



UNI VIR®

(aciclovir)

União Química Farmacêutica Nacional S.A

Comprimido

200 mg

UNI VIR®

aciclovir



Comprimido

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimido 200 mg: embalagem contendo 25 ou 200 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

aciclovir 200 mg

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, povidona, amidoglicolato de sódio e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

UNI VIR 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. UNI VIR 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). UNI VIR também é usado no tratamento de pacientes seriamente imunocomprometidos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O aciclovir 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

Referências bibliográficas

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 ($C_{máx}$), após doses de 200 mg, administradas a cada quatro horas, foram de 3,1 μ M (0,7 μ g/mL) e os níveis plasmáticos mínimos equivalentes ($C_{mín}$) foram de 1,8 μ M (0,4 μ g/mL). Os níveis de $C_{máx}$ correspondentes após doses de 400 mg e 800 mg, administradas a cada quatro horas, foram de 5,3 μ M (1,2 μ g/mL) e 8 μ M (1,8 μ g/mL) respectivamente, e os níveis equivalentes de $C_{mín}$ foram de 2,7 μ M (0,6 μ g/mL) e 4 μ M (0,9 μ g/mL).

Em adultos, as médias das concentrações plasmáticas máximas atingidas ($C_{máx}$) após infusão por uma hora de 2,5 mg/kg; 5 mg/kg; 10 mg/kg ou 15 mg/kg foram 22,7 μ M (5,1 μ g/mL); 43,6 μ M (9,8 μ g/mL); 92 μ M (20,7 μ g/mL) e 105 μ M (23,6 μ g/mL), respectivamente. Os níveis mínimos equivalentes ($C_{mín}$), 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) e 8,8 μ M (2,0 μ 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/m^2 foi substituída por 5 mg/kg , e uma dose de 500 mg/m^2 foi substituída por 10 mg/kg . Em recém-nascidos (0-3 meses de vida) tratados com doses de 10 mg/kg , administradas por um período de infusão de uma hora a cada oito horas, a $C_{\text{máx}}$ verificada foi de $61,2 \mu\text{M}$ ($13,8 \mu\text{g/mL}$) e a $C_{\text{mín}}$, de $10,1 \mu\text{M}$ ($2,3 \mu\text{g/mL}$).

Distribuição

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

Eliminação

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

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

Populações de pacientes especiais

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

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

UNI VIR 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 item “8. Posologia e modo de usar”). 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 item “9. 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 UNI VIR, quando considerar a habilidade do paciente em dirigir e operar máquinas. Não existem estudos para investigar os efeitos do aciclovir na habilidade de dirigir ou operar máquinas. Um efeito prejudicial sobre estas atividades não pode ser previsto a partir da farmacologia da droga.

Gravidez e lactação

O uso comercial de aciclovir tem produzido registros do uso de formulações de aciclovir durante a gravidez. Os achados encontrados 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 ou consistente que pudesse sugerir uma causa comum.

O uso de UNI VIR 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 $0,3 \text{ mg/kg/dia}$. Deve-se tomar cuidado caso UNI VIR 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 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 1 g por dia durante 6 meses não demonstrou efeito clinicamente significativo na contagem, morfologia e nem na motilidade dos espermatozoides.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foi identificada nenhuma interação clinicamente significativa.

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

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz e umidade. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

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: comprimido branco, circular, isento de partículas visíveis.

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 UNI VIR 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 endovenosas.

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 UNI VIR 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 UNI VIR.

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 UNI VIR 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 endovenosas.

A duração da administração profilática é determinada pela duração do período de risco.

Tratamento de Herpes zoster em adultos

Doses de 800 mg de UNI VIR, 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 endovenosas.

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 UNI VIR, 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 UNI VIR endovenoso.

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 UNI VIR, 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 de idade a dose do adulto pode ser utilizada.

Insuficiência renal

UNI VIR deve ser administrado com cautela em 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 endovenosa. 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 ($\geq 1/10$)

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 ($< 1/10.000$)

Reações comuns ($\geq 1/100$ 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 item “5. Advertências e precauções”);
- náusea, vômito, diarreia, dores abdominais;
- prurido, erupções cutâneas (incluindo fotosensibilidade);
- 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 ($\geq 1/10.000$ 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 item “5. 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 UNI VIR 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 superdose sintomática.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0497.0194

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90

Embu-Guá - SP - CEP: 06900-000

CNPJ: 60.665.981/0001-18

Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krenças

CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:
Trecho 1, conjunto 11, lote 6/12
Polo de Desenvolvimento JK
Brasília – DF – CEP: 72549-555
CNPJ 60.665.981/0007-03
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559





UNI VIR®

(aciclovir)

União Química Farmacêutica Nacional S.A

Creme dermatológico

50 mg/g

UNI VIR®

aciclovir



Creme dermatológico

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Creme dermatológico 50 mg/g: embalagem contendo bisnaga de 10 g.

