

APROVADO EM 08-04-2005 INFARMED

DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

DIVICIL 200 mg comprimidos

COMPOSIÇÃO

Comprimidos doseados a 200 mg de Aciclovir

LISTA DE EXCIPIENTES

Lactose
Celulose microcristalina
Amidoglicolato de sódio
Povidona
Estearato de Magnésio

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Embalagem com 25 comprimidos doseados a 200 mg

CATEGORIA FÁRMACO-TERAPÊUTICA

1.3.2 – Outros antivíricos

NOME E SEDE DO RESPONSÁVEL PELA A.I.M.

Laboratório B A Farma, Lda.
Rua Professor Sousa da Câmara, 207-211
1074-803 LISBOA

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

O aciclovir é um nucleosido análogo de purina, sintético, com actividade inibitória *in vitro* e *in vivo* sobre os herpesvírus humanos, incluindo o *Herpes simplex* (VHS) tipo I e II, *Herpes zoster* (VVZ), Epstein Barr (VEB) e citomegalovírus (CMV). Em culturas celulares, o aciclovir mostrou ter uma maior actividade antivírica sobre o VHS-1, seguido de (em ordem decrescente de potência) VHS-2, VVZ, VEB e CMV.

A actividade inibitória do aciclovir sobre o VHS-1, VHS-2, VVZ, VEB e CMV é altamente selectiva. A enzima timidinacina (TQ) de células normais não infectadas, não utiliza eficazmente o aciclovir como um substrato, consequentemente a toxicidade para células hospedeiras de mamíferos é baixa; no entanto a timidinacina codificada pelo VHS, VVZ e VEB converte o aciclovir em aciclovir monofosfato, um análogo de nucleosido, o qual é de seguida convertido em difosfato e finalmente em trifosfato, por enzimas celulares. O aciclovir trifosfato interfere com a ADN polimerase vírica inibindo a replicação do ADN vírico e resultando na terminação da cadeia após incorporação no ADN vírico.

O tratamento repetido ou prolongado com aciclovir em doentes gravemente imunocomprometidos pode causar a selecção de estirpes víricas com sensibilidade reduzida, as quais podem não responder ao tratamento contínuo com aciclovir. A maioria dos isolados clínicos com sensibilidade reduzida são relativamente deficientes em timidinacina vírica; no entanto, foram observadas estirpes com timidinacina ou ADN polimerase vírica alteradas. A exposição *in vitro* de isolados do vírus *Herpes simplex* ao aciclovir, pode também originar estirpes menos sensíveis. A relação entre a sensibilidade determinada *in vitro* de isolados do VHS e a resposta clínica à terapêutica com aciclovir não é clara.

Todos os doentes deverão ser alertados a evitar uma potencial transmissão do vírus, particularmente quando existirem lesões activas.

O aciclovir é absorvido apenas parcialmente no intestino. A média das concentrações plasmáticas máximas no equilíbrio dinâmico (C_{max}^{ss}), após administração de doses de 200 mg com intervalos de quatro horas, foram de 3,1 μmol (0,7 $\mu\text{g/ml}$) e as concentrações mínimas equivalentes (C_{min}^{ss}) de 1,8 μmol (0,4 $\mu\text{g/ml}$). As correspondentes C_{max}^{ss} , após doses de 400 mg e 800 mg administrados de 4 em 4 horas, foram de 5,3 μmol (1,2 $\mu\text{g/ml}$) e 8 μmol (1,8 $\mu\text{g/ml}$) respectivamente, e os níveis equivalentes de C_{min}^{ss} foram de 2,7 μmol (0,6 $\mu\text{g/ml}$) e 4 μmol (0,9 $\mu\text{g/ml}$).

