

Hervirax

Pharlab Indústria Farmacêutica S.A.

Creme

50 mg/g



HERVIRAX

aciclovir

APRESENTAÇÕES

HERVIRAX creme é apresentado em bisnagas contendo 10 g.

USO TÓPICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada 1 grama do creme contém 50 mg de aciclovir.

Excipientes: cera autoemulsionante não-iônica, petróleo líquido, lanolina anidra, acetato de cetila, álcool de lanolina acetilado, propilenoglicol, edetato de sódio, metilparabeno, propilparabeno, petróleo amarelo, polietileno, álcool etílico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

HERVIRAX creme é indicado para o tratamento de infecções cutâneas pelo vírus *Herpes simplex*, incluindo herpes genital e labial, inicial e recorrente.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Aciclovir reduziu significativamente a replicação viral, formação de novas lesões e a duração dos sintomas nos casos de herpes genital recorrente (81,5% dos casos)¹.

¹ FIDDIAN, AP. Et al. Topical acyclovir in the treatment of genital herpes: a comparison with systemic therapy. J Antimicrob Chemother, 12 (Suppl B): 67-77, 1983

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O aciclovir é um agente antiviral muito ativo *in vitro* contra o vírus *Herpes simplex* (VHS), tipos 1 e 2, e o vírus *Varicella zoster* (VVZ). Sua toxicidade em células infectadas de mamíferos é baixa.

O aciclovir é fosforilado em seu composto ativo, o trifosfato de aciclovir, após penetrar nas células infectadas pelo herpes. A primeira etapa desse processo requer a presença da timidina quinase codificada pelo VHS. O trifosfato de aciclovir age como inibidor e substrato para a DNA-polimerase específica do herpes, impedindo a síntese do DNA viral, sem afetar os processos celulares normais.

Aciclovir creme reduziu significativamente o tempo de evolução da erupção ($p < 0,02$) e o tempo para a resolução da dor ($p < 0,03$) comparado com o creme placebo, em dois grandes estudos duplo-cegos, randomizados, envolvendo 1.385 pacientes com herpes labial recorrente. Aproximadamente 60% dos pacientes começaram o tratamento nos estágios iniciais da lesão (prodromico ou de eritema) e 40% nos estágios tardios da doença (pápula ou vesícula).

Propriedades farmacocinéticas

Estudos farmacológicos demonstram mínima absorção do aciclovir após aplicações tópicas contínuas de HERVIRAX creme.

4. CONTRAINDICAÇÕES

HERVIRAX creme é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao aciclovir, ao valaciclovir, ao propilenoglicol ou a qualquer componente da fórmula.

Não há contraindicação relativa à faixa etária.



5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

HERVIRAX creme não é uma preparação adequada para uso em mucosas (intravaginal, intrabucal e dos olhos, por exemplo), pois pode causar irritação. Deve-se tomar cuidado para evitar a introdução accidental nos olhos.

Em pacientes com comprometimento imune grave (pessoas com Aids ou que sofreram transplante de medula óssea, por exemplo), deve ser administrado HERVIRAX oral. Esses pacientes devem consultar seu médico para o tratamento de qualquer infecção.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Não existem observações especiais acerca do uso de HERVIRAX creme em idosos ou crianças.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não há dados sobre a influência de HERVIRAX creme na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Reprodução

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 de espermatozoides normal, 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 largamente reversíveis na espermatogênese, em associação à toxicidade global em ratos e cachorros, foram relatados somente em 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 o aciclovir não apresenta risco genético ao homem. Aciclovir não se apresentou carcinogênico em estudos de longo prazo realizados em ratos e camundongos.

Teratogênese

A administração sistêmica de 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

Existem relatos do uso de formulações de aciclovir durante a gravidez. Os registros não demonstraram aumento no número de defeitos congênitos nos indivíduos expostos a aciclovir, quando comparados à população em geral, e os defeitos que ocorreram não demonstraram padrões únicos ou consistentes que possam sugerir uma causa comum.

O uso de HERVIRAX na gravidez deve ser considerado apenas quando o benefício for maior que o risco potencial para o feto.

A administração sistêmica de aciclovir em testes padronizados internacionalmente reconhecidos, não produziu efeitos embriotóxicos ou teratogênicos em coelhos, ratos e camundongos.