USO TÓPICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

Cada grama contém:

aciclovir 50 mg

Excipientes: cera emulsificante, petrolato branco, metilparabeno, propilparabeno e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O 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.

Referências bibliográficas

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.

O aciclovir 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 aciclovir creme dermatológico

4. CONTRAINDICAÇÕES

UNI VIR é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao aciclovir, ao valaciclovir ou a qualquer componente da fórmula.

Não há contraindicação relativa à faixa etária.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

UNI VIR creme dermatológico 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 o aciclovir 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 UNI VIR creme dermatológico em idosos ou crianças.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não há dados sobre a influência de UNI VIR creme dermatológico 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 endovenosa. 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.

O 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 ao 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 UNI VIR 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 UNI VIR creme dermatológico.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da umidade. 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 (vide cartucho).

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: creme da cor branca a levemente amarelada.

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

UNI VIR 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.

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

Posologia

Adultos e crianças

UNI VIR deve ser aplicado cinco vezes ao dia, com intervalos de aproximadamente quatro horas, suprimindo-se a aplicação no período noturno. UNI VIR 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 maior 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 UNI VIR, contendo 500 mg de aciclovir.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0497.0194

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krenicas
CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:
Trecho 1, conjunto 11, lote 6/12
Polo de Desenvolvimento JK.
Brasília – DF – CEP: 72549-555
CNPJ 60.665.981/0007-03
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559





UNI VIR®

(aciclovir)

União Química Farmacêutica Nacional S.A

pó para solução injetável

250 mg

Pó para solução injetável**MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA****IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO****FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**

Pó para solução injetável 250 mg: embalagem contendo 5 frascos-ampola.

USO ENDOVENOSO**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO:**

Cada frasco-ampola contém:

aciclovir sódico 275 mg*

*Equivalente a 250 mg de aciclovir (o conteúdo de íon sódico é de aproximadamente 26 mg por frasco-ampola).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

UNI VIR é indicado para:

- o tratamento de infecções pelo vírus *Herpes simplex* em recém-nascidos, crianças e adultos;
- o tratamento de infecções pelo vírus *Varicella zoster*;
- a profilaxia de infecções por *Herpes simplex* em pacientes imunocomprometidos;
- a profilaxia de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes transplantados de medula óssea. Demonstrou-se que elevadas doses de aciclovir reduzem a incidência e retardam o início da infecção pelo CMV. Quando elevadas doses de aciclovir injetável são administradas após seis meses de tratamento com elevadas doses de aciclovir oral, a mortalidade e a incidência de viremia também são reduzidas;
- o tratamento de meningoencefalite herpética.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O aciclovir injetável, quando administrado em pacientes com infecção mucocutânea por *Herpes simplex*, resultou em cicatrização das lesões ($p < 0,004$) e resolução da dor ($p < 0,01$) mais rápidas¹.

O uso endovenoso de aciclovir é capaz de reduzir a mortalidade da meningoencefalite herpética em 71,5%².

Referência bibliográfica:

1. 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.
2. Kennedy PG. Viral encephalitis. *J Neurol*. 2005 Mar;252(3):268-72. Epub 2005 Mar 11.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Mecanismo de ação**

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

A atividade inibitória do aciclovir sobre VHS-1, VHS-2, VVZ e VEB é altamente seletiva. Uma vez que a enzima timidina quinase (TQ) de células normais, não infectadas, não utiliza o aciclovir como substrato, a toxicidade do aciclovir para células do hospedeiro mamífero é baixa. Entretanto, a TQ codificada pelos VHS, VVZ e VEB converte o aciclovir em monofosfato de aciclovir, um análogo nucleosídeo que é, então, convertido em difosfato e, finalmente, em trifosfato por enzimas celulares. O trifosfato de aciclovir interfere com a DNA-polimerase viral e inibe a replicação do DNA viral, resultando na terminação da cadeia seguida da incorporação do DNA viral.