No adulto, a semi-vida plasmática terminal do aciclovir, após administração intravenosa, foi de cerca de 2,9 horas. A maior parte do fármaco é excretado inalterado pelo rim. A *depuração* renal do aciclovir é substancialmente superior à *depuração* da creatinina indicando que a secreção tubular em adição à filtração glomerular contribui para a sua eliminação renal. O único metabolito significativo do aciclovir é a 9-carboximetoximetilguanina e constitui 10 a 15% da quantidade total de fármaco recuperado na urina. Quando o aciclovir é administrado uma hora após administração de 1 g de probenecide, a semi-vida terminal e a área sob a curva da concentração plasmática-tempo é aumentada para 18% e 40%, respectivamente.

No adulto, os níveis médios de C_{max}^{ss} após perfusão durante 1 hora com 2,5 mg/kg, 5 mg/kg e 10 mg/kg foram de 22,7 μmol (5,1 $\mu\text{g/ml}$), 43,6 μmol (9,8 $\mu\text{g/ml}$) e 92 μmol (20,7 $\mu\text{g/ml}$) respectivamente. Os níveis correspondentes de C_{min}^{ss} 7 horas mais tarde, foram de 2,2 μmol (0,5 $\mu\text{g/ml}$), 3,1 μmol (0,7 $\mu\text{g/ml}$) e 10,2 μmol (2,3 $\mu\text{g/ml}$), respectivamente. Em crianças com idade superior a um ano observaram-se níveis médios semelhantes de C_{max}^{ss} e C_{min}^{ss} , quando a dose de 250 mg/m² foi substituída por 5 mg/kg e a dose de 500 mg/m² por 10 mg/kg. Em recém-nascidos e lactentes (0-3 meses de idade), tratados com doses de 10 mg/kg por perfusão ao longo de um período de 1 hora de 8 em 8 horas, a C_{max}^{ss} foi de 61,2 μmol (13,8 $\mu\text{g/ml}$) e a C_{min}^{ss} foi de 10,1 μmol (2,3 $\mu\text{g/ml}$).

A semi-vida plasmática terminal nestes doentes foi de 3,8 horas. Nos idosos a *depuração* total diminui com a idade, associada com decréscimos da *depuração* da creatinina, embora a alteração na semi-vida plasmática terminal seja mínima.

Em doentes com insuficiência renal crónica a semi-vida terminal média foi cerca de 19,5 horas. A semi-vida média de aciclovir durante a hemodíalise foi de 5,7 horas. Os níveis plasmáticos de aciclovir diminuíram aproximadamente 60% durante a diálise.

Os níveis no líquido cefalorraquidiano são aproximadamente 50% dos níveis plasmáticos correspondentes. A ligação às proteínas plasmáticas é relativamente baixa (9-33%), não sendo de prever interacções medicamentosas envolvendo deslocamento dos sítios de ligação.

Estudos realizados demonstraram não se verificar alteração na farmacocinética do aciclovir ou da zidovudina, quando ambos os fármacos são administrados concomitantemente a doentes infectados pelo VIH.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Tratamento das infecções por vírus Herpes Simplex (VHS) tipos I e II, da pele e membranas mucosas, incluindo herpes genital primário e recorrente.

Profilaxia das infecções por Herpes Simplex nos doentes imunocomprometidos

CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.

EFEITOS SECUNDÁRIOS

As categorias de frequências associadas aos eventos adversos que se descrevem seguidamente são estimativas. Para a maior parte destes eventos, não existem dados que permitam uma estimativa adequada da sua incidência. É de notar que a incidência de cada evento adverso pode variar consoante a indicação terapêutica para a qual o fármaco é administrado.

A seguinte convenção tem sido utilizada para classificar os efeitos indesejáveis em termos de frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$), raros ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$) e muito raros ($< 1/10000$).