Em testes não-padronizados em ratos, observaram-se anormalidades fetais apenas após doses subcutâneas tão altas que produziram toxicidade materna. A relevância clínica dessas observações é incerta.

Dados limitados em humanos mostram que a droga passa para o leite materno após administração sistêmica. Entretanto, a dosagem recebida pelo bebê através da amamentação é considerada insignificante.



Categoria B de risco na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não são conhecidas interações relevantes quanto ao uso de HERVIRAX creme.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha o produto em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Conserve sempre a bisnaga fechada após o uso. Não coloque o produto na geladeira.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

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.

Aspectos físicos / Características organolépticas

Creme branco ou quase branco, homogêneo, livre de material estranho.

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

HERVIRAX creme deve ser aplicado sobre as lesões existentes ou emergentes, preferencialmente, no início da infecção. O paciente deve lavar as mãos antes e depois da aplicação e evitar a fricção desnecessária da lesão ou toque com toalha, a fim de evitar o agravamento ou transferência da infecção para outros locais.

HERVIRAX creme contém uma base especialmente formulada e não deve ser diluído ou usado como base para incorporação de outros medicamentos.

Posologia

Adultos e crianças

HERVIRAX creme deve ser aplicado cinco vezes ao dia, com intervalos de aproximadamente quatro horas, suprimindo-se a aplicação no período noturno. HERVIRAX creme deve ser aplicado sobre as lesões existentes ou emergentes, se possível, no início da infecção. É especialmente importante iniciar o tratamento de episódios recorrentes durante o período prodromico ou aos primeiros sinais de lesão. O tratamento também pode ser iniciado em estágios mais avançados, como por exemplo quando já observar-se a presença de pápulas.

O tratamento deve continuar por pelo menos quatro dias para herpes labial e por cinco dias para herpes genital. Se não ocorrer cicatrização, o tratamento deverá ser prolongado por mais cinco dias. Se as lesões permanecerem após 10 dias, o paciente deve consultar seu médico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): ardência e queimação transitória após a aplicação; ressecamento leve e descamação da pele; prurido.

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): eritema, dermatite de contato após a aplicação. Verificou-se que as substâncias da composição provocaram mais reação de sensibilidade que o próprio aciclovir.

Reação muito rara ($< 1/10.000$): reações de hipersensibilidade imediata, incluindo angioedema.



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

10. SUPERDOSE

É improvável que haja algum efeito adverso caso seja ingerido o conteúdo total da bisnaga de 10 g de HERVIRAX creme, contendo 500 mg de aciclovir.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.4107.0018

Farm. Resp.: Domingos J. S. Iannotti - CRF/MG-10645

Pharlab Indústria Farmacêutica S.A.
Rua São Francisco, 1300 - Américo Silva
CEP 35590-000 - Lagoa da Prata - MG
CNPJ 02.501.297/0001-02
Indústria Brasileira

SAC: 0800 0373322

www.pharlab.com.br

Venda sob prescrição médica.



Hervirax creme

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
Gerado no momento do peticionamento	10457 - SIMILAR -Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/01/2014	Não se aplica	Não se aplica (versão inicial)

Hervirax

Pharlab Indústria Farmacêutica S.A.

Pomada oftálmica

30 mg/g



HERVIRAX

aciclovir

APRESENTAÇÕES

HERVIRAX pomada oftálmica é apresentado em bisnagas contendo 4,5g.

USO TÓPICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada 1 grama da pomada contém 0,03 g de aciclovir.

Excipiente: petrolato branco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

HERVIRAX pomada oftálmica é indicado para o tratamento da ceratite por herpes simples.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A ciclovir pomada oftálmica promoveu a cicatrização em 94% dos casos de ceratite por *Herpes simplex* em pacientes tratados por 14 dias, com cicatrização mais rápida ($p<0,01$) que a dos pacientes tratados com adenosina arabinosídeo, que obtiveram 82% de cura.

Ref: YOUNG, BJ. et al. A randomised double-blind clinical trial of acyclovir (Zovirax) and adenine arabinoside in herpes simplex corneal ulceration. Br J Ophthalmol, 66(6): 361-363, 1982.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O aciclovir é um agente antiviral muito ativo *in vitro* contra o vírus *Herpes simplex* (VHS), tipos 1 e 2, e o vírus *Varicela zoster* (VVZ). Sua toxicidade em células infectadas de mamíferos é baixa.