Propriedades farmacodinâmicas

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

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

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

Propriedades farmacocinéticas**Absorção**

Em adultos, as concentrações médias plasmáticas máximas ($C_{\text{máx}}$) 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 $\mu\text{g/mL}$); 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 $\mu\text{g/mL}$); 8,8 μM (2,0 $\mu\text{g/mL}$), respectivamente.

Em crianças com mais de 1 ano de idade, foram observados níveis médios de pico ($C_{\text{máx}}$) e 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 de aciclovir no fluido cerebroespinal são de aproximadamente 50% dos níveis plasmáticos correspondentes. A ligação do aciclovir às proteínas plasmáticas é relativamente baixa (9 a 33%). Não estão previstas interações medicamentosas que envolvam deslocamento do sítio de ligação.

Eliminação

Em adultos, a meia-vida plasmática final do aciclovir, após administração de aciclovir 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) 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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em pacientes que estejam recebendo UNI VIR 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.

UNI VIR 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 item “8. Posologia e modo de usar”). É comum pacientes idosos terem a função renal reduzida e, assim, um ajuste da dose de aciclovir deve ser considerado nesses pacientes (ver item “8. Posologia e modo de usar”). Tanto os idosos quanto os pacientes com insuficiência renal apresentam risco elevado de desenvolver efeitos adversos neurológicos, e devem ser monitorados em relação a esses eventos. Em casos descritos, essas reações foram geralmente reversíveis com a descontinuação do tratamento (ver item “9. Reações adversas”).

Crianças

A dose de UNI VIR para crianças com idade entre 3 meses e 12 anos é calculada com base na área da superfície corporal (ver item “8. Posologia e modo de usar”).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

UNI VIR 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 UNI VIR 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 endovenosa. Em um estudo com 20 homens com contagem normal de espermatozoides, aciclovir foi administrado por via oral em doses de até 1 g 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.

O aciclovir não se apresentou carcinogênico em estudos de longo prazo realizados em ratos e camundongos.

Teratogenicidade

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

Gravidez e lactação

O uso comercial de aciclovir em seres humanos tem produzido registros do uso de formulações de aciclovir 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 UNI VIR 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 UNI VIR 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 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 UNI VIR 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 UNI VIR com drogas que afetem outros aspectos da fisiologia renal, como, por exemplo, ciclosporina e tacrolimo.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C). Quando reconstituído, UNI VIR é estável por 12 horas em temperatura entre 15° e 25°C, não devendo ser refrigerado.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

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

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: pó fino, amorfó ou cristalino, branco a 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, UNI VIR é estável por 12 horas sob temperatura entre 15 e 25°C, não devendo ser refrigerado.

A dose necessária de UNI VIR deve ser administrada por infusão endovenosa lenta, pelo período de uma hora. Cada frasco de UNI VIR deve ser reconstituído por meio da adição de 10 mL de água para injeção ou infusão endovenosa 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, UNI VIR, pode ser injetado por meio de uma bomba de infusão controlada.

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

- infusão endovenosa de cloreto de sódio (0,45% e 0,9% p/v);
- infusão endovenosa de cloreto de sódio (0,18% p/v) e glicose (4% p/v);
- infusão endovenosa de cloreto de sódio (0,45% p/v) e glicose (2,5% p/v);
- infusão endovenosa de lactato de sódio composto (Solução de Hartmann).

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

Como UNI VIR 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 UNI VIR em doses de 5 mg/kg a cada oito horas.

Pacientes imunocomprometidos com infecção pelo *Varicella zoster* ou pacientes com meningoencefalite herpética devem receber UNI VIR 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, endovenosamente, 500 mg/m² de UNI VIR, 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 UNI VIR 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 UNI VIR em 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, UNI VIR 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 UNI VIR 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 UNI VIR, 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

UNI VIR 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 UNI VIR 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 UNI VIR 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 UNI VIR. 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 endovenosa, o medicamento não deve ser administrado na forma de *bolus* endovenoso, mas por infusão durante o período de uma hora.

Reação incomum (>1/1.000 e <1/100):

- decréscimos nos índices hematológicos (anemia, trombocitopenia e leucopenia).

Reações muito raras (<1/10.000):

- anafilaxia;
- dispneia;
- angioedema;
- cefaleia, tonteira, agitação, confusão, tremor, ataxia, disartria, alucinações, sintomas psicóticos, convulsões, sonolência, encefalopatia e coma. Esses eventos são geralmente reversíveis e observados em pacientes com insuficiência renal ou outros fatores predisponentes (ver item “5. 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 UNI VIR foi infundido erroneamente de forma extravascular (no tecido subcutâneo, por exemplo).

