscos desconhecidos.

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhuma interação clinicamente significativa foi identificada. O aciclovir é eliminado primariamente inalterado na urina via secreção tubular renal ativa. Qualquer droga administrada concomitantemente, que afete este mecanismo, pode aumentar a concentração plasmática do aciclovir. Probenecida e cimetidina aumentam a AUC do aciclovir por este mecanismo, e reduzem o clearance renal do aciclovir. De modo similar, aumentos nas AUCs 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.

REAÇÕES ADVERSAS

Gastrointestinais - Náusea, vômito, diarreia e dores abdominais foram relatados.

Hematológicos - Raros relatos de pequenos decréscimos nos índices hematológicos.

Hipersensibilidade e pele - Erupções cutâneas, incluindo fotossensibilidade, urticária, prurido, e raramente, dispnéia, angioedema e anafilaxia.

Renais - Raros relatos de aumentos de uréia e creatinina no sangue. Falência renal aguda foi relatada em ocasiões muito raras.

Hepáticos - Raros relatos de aumento reversível de bilirrubina e enzimas hepáticas. Hepatite e icterícia foram relatados em ocasiões muito raras.

Neurológicos - Dores de cabeça. Reações neurológicas reversíveis, notadamente tontura, confusões, alucinações, sonolência e convulsões foram relatados ocasionalmente, usualmente em pacientes com insuficiência renal, naqueles em que a dosagem está acima da recomendada ou com outros fatores predisponentes.

Outros - Fadiga. Foi relatada perda de cabelo difusa e acelerada. Como este tipo de perda de cabelo foi associado a uma ampla variedade de patologias e de medicamentos, a relação entre estes eventos e o tratamento com aciclovir é incerta.

Em pacientes recebendo terapia anti-retroviral (principalmente AZT Oral), nenhum aumento significativo na toxicidade foi associado com a adição de **Herpesil**®.

POSOLOGIA

Tratamento de herpes simples em adultos

Um comprimido de **Herpesil**® 200 mg, cinco vezes ao dia, com intervalos de aproximadamente 4 horas, omitindo-se a dose noturna. O tratamento deve continuar por 5 dias, mas deve ser estendido em infecções iniciais sérias. Em pacientes seriamente imunocomprometidos (por exemplo, após transplante de medula óssea) ou em pacientes com distúrbios de absorção intestinal, a dose pode ser duplicada para 400 mg. A administração das doses deve ser iniciada tão cedo quanto possível, após o início da infecção; para os episódios recorrentes, isto deve ser feito, de preferência, durante o período prodromico ou imediatamente após aparecerem os primeiros sinais ou sintomas.

Supressão de herpes simples em adultos imunocompetentes
Um comprimido de 200 mg, quatro vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente seis horas. Muitos pacientes podem ser convenientemente controlados com um regime de dose de 2 comprimidos de 200 mg, 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 8 horas, ou até duas vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente 12 horas, pode mostrar-se eficaz. Em alguns pacientes, podem ocorrer reinfecções em regime de doses totais diárias de 800 mg de **Herpesil**®. O tratamento deve ser interrompido periodicamente, a intervalos de seis a doze meses, a fim de que se possam avaliar os progressos obtidos na história natural da doença.

Profilaxia de herpes simples em adultos

Em pacientes imunocomprometidos, recomenda-se um comprimido de 200 mg, quatro vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente 6 horas. Para pacientes seriamente imunocomprometidos (por exemplo, após transplante de medula óssea) ou para pacientes com problemas de absorção intestinal a dose pode ser dobrada para 400 mg. A duração da administração profilática é determinada pela duração do período de risco.

Tratamento de Herpes zoster em adultos

Administrar 400 mg, cinco vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente quatro horas, omitindo-se as doses noturnas. O tratamento deve ter a duração de sete dias. Em

pacientes severamente imunocomprometidos (por exemplo, após transplante de medula óssea) ou em pacientes com problemas de absorção intestinal, deve-se considerar a administração de doses intravenosas. A administração das doses deve ser instituída tão cedo quanto possível após o início da infecção; o tratamento proporciona melhores resultados se for iniciado assim que aparecerem as erupções cutâneas.

Tratamento em pacientes seriamente imunocomprometidos

Para pacientes seriamente imunocomprometidos, 800 mg de **Herpesil**® devem ser administrados, quatro vezes ao dia, com intervalo aproximado de 6 horas. No tratamento de pacientes receptores de medula óssea, esta dose deve ser precedida por uma terapia de um mês com aciclovir intravenoso. A duração do tratamento estudada, em pacientes após transplante de medula óssea, foi de seis meses (de 1 a 7 meses após o transplante). Em pacientes avançados de HIV, o tratamento estudado foi de doze meses, mas é desejável que estes pacientes continuem o tratamento por um período maior.

Crianças

Para tratamento, assim como para a profilaxia de infecções por **Herpes simplex** em crianças imunocomprometidas, com mais de dois anos de idade, as doses indicadas são as mesmas que para adultos. Em crianças menores de dois anos de idade, deve-se administrar 200 mg de **Herpesil**®, quatro vezes ao dia (ou 200 mg/kg - não excedendo 800 mg/dia - quatro vezes ao dia). Manter por 5 dias. Não há dados específicos disponíveis relativos à supressão de infecções por **Herpes simplex** ou tratamento de infecção por **Herpes zoster** em crianças imunocompetentes. Alguns dados limitados sugerem que para crianças imunocomprometidas com mais de dois anos, a dose do adulto possa ser utilizada.

Insuficiência renal

Para o tratamento e profilaxia de infecções por **Herpes simplex** em pacientes com insuficiência renal, as doses orais recomendadas não conduzirão a um acúmulo de aciclovir acima dos níveis que foram estabelecidos como sendo seguros por infusão intravenosa. Entretanto, para pacientes com insuficiência renal grave (clearance da creatinina inferior a 10 mL/minuto), recomenda-se um ajuste de dose para 200 mg, duas vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente 12 horas. Para o tratamento de infecção por **Herpes zoster** e na administração em 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 8 horas, para pacientes com insuficiência renal moderada (clearance da creatinina na faixa de 10-25 mL/minuto).

SUPERDOSAGEM

Sintomas e sinais

O aciclovir é apenas parcialmente absorvido no trato gastrointestinal. É improvável que ocorram efeitos tóxicos graves se uma dose de até 20 g for tomada em uma única ocasião. Acidentalmente, superdoses repetidas por vários dias de aciclovir oral foram relacionadas a efeitos gastrointestinais (como náusea e vômitos) e efeitos neurológicos (dor de cabeça e confusão). Superdosagem de aciclovir intravenoso resulta em elevações de creatinina sérica, uréia sanguínea e subsequente, falência renal. Efeitos neurológicos, incluindo confusão, alucinações, agitação, convulsões e coma foram descritos em associação a superdosagem intravenosa.

Tratamento

Os pacientes devem ser observados cuidadosamente para 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.

PACIENTES IDOSOS

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº do lote, data de fabricação, prazo de validade: vide cartucho.

Reg. M.S. nº 1.0047.0317

Farm. Resp.: Luciana A. Perez Bonilha
CRF-PR nº 16.006



Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.

Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87, Cambé - PR
CNPJ: 61.286.647/0001-16 - Indústria Brasileira

SANDOZ®
Uma decisão saudável

Código: 46005038
Laetus: 435
Dimensões: 160 x 300mm