O aciclovir é fosforilado em seu composto ativo, o trifosfato de aciclovir, após penetrar nas células infectadas pelo *Herpes*. A primeira etapa desse processo requer a presença da timidina quinase codificada pelo vírus. O trifosfato de aciclovir age como inibidor e substrato para a DNA-polimerase específica do Herpes vírus, evitando a síntese do DNA viral, sem afetar os processos celulares normais.

Propriedades farmacocinéticas

O aciclovir é rapidamente absorvido através do epitélio corneano e tecidos oculares superficiais, de modo que concentrações tóxicas para o vírus são alcançadas no humor aquoso.

Não foi possível detectar, por meio dos métodos existentes, a presença de aciclovir no sangue após a aplicação tópica de aciclovir pomada oftálmica, mas traços do aciclovir são detectáveis na urina. Entretanto, esses níveis não são terapeuticamente significativos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

HERVIRAX pomada oftálmica é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao aciclovir ou ao valaciclovir.



5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os pacientes devem ser informados de que pode ocorrer leve sensação transitória de picadas imediatamente após a aplicação do produto.

Deve-se evitar o uso de lentes de contato durante o tratamento com HERVIRAX pomada oftálmica.

Populações especiais

Não existem observações especiais.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não existem dados sobre a influência do produto na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Mutagenicidade

Os resultados de uma ampla gama de testes de mutagenicidade *in vitro* e *in vivo* indicam que o aciclovir não representa risco genético para seres humanos. Aciclovir não se apresentou carcinogênico em estudos de longo prazo em ratos e camundongos.

Reprodução

Não há relatos sobre o efeito do aciclovir na fertilidade feminina humana quando administrado por via oral ou por via intravenosa. Em estudo com 20 pacientes do sexo masculino com contagem de espermatozoides normal, aciclovir foi administrado por via oral em doses de até 1g por 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 largamente reversíveis na espermatogênese, em associação à toxicidade global em ratos e cães, foram relatados somente em doses de aciclovir muito superiores às empregadas terapeuticamente. Dois estudos de geração em camundongos não revelaram nenhum efeito do aciclovir na fertilidade quando este é administrado por via oral.

Gravidez e lactação

O uso comercial do aciclovir em seres humanos tem produzido registros do uso de formulações de aciclovir durante a gravidez. Os registros não demonstraram aumento no número de defeitos congênitos nos indivíduos expostos a aciclovir, quando comparados com a população em geral, e nenhum dos defeitos ocorridos mostrou um padrão único e consistente que pudesse sugerir uma causa comum.

O uso de HERVIRAX pomada oftálmica deve ser considerado apenas quando os benefícios potenciais forem maiores que os riscos desconhecidos.

A administração sistêmica de aciclovir, em testes-padrão internacionalmente reconhecidos, não produziu efeitos embriotóxicos ou teratogênicos em coelhos, ratos e camundongos.

Em um teste não-padronizado em ratos, observaram-se anomalias fetais, mas apenas após doses subcutâneas tão altas que produziram toxicidade materna. A relevância clínica dessas descobertas é incerta.

Dados limitados demonstram que a droga passa para o leite materno após administração sistêmica. Entretanto, a dosagem absorvida por um recém-nascido após uso materno de HERVIRAX pomada oftálmica é insignificante.

Categoria B de risco na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foi identificada nenhuma interação clinicamente significativa.



7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha o produto na embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Mantenha a bisnaga sempre fechada. Um mês depois de aberta, a mesma deve ser descartada.

O prazo de validade é de 24 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.

Após aberto, válido por um mês.

Aspecto físico / Características organolépticas

Massa untuosa suave, homogênea, branca a esbranquiçada, ligeiramente translúcida, com ligeiro odor característico. Uniforme e isenta de granulações, caroços e corpos estranhos.

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 usar

Lavar bem as mãos antes e depois da aplicação. Aplicar um centímetro da pomada liberada pela bisnaga no interior da pálpebra inferior.

Posologia

A dose para todos os grupos etários é a mesma.