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 superdose 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 superdose sintomática.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0497.0194

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90

Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000

CNPJ: 60.665.981/0001-18

Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krenas
CRF-SP: 49136

SAC 0800 11 1559





UNI VIR®

(aciclovir)

União Química Farmacêutica Nacional S.A

pó para solução injetável

250 mg

Pó para solução injetável**MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA****IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO****FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**

Pó para solução injetável 250 mg: embalagem contendo 5 frascos-ampola.

USO ENDOVENOSO**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO:**

Cada frasco-ampola contém:

aciclovir sódico 275 mg*

*Equivalente a 250 mg de aciclovir (o conteúdo de íon sódico é de aproximadamente 26 mg por frasco-ampola).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

UNI VIR é indicado para:

- o tratamento de infecções pelo vírus *Herpes simplex* em recém-nascidos, crianças e adultos;
- o tratamento de infecções pelo vírus *Varicella zoster*;
- a profilaxia de infecções por *Herpes simplex* em pacientes imunocomprometidos;
- a profilaxia de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes transplantados de medula óssea. Demonstrou-se que elevadas doses de aciclovir reduzem a incidência e retardam o início da infecção pelo CMV. Quando elevadas doses de aciclovir injetável são administradas após seis meses de tratamento com elevadas doses de aciclovir oral, a mortalidade e a incidência de viremia também são reduzidas;
- o tratamento de meningoencefalite herpética.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O aciclovir injetável, quando administrado em pacientes com infecção mucocutânea por *Herpes simplex*, resultou em cicatrização das lesões ($p < 0,004$) e resolução da dor ($p < 0,01$) mais rápidas¹.

O uso endovenoso de aciclovir é capaz de reduzir a mortalidade da meningoencefalite herpética em 71,5%².

Referência bibliográfica:

1. 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.
2. Kennedy PG. Viral encephalitis. *J Neurol*. 2005 Mar;252(3):268-72. Epub 2005 Mar 11.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Mecanismo de ação**

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

A atividade inibitória do aciclovir sobre VHS-1, VHS-2, VVZ e VEB é altamente seletiva. Uma vez que a enzima timidina quinase (TQ) de células normais, não infectadas, não utiliza o aciclovir como substrato, a toxicidade do aciclovir para células do hospedeiro mamífero é baixa. Entretanto, a TQ codificada pelos VHS, VVZ e VEB converte o aciclovir em monofosfato de aciclovir, um análogo nucleosídeo que é, então, convertido em difosfato e, finalmente, em trifosfato por enzimas celulares. O trifosfato de aciclovir interfere com a DNA-polimerase viral e inibe a replicação do DNA viral, resultando na terminação da cadeia seguida da incorporação do DNA viral.

Propriedades farmacodinâmicas

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

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

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

Propriedades farmacocinéticas**Absorção**

Em adultos, as concentrações médias plasmáticas máximas ($C_{\text{máx}}$) 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 $\mu\text{g/mL}$); 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 $\mu\text{g/mL}$); 8,8 μM (2,0 $\mu\text{g/mL}$), respectivamente.

Em crianças com mais de 1 ano de idade, foram observados níveis médios de pico ($C_{\text{máx}}$) e 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 de aciclovir no fluido cerebroespinal são de aproximadamente 50% dos níveis plasmáticos correspondentes. A ligação do aciclovir às proteínas plasmáticas é relativamente baixa (9 a 33%). Não estão previstas interações medicamentosas que envolvam deslocamento do sítio de ligação.

Eliminação

Em adultos, a meia-vida plasmática final do aciclovir, após administração de aciclovir 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) 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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em pacientes que estejam recebendo UNI VIR 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.

UNI VIR 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 item “8. Posologia e modo de usar”). É comum pacientes idosos terem a função renal reduzida e, assim, um ajuste da dose de aciclovir deve ser considerado nesses pacientes (ver item “8. Posologia e modo de usar”). Tanto os idosos quanto os pacientes com insuficiência renal apresentam risco elevado de desenvolver efeitos adversos neurológicos, e devem ser monitorados em relação a esses eventos. Em casos descritos, essas reações foram geralmente reversíveis com a descontinuação do tratamento (ver item “9. Reações adversas”).

