

Zovirax

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Creme

50mg/g



LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Zovirax®

aciclovir

APRESENTAÇÃO

Zovirax® creme é apresentado em bisnagas contendo 10 g.

USO TÓPICO

USO ADULTO E USO PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada 1 grama contém:

aciclovir 50 mg

excipientes * q.s.p. 1 g

* poloxamer 407, álcool cetoestearílico, laurilsulfato de sódio, vaselina, parafina líquida, propilenoglicol, água purificada

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Zovirax® 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

Zovirax® 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.

Zovirax® 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 **Zovirax® creme**.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Zovirax® 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

Zovirax® 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 acidental nos olhos.

Em pacientes com comprometimento imune grave (pessoas com Aids ou que sofreram transplante de medula óssea, por exemplo), deve ser administrado **Zovirax®** 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 **Zovirax® creme** em idosos ou crianças.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não há dados sobre a influência de **Zovirax® creme** na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Modelo de texto de bula
Zovirax® creme

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 **Zovirax®** durante a gravidez. Os registros não demonstraram aumento no número de defeitos congênitos nos indivíduos expostos a **Zovirax®**, 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 **Zovirax®** 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 **Zovirax® creme**.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Mantenha o produto em sua embalagem original, em temperatura abaixo de 30°C. Conserve sempre a bisnaga fechada após o uso. Não coloque o produto na geladeira.

O prazo de validade é de 36 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

Zovirax® 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.

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

Posologia

Adultos e crianças

Zovirax® creme deve ser aplicado cinco vezes ao dia, com intervalos de aproximadamente quatro horas, suprimindo-se a aplicação no período noturno. **Zovirax® creme** deve ser aplicado sobre as lesões existentes ou emergentes, se possível, no início da infecção. É

Modelo de texto de bula
Zovirax® creme

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 angiodema.

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 **Zovirax® creme**, contendo 500 mg de aciclovir.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0253

Farm. Resp.: Ednilson da Silva Oliveira
CRF-RJ Nº 18875

Registrado e fabricado por: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10
Indústria Brasileira



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Zovirax_crem_101070253_GDS17.IPI03.N01_VPS01

Esta bula foi aprovada pela Anvisa 26/12/13.



Zovirax
GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Comprimidos
200mg



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Zovirax®

aciclovir

APRESENTAÇÃO

Zovirax® 200 mg é apresentado em embalagem com 25 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de Zovirax® 200 mg contém:

aciclovir 200 mg

excipientes* q.s.p 1 comprimido

*excipientes: lactose monoídratada, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, povidona e estearato de magnésio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Zovirax® 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. Zovirax® é usado, ainda, no tratamento de infecções de Herpes zoster. Estudos têm demonstrado que o tratamento precoce de Herpes zoster com Zovirax® produz efeito benéfico na dor e pode reduzir a incidência de neuralgia pós-herpética (dor associada ao Herpes zoster). Zovirax® também é usado no tratamento de pacientes seriamente imunocomprometidos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Zovirax® 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 μM (0,7 $\mu\text{g/mL}$) e os níveis plasmáticos mínimos equivalentes ($C_{\text{mín}}$) foram de 1,8 μM (0,4 $\mu\text{g/mL}$). Os níveis de $C_{\text{máx}}$ correspondentes após doses de 400 mg e 800 mg, administradas a cada quatro horas, foram de 5,3 μM (1,2 $\mu\text{g/mL}$) e 8 μM (1,8 $\mu\text{g/mL}$) respectivamente, e os níveis equivalentes de $C_{\text{mín}}$ foram de 2,7 μM (0,6 $\mu\text{g/mL}$) e 4 μM (0,9 $\mu\text{g/mL}$).

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 μM (5,1 $\mu\text{g/mL}$); 43,6 μM (9,8 $\mu\text{g/mL}$); 92 μM (20,7 $\mu\text{g/mL}$) e 105 μM (23,6 $\mu\text{g/mL}$), respectivamente. Os níveis mínimos equivalentes ($C_{\text{mín}}$), sete horas mais tarde, foram de 2,2 μM (0,5 $\mu\text{g/mL}$); 3,1 μM (0,7 $\mu\text{g/mL}$); 10,2 μM (2,3 $\mu\text{g/mL}$) e 8,8 μM (2,0 $\mu\text{g/mL}$), respectivamente.