HERVIRAX pomada oftálmica deve ser aplicado cinco vezes ao dia no olho afetado, com um intervalo de aproximadamente quatro horas. Após a cicatrização, deve-se continuar a aplicá-lo, no mínimo, por mais três dias.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As categorias de frequência associadas com as reações adversas são definidas como:

Reação muito comum ($\geq 1/10$)

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Reação incomum $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)

Reação muito rara ($< 1/10.000$)

Dados clínicos experimentais foram usados para atribuir categorias de frequência às reações adversas observadas durante experimentações clínicas com o HERVIRAX pomada oftálmica. Quanto à natureza dos eventos adversos, não foi possível determinar realmente quais estão relacionados à administração da droga e quais estão relacionados à doença. Os dados reportados foram baseados na frequência dos eventos observados após comercialização.

Reação muito comum ($\geq 1/10$): ceratite superficial punctata. Essa condição não exige descontinuação do tratamento e resolve-se sem sequela aparente.

Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): sensação transitória de picadas no olho, que ocorre imediatamente após a aplicação; conjuntivite.

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e < 1.000): blefarite

Reação muito rara ($< 1/10.000$): reações de hipersensibilidade imediata, incluindo angiodema.



Foram relatadas irritação e inflamação local, assim como blefarite e conjuntivite em pacientes que receberam HERVIRAX pomada oftálmica.

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

10. SUPERDOSE

É improvável que ocorra algum efeito adverso se o conteúdo total da bisnaga, contendo 135 mg de aciclovir, for ingerido acidentalmente.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.4107.0018

Farm. Resp.: Domingos J. S. Iannotti - CRF/MG-10645

Pharlab Indústria Farmacêutica S.A.
Rua São Francisco, 1300 - Américo Silva
CEP 35590-000 - Lagoa da Prata - MG
CNPJ 02.501.297/0001-02
Indústria Brasileira

SAC: 0800 0373322

www.pharlab.com.br

Venda sob prescrição médica.



Hervirax pomada oftálmica

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
Gerado no momento do peticionamento	10457 - SIMILAR -Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/01/2014	Não se aplica	Não se aplica (versão inicial)

Hervirax

Pharlab Indústria Farmacêutica S.A.

Comprimidos

200 mg



HERVIRAX

aciclovir

APRESENTAÇÕES

HERVIRAX 200 mg é apresentado em embalagens contendo 25 e 500 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém 200 mg de aciclovir.

Excipientes: celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, povidona e dióxido de silício.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

HERVIRAX 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. HERVIRAX 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). HERVIRAX também é usado no tratamento de pacientes seriamente imunocomprometidos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A ciclovir reduziu significativamente a replicação viral, a formação de novas lesões e a duração dos sintomas nos casos de herpes recorrente (81,5% dos casos)¹.

¹ AM, ROMPALO, et al. Oral acyclovir for treatment of first-episode herpes simplex virus proctitis. [s.l.], v. 259, n. 19, p. 2879-2881, 1988. ISSN.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O aciclovir é um nucleosídeo sintético, análogo da purina, com atividade inibitória *in vitro* e *in vivo* contra os vírus da família herpesvírus, incluindo vírus *Herpes simplex* (VHS), tipos 1 e 2; vírus *Varicella zoster* (VVZ); vírus *Epstein Barr* (VEB) e Citomegalovírus (CMV). Em culturas celulares, o aciclovir tem maior atividade antiviral contra o VHS-1, seguido (em ordem decrescente de potência) pelo VHS-2, VVZ, VEB e CMV.

A atividade inibitória do aciclovir sobre VHS-1, VHS-2, VVZ, VEB e CMV é altamente seletiva. Uma vez que a enzima timidina quinase (TQ) de células normais não-infectadas não utiliza o aciclovir como substrato, a toxicidade do aciclovir para as células do hospedeiro mamífero é baixa. No entanto, a TQ codificada pelo VHS, VVZ e VEB converte o aciclovir em monofosfato de aciclovir, um análogo nucleosídeo que é, então, convertido em difosfato e, finalmente, em trifosfato, por enzimas celulares. O trifosfato de aciclovir interfere com a DNA-polimerase viral e inibe a replicação do DNA viral, resultando na terminação da cadeia seguida da incorporação do DNA viral.