Crianças

A dose de UNI VIR para crianças com idade entre 3 meses e 12 anos é calculada com base na área da superfície corporal (ver item “8. Posologia e modo de usar”).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

UNI VIR 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 UNI VIR 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 endovenosa. Em um estudo com 20 homens com contagem normal de espermatozoides, aciclovir foi administrado por via oral em doses de até 1 g 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.

O aciclovir não se apresentou carcinogênico em estudos de longo prazo realizados em ratos e camundongos.

Teratogenicidade

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

Gravidez e lactação

O uso comercial de aciclovir em seres humanos tem produzido registros do uso de formulações de aciclovir 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 UNI VIR 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 UNI VIR 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 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 UNI VIR 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 UNI VIR com drogas que afetem outros aspectos da fisiologia renal, como, por exemplo, ciclosporina e tacrolimo.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C). Quando reconstituído, UNI VIR é estável por 12 horas em temperatura entre 15° e 25°C, não devendo ser refrigerado.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

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

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: pó fino, amorfó ou cristalino, branco a 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, UNI VIR é estável por 12 horas sob temperatura entre 15 e 25°C, não devendo ser refrigerado.

A dose necessária de UNI VIR deve ser administrada por infusão endovenosa lenta, pelo período de uma hora. Cada frasco de UNI VIR deve ser reconstituído por meio da adição de 10 mL de água para injeção ou infusão endovenosa 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, UNI VIR, pode ser injetado por meio de uma bomba de infusão controlada.

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

- infusão endovenosa de cloreto de sódio (0,45% e 0,9% p/v);
- infusão endovenosa de cloreto de sódio (0,18% p/v) e glicose (4% p/v);
- infusão endovenosa de cloreto de sódio (0,45% p/v) e glicose (2,5% p/v);
- infusão endovenosa de lactato de sódio composto (Solução de Hartmann).

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

Como UNI VIR 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 UNI VIR em doses de 5 mg/kg a cada oito horas.

Pacientes imunocomprometidos com infecção pelo *Varicella zoster* ou pacientes com meningoencefalite herpética devem receber UNI VIR 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, endovenosamente, 500 mg/m² de UNI VIR, 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 UNI VIR 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 UNI VIR em 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, UNI VIR 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 UNI VIR 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 UNI VIR, 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

UNI VIR 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 UNI VIR 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 UNI VIR 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 UNI VIR. 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 endovenosa, o medicamento não deve ser administrado na forma de *bolus* endovenoso, mas por infusão durante o período de uma hora.

Reação incomum (>1/1.000 e <1/100):

- decréscimos nos índices hematológicos (anemia, trombocitopenia e leucopenia).

Reações muito raras (<1/10.000):

- anafilaxia;
- dispneia;
- angioedema;
- cefaleia, tonteira, agitação, confusão, tremor, ataxia, disartria, alucinações, sintomas psicóticos, convulsões, sonolência, encefalopatia e coma. Esses eventos são geralmente reversíveis e observados em pacientes com insuficiência renal ou outros fatores predisponentes (ver item “5. 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 UNI VIR foi infundido erroneamente de forma extravascular (no tecido subcutâneo, por exemplo).

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 superdose 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 superdose sintomática.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0497.0194

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krenas
CRF-SP: 49136

Av. Pref. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550
Bairro São Cristovão
Pouso Alegre – MG – CEP: 37550-000
CNPJ: 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
16/04/2015	Gerado no momento do peticionamento	10450 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	23/12/2014	1156370/14-2	SIMILAR – Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise	02/05/2015	DIZERES LEGAIS	VP VPS	pó para solução injetável 250 mg
20/01/2015	0050778/15-4	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a Intercambialidade	20/01/2015	0050778/15-4	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a Intercambialidade	20/01/2015	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO	VP VPS	comprimido 200 mg creme dermatológico 50 mg/g pó para solução injetável 250 mg
15/09/2014	0762531/14-6	10450 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	15/09/2014	0762531/14-6	10450 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	15/09/2014	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP VPS	comprimido 200 mg

							8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	pó para solução injetável 250 mg
05/06/2014	0446075/14-8	10450 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	05/06/2014	0446075/14-8	10450 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	05/06/2014	DIZERES LEGAIS	VPS	pó para solução injetável 250 mg	
14/03/2014	0185237/14-0	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/03/2014	0185237/14-0	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/03/2014	Versão inicial	VP VPS	comprimido 200 mg creme dermatológico 50 mg/g pó para solução injetável 250 mg	