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

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 **Zovirax® 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

Zovirax® 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 **Zovirax®**, 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

Modelo de texto de bula – Profissionais da Saúde
Zovirax® comprimidos

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

O uso de **Zovirax®** 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 **Zovirax®** seja administrado a mulheres que estejam amamentando.

Categoria B de risco na gravidez

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

Mutagênese

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

Carcinogênese

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

Teratogênese

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

Fertilidade

Efeitos adversos amplamente reversíveis sobre a espermatogênese em associação com toxicidade global em ratos e cães, foram relatados apenas com doses de aciclovir muito maiores do que os empregados terapeuticamente. Estudos de duas gerações em camundongos não revelaram qualquer efeito sobre a fertilidade com aciclovir administrado oralmente.

Não existem dados que indiquem que aciclovir o afete a fertilidade das mulheres.

Em um estudo com 20 pacientes homens com contagem de espermatozoides normal, aciclovir administrado oralmente em doses de até 1g por dia durante 6 meses não demonstrou efeito clinicamente significativo na contagem, morfologia e nem na motilidade dos espermatozoides.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foi identificada nenhuma interação clinicamente significativa.

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Mantenha os comprimidos na embalagem original e em temperatura inferior a 30°C.

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 **Zovirax®** 200mg são brancos, lisos e em forma de escudo.

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 **Zovirax®** 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 **Zovirax®** 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 **Zovirax®**. 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 **Zovirax®** 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 **Zovirax®**, 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 **Zovirax®**, 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 **Zovirax®** 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 **Zovirax®**, 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:

Zovirax® 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 levaram 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.

Modelo de texto de bula – Profissionais da Saúde
Zovirax® comprimidos

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

Reações comuns (>1/100 e <1/10):

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

Reações incomuns (>1.000 e <1/100):

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

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000):

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

Reações muito raras (<1/10.000):

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

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

10. SUPERDOSE

Sintomas e sinais:

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

MS: 1.0107.0253

Farm. Resp.: Ednilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18875

Fabricado por: GlaxoSmithKline México S.A de C.V.
Calzada México-Xochimilco nº4900,
Col. San Lorenzo Huipulco, México D.F.,
C.P. 14370 – Xochimilco – México

Registrado e importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Zovirax_com_GDS27_IPI04_L0347

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 08/08/14.



SAC
Serviço de Atendimento ao Consumidor GSK
0800 701 22 33

Zovirax

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Pó liófilo

250mg

Zovirax® injetável

Modelo de texto de bula – Profissionais da saúde

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****Zovirax®**

aciclovir

APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado para solução injetável, contendo 250 mg de aciclovir em cada frasco-ampola e apresentado em embalagem com 5 frascos-ampola.

USO INTRAVENOSO**USO ADULTO E USO PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola contém:

aciclovir (como sal sódico liofilizado) 250 mg *

* O conteúdo de íon sódico é de aproximadamente 26 mg por frasco-ampola.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES****Zovirax®** 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 **Zovirax®** reduzem a incidência e retardam o início da infecção pelo CMV. Quando elevadas doses de **Zovirax®** são administradas após seis meses de tratamento com elevadas doses de **Zovirax®** oral, a mortalidade e a incidência de viremia também são reduzidas;
- o tratamento de meningoencefalite herpética.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Zovirax®** 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 (Cmáx) após infusão por uma hora de 2,5 mg/kg; 5 mg/kg; 10 mg/kg ou 15 mg/kg foram 22,7 μ M (5,1 μ g/mL); 43,6 μ M (9,8 μ g/mL); 92 μ M (20,7 μ g/mL); 105 μ M (23,6 μ g/mL), respectivamente. Os níveis mínimos equivalentes (Cmín), sete horas mais tarde, foram de 2,2 μ M (0,5 μ g/mL); 3,1 μ M (0,7 μ g/mL); 10,2 μ M (2,3 μ g/mL); 8,8 μ M (2,0 μ g/mL), respectivamente.Em crianças com mais de 1 ano de idade, foram observados níveis médios de pico (Cmáx) e mínimos (Cmín) 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 Cmáx verificada foi de 61,2 μ M (13,8 μ g/mL), e a Cmín de 10,1 μ M (2,3 μ g/mL).**Distribuição**

Os níveis de aciclovir no fluido cerebroespinhal 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.