Efeitos farmacodinâmicos

A administração prolongada ou repetida de aciclovir em pacientes seriamente imunocomprometidos pode resultar na seleção de cepas de vírus com sensibilidade reduzida, que podem não responder ao tratamento contínuo com aciclovir.

A maioria das cepas com sensibilidade reduzida, isoladas clinicamente, mostrou-se relativamente deficiente em TQ viral. No entanto, também foram relatadas cepas com TQ viral ou DNA-polimerase alteradas. A exposição do VHS isolado clinicamente ao aciclovir, *in vitro*, também pode levar ao aparecimento de cepas menos sensíveis. A relação entre a sensibilidade do VHS isolado clinicamente, determinada *in vitro* e a resposta clínica ao tratamento com aciclovir não está bem definida.

Todos os pacientes devem ser orientados, a fim de evitar a potencial transmissão do vírus, particularmente quando há lesões ativas presentes.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

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

Em crianças com mais de 1 ano de idade, foram observados médias das concentrações plasmáticas máximas ($C_{\text{máx}}$) e níveis mínimos (C_{min}) semelhantes quando uma dose de 250 mg/m² foi substituída por 5mg/kg, e uma dose de 500 mg/m² 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 $C_{\text{máx}}$ verificada foi de 61,2 M (13,8 g/mL) e a C_{min} , de 10,1 M (2,3 g/mL).

Distribuição

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

Eliminação

Em adultos, a meia-vida plasmática final do aciclovir, após administração de aciclovir IV por infusão, é de aproximadamente 2,9 horas. A maior parte da droga é excretada inalterada pelos rins. O *clearance* renal do aciclovir é substancialmente superior ao da creatinina, indicando que a secreção tubular, além da filtração glomerular, contribui para a eliminação renal da droga. A 9-carboximetoximetilguanina é o único metabólito significativo do aciclovir, responsável por 10-15% da dose excretada na urina. Quando o aciclovir é administrado uma hora após 1 g de probenecida, a meia-vida final e a área sob a curva de tempo da concentração plasmática estendem-se para 18% e 40%, respectivamente.

Em recém-nascidos (0 a 3 meses de vida) tratados com 10 mg/kg administrados por infusão, durante um período de uma hora a cada oito horas, o tempo de meia-vida terminal foi de 3,8 horas.

Populações de pacientes especiais

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



Em idosos, o *clearance* corporal total cai com o aumento da idade, associado à diminuição no *clearance* da creatinina, apesar de haver pouca alteração na meia-vida plasmática final.

Os estudos não demonstraram alterações no comportamento farmacocinético do aciclovir ou da zidovudina quando ambos foram administrados simultaneamente a pacientes infectados pelo HIV.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes com insuficiência renal e idosos

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

Tanto pacientes com insuficiência renal quanto idosos têm risco aumentado de desenvolver efeitos adversos neurológicos, e devem ser monitorados cuidadosamente.

Em casos reportados, essas reações foram geralmente reversíveis com a descontinuação do tratamento (ver Reações Adversas).

Deve-se manter a hidratação adequada em pacientes que estejam recebendo altas doses de aciclovir.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

Gravidez e Lactação

O uso comercial de aciclovir em seres humanos tem produzido registros do uso de formulações de aciclovir durante a gravidez. Os achados não demonstraram aumento no número de defeitos congênitos nos indivíduos expostos a aciclovir, quando comparados à população em geral. E nenhum desses defeitos mostrou um padrão único e consistente que pudesse sugerir uma causa comum.

O uso de HERVIRAX 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 HERVIRAX 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 espermatoxenese em associação com toxicidade global em ratos e cães foram relatados apenas com doses de aciclovir muito maiores do que os empregados terapeuticamente. Estudos de duas gerações em camundongos não revelaram qualquer efeito sobre a fertilidade do aciclovir administrado oralmente.

Não existem dados que indiquem que aciclovir 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 afetar a contagem, a morfologia nem a motilidade dos espermatozoides.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foi identificada nenhuma interação clinicamente significativa.

O aciclovir é eliminado primariamente inalterado na urina, via secreção tubular renal ativa. Qualquer droga administrada concomitantemente, que afete esse mecanismo, pode aumentar a concentração plasmática do aciclovir. A probenecida e a cimetidina aumentam a área sob a curva (ASC) do aciclovir por esse mecanismo, e reduzem o *clearance* renal do aciclovir. De modo similar, aumentos nas ASCs plasmáticas do aciclovir e do metabólito inativo de micofenolato de mofetil, um agente imunossupressor usado em pacientes transplantados, foram demonstrados quando as drogas foram coadministradas.