Doenças do sangue e sistema linfático

Muito raros: anemia, leucopenia, trombocitopenia

Doenças do sistema imunitário

Raros: anafilaxia

Perturbações do foro psiquiátrico e doenças do sistema nervoso

Frequentes: cefaleias, tonturas

Muito raros: agitação, confusão, tremor, ataxia, disartria, alucinações, sintomas psicóticos, convulsões, sonolência, encefalopatia, coma

Os eventos reversíveis descritos anteriormente são geralmente observados em doentes com diminuição da função renal aos quais foi administrada uma dose superior à recomendada, ou com outros factores predisponentes.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Raros: dispneia

Doenças gastrintestinais

Frequentes: náuseas, vómitos, diarreia, dor abdominal

Afecções hepatobiliares

Raros: aumento reversível da bilirrubina e das enzimas hepáticas

Muito raros: icterícia, hepatite

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: Prurido, erupção cutânea (incluindo fotossensibilidade)

Pouco frequentes: urticária, alopecia difusa acelerada

Dado a alopecia difusa acelerada estar associada a uma larga variedade de fármacos e doenças, a relação entre este evento adverso e o tratamento com aciclovir ainda não é clara.

Raros: edema angioneurótico

Doenças renais e urinárias

Raros: Aumento dos níveis séricos de ureia e creatinina

Muito raros: insuficiência renal aguda

Perturbações gerais e alterações no local de administração
Muito raros: fadiga, febre

INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS

Não se identificaram interacções com grande significado clínico.

O aciclovir é eliminado principalmente pela urina, na forma inalterada, por secreção tubular activa. Qualquer medicamento, administrado concomitantemente, que compita com este mecanismo pode aumentar as concentrações plasmáticas de aciclovir. O probenecide e a cimetidina aumentam a AUC (Área sob a Curva) do aciclovir por este mecanismo, e reduzem a depuração renal do aciclovir. Foi demonstrado um aumento similar das AUCs plasmáticas do aciclovir e do metabolito inactivo de micofenolato mofetil, um agente imunossupressor usado em doentes transplantados, quando os dois medicamentos são administrados simultaneamente. Contudo não é necessário ajuste da dose pelo largo índice terapêutico do aciclovir.

Estão descritos casos de aumento de nefrotoxicidade associados à administração de Ciclosporina, quando esta é administrada concomitantemente com aciclovir. Assim, recomenda-se a monitorização da função renal e dos níveis séricos de Ciclosporina, quando se administra aciclovir em doentes tratados com Ciclosporina.

Está descrito um caso de redução dos níveis plasmáticos de Fenitoína e de Ácido Valpróico, quando se administraram estes fármacos concomitantemente com aciclovir, que se pode traduzir pelo aumento da actividade convulsiva no doente. Assim, sempre que houver necessidade de efectuar estas associações, recomenda-se a monitorização dos níveis plasmáticos da Fenitoína e do Ácido Valpróico.

PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO

Aciclovir deve ser usado com cuidado, em doentes que sofram de perturbações neurológicas, renais ou hepáticas graves.

Devem ser tomadas medidas adequadas de hidratação em doentes a tomar doses elevadas de aciclovir por via oral.

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento

EFEITOS EM GRÁVIDAS E LACTENTES

Gravidez

Uma avaliação durante o período de pós-comercialização de aciclovir documentou os resultados obtidos em grávidas expostas a aciclovir. Estes registos demonstraram que não houve um aumento do número de defeitos congénitos nos recém nascidos expostos a aciclovir em comparação com a população em geral, e as deficiências congénitas que se verificaram não foram consistentes com o uso generalizado.

O uso de aciclovir deve ser considerado apenas quando os benefícios esperados para a mãe forem superiores aos eventuais riscos.

Aleitamento

Após administração oral de 200 mg de aciclovir, 5 vezes por dia, o aciclovir foi detectados no leite materno em concentrações que variaram entre 0,6-4,1 vezes os níveis plasmáticos

correspondentes. Estes valores causariam uma exposição potencial dos lactentes a doses até 0,3 mg/kg de peso corporal por dia, recomendando-se precaução quando o aciclovir é administrado a mulheres a amamentar. Como com outros medicamentos, aciclovir deverá ser utilizado em mulheres a amamentar apenas quando