Zovirax® injetável

Modelo de texto de bula – Profissionais da saúde

Eliminação

Em adultos, a meia-vida plasmática final do aciclovir, após administração de **Zovirax®** 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 de 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 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 diminuições no *clearance* da creatinina, apesar de haver pouca alteração na meia-vida plasmática final.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de **Zovirax®** é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao aciclovir ou valaciclovir.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em pacientes que estejam recebendo **Zovirax®** 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.

Zovirax® reconstituído tem pH de aproximadamente 11,0 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 Posologia). É comum pacientes idosos terem a função renal reduzida e, assim, um ajuste da dose de aciclovir deve ser considerado nesses pacientes (ver 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 Reações adversas).

Crianças

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Zovirax® 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 **Zovirax®** 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 **Zovirax®** durante a gravidez. Os achados não demonstraram aumento no número de defeitos congênitos nos indivíduos expostos a **Zovirax®**, 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 **Zovirax®** 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 **Zovirax®** seja administrado em 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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhuma interação clinicamente significativa foi identificada.

O aciclovir é eliminado inalterado na urina, via secreção tubular renal ativa. Qualquer droga administrada concomitantemente, que afete esse

Zovirax® injetável

Modelo de texto de bula – Profissionais da saúde

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 **Zovirax®**, deve-se ter cuidado com a administração de drogas que possam competir com o aciclovir pela eliminação, uma vez que existe o potencial de aumentar a concentração plasmática de uma ou ambas as drogas 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 as drogas foram administradas concomitantemente. Recomenda-se cautela (com o monitoramento da função renal) ao se administrar **Zovirax®** com drogas que afetem outros aspectos da fisiologia renal, como, por exemplo, ciclosporina e tacrolimo.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**Cuidados de armazenamento**

Mantenha o produto na embalagem original e em temperatura abaixo de 25°C. Quando reconstituído, é estável por 12 horas em temperatura entre 15°C e 25°C, não devendo ser refrigerado.

O prazo de validade é de 60 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.

Após preparo, manter em temperatura entre 15°C e 25°C, por até 12 horas, não devendo ser refrigerado.

Aspectos físicos / Características organolépticas

Pó branco ou quase branco.

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, **Zovirax®** é estável por 12 horas sob temperatura entre 15 e 25°C, não devendo ser refrigerado.

A dose necessária de **Zovirax®** deve ser administrada por infusão intravenosa lenta, pelo período de uma hora. Cada frasco de **Zovirax®** 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 ampola, adicionar o volume recomendado do fluido de infusão e agitar levemente, até que o conteúdo esteja completamente dissolvido.

Após a reconstituição, **Zovirax®**, pode ser injetado por meio de uma bomba de infusão controlada.

Alternativamente, a solução obtida após a reconstituição de **Zovirax®** 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 **Zovirax®** 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, **Zovirax®** é compatível com os fluidos de infusão e estável por até 12 horas à temperatura entre 15-25 °C:

- 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).

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

Como **Zovirax®** 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 **Zovirax®** em doses de 5mg/kg a cada oito horas.

Pacientes imunocomprometidos com infecção pelo *Varicella zoster* ou pacientes com meningoencefalite herpética devem receber **Zovirax®** 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/m² de **Zovirax®**, 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 **Zovirax®** 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 **Zovirax®** em

Zovirax® injetável

Modelo de texto de bula – Profissionais da saúde

doses de 250 mg/m² de área de superfície corporal, a cada oito horas.