Entretanto, nenhum ajuste de dose é necessário por causa do amplo índice terapêutico do aciclovir.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha os comprimidos em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegidos da luz e umidade.

O prazo de validade é de 24 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 HERVIRAX 200 mg são brancos, circulares, planos, sulcados e isentos de material estranho.

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 HERVIRAX 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 prodromico ou imediatamente após aparecerem os primeiros sinais ou sintomas.

Supressão de Herpes simples em adultos imunocompetentes:

Um comprimido de HERVIRAX 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 HERVIRAX.

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 HERVIRAX 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 HERVIRAX, 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 HERVIRAX, quatro vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente seis horas.

No tratamento de pacientes receptores de medula óssea, esta dose deve ser precedida por terapia de um mês com aciclovir intravenoso.

A duração do tratamento estudada em pacientes após transplante de medula óssea foi de seis meses (de um a sete meses após o transplante). Em pacientes portadores de HIV avançado, o tratamento estudado foi de 12 meses, mas é desejável que estes pacientes continuem o tratamento por um período maior.

Crianças:

Para tratamento, assim como para profilaxia, de infecções por herpes simples em crianças imunocomprometidas com mais de 2 anos de idade, as doses são as mesmas indicadas para adultos.

Em crianças menores de 2 anos de idade deve-se administrar metade da dose (200 mg) de HERVIRAX, quatro vezes ao dia (ou 20 mg/kg - não excedendo 800 mg/dia - quatro vezes ao dia). Manter por cinco dias.

Não há dados disponíveis relativos à supressão de infecções por Herpes simplex ou ao tratamento de infecção de Herpes zoster em crianças imunocompetentes.

Alguns dados limitados sugerem que em crianças imunocomprometidas com mais de 2 anos a dose do adulto pode ser utilizada.



Insuficiência renal:

HERVIRAX deve ser administrado com cautela a pacientes com insuficiência renal. Hidratação adequada deve ser mantida.

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

Para o tratamento das infecções de Herpes zoster e na administração a pacientes seriamente imunocomprometidos, recomenda-se ajustar a dose para 800 mg, duas vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente 12 horas, nos pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* da creatinina inferior a 10 mL/minuto), e para 800 mg, três ou quatro vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente oito horas para pacientes com insuficiência renal moderada (*clearance* da creatinina na faixa de 10-25 mL/minuto).

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Reação muito comum (> 1/10)

Reação comum (> 1/100 e < 1/10)

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100)

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000)

Reação muito rara (< 1/10.000)

Reações comuns (>1/100 e <1/10):

- dor de cabeça, tonteira. Estas reações são reversíveis, e geralmente relatadas por pacientes com distúrbios renais, ou com outros fatores predisponentes (ver Advertências e Precauções).
- náusea, vômito, diarreia, dores abdominais;
- prurido, erupções cutâneas (incluindo fotossensibilidade);
- fadiga, febre.

Reações incomuns (>1.000 e <1/100):

- urticária, alopecia difusa acelerada. Esta reação está associada a uma grande variedade de doenças e medicamentos. A relação deste evento com a terapia com aciclovir é incerta.

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000):

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

Reações muito raras (<1/10.000):

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



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

10. SUPERDOSE

Sintomas e sinais:

O aciclovir é apenas parcialmente absorvido no trato gastrintestinal. É provável que não ocorram efeitos tóxicos se uma dose de até 20 g de HERVIRAX 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.

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.4107.0018

Farm. Resp.: Domingos J. S. Iannotti - CRF/MG-10645

Pharlab Indústria Farmacêutica S.A.
Rua São Francisco, 1300 - Américo Silva
CEP 35590-000 - Lagoa da Prata - MG
CNPJ 02.501.297/0001-02
Indústria Brasileira

SAC: 0800 0373322

www.pharlab.com.br

Venda sob prescrição médica.



Hervirax comprimido

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
Gerado no momento do peticionamento	10457 - SIMILAR -Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/01/2014	Não se aplica	Não se aplica (versão inicial)