Em crianças imunocomprometidas com infecções por *Varicella zoster* ou com meningoencefalite herpética, **Zovirax®** deve ser administrado por infusão em doses de 500 mg/m² 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 **Zovirax®** 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 **Zovirax®**, 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:

Zovirax® 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 recomendada acima (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 recomendada acima (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 recomendada acima (5 ou 10 mg/kg peso corporal ou 500 mg/m ²) deve ser dividida e administrada a cada 24 horas. Em pacientes sob hemodiálise, a dose recomendada acima (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 **Zovirax®** 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 **Zovirax®** 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 **Zovirax®**. 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 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 **Zovirax®** foi infundido erroneamente de forma extravascular (no tecido subcutâneo, por exemplo).

Zovirax® injetável

Modelo de texto de bula – Profissionais da saúde

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**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.

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0253

Farm. Resp.: Ednilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18875

Fabricado por: GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana, 90 (loc. San Pólo), 43056 Torrile (PR) – Itália

Registrado, importado e embalado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

Zovirax_inj_GDS27_IPI04_L0419



SAC
Serviço de Atendimento ao Consumidor GSK
0800 701 22 33

Zovirax
GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Pomada Oftálmica
4,5g



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Zovirax®

aciclovir

APRESENTAÇÃO

Zovirax® pomada oftálmica é apresentado em embalagens contendo uma bisnaga de 4,5g.

USO TÓPICO

USO ADULTO e USO PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 4 ANOS)

COMPOSIÇÃO

Cada 1 grama contém:

aciclovir	0,03g
petrolato branco	q.s.p.....1g

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Zovirax® 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 **Zovirax® pomada oftálmica**, mas traços do aciclovir são detectáveis na urina. Entretanto, esses níveis não são terapeuticamente significativos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Zovirax® 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 **Zovirax® 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 apresentou-se 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 espermatozéne, 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 **Zovirax®** durante a gravidez. Os registros não demonstraram aumento no número de defeitos congênitos nos indivíduos expostos a **Zovirax®**, 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 **Zovirax® 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-padrão 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 **Zovirax® 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

Cuidados de armazenamento

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 60 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 leve 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.

Zovirax® 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 **Zovirax® 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 (≥1/10): ceratite superficial punctata. Essa condição não exige descontinuação do tratamento e resolve-se sem sequela aparente.

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

Reação rara (≥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 **Zovirax® 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.

III- DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0253

Farm. Resp.: Ednilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº: 18875

Fabricado por: Jubilant Hollisterstier General Partnership
16751 Route Transcanadienne, Kirkland, Quebec, Canadá H9H 4J4

Registrado e importado por: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10
Indústria Brasileira



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
Zovirax_pom_oft_101070253_GDS17.IPI01.N01_VPS01

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 26/12/13.



Histórico de Alteração de 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 Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
26/12/2013	1080943/13-1	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/12/2013	1080943/13-1	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/12/2013	Adequação à RDC Nº47/09 - Dizeres legais – Farmacêutico Responsável	VP e VPS	- 0,03 g/g pom oft ct bg al x 4,5 g - 200 mg com ct bl al plas inc x 25 - 250 mg po liof ct 5 fa vd inc - 50 mg/g crem derm ct bg al x 10 g
31/01/2014	0077192/14-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/01/2014	0077192/14-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/01/2014	- Advertências e Precauções - O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP e VPS	- 250 mg po liof ct 5 fa vd inc
08/08/2014	0649892/14-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/08/2014	0649892/14-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/08/2014	Pó liófilo - Reações Adversas - Quais os males que este medicamento pode me causar ? Comprimido - Identificação do medicamento (adequação de DCB) - Advertências e Precauções - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar ?	VP e VPS	- 250 mg po liof ct 5 fa vd inc - 200 mg com ct bl al plas inc x 25
18/11/2014	Não se aplica	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/1	18/11/2014	Não se aplica	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/1	18/11/2014	- Identificação do medicamento (Apresentação)	VP e VPS	- 250 mg po liof ct 5 fa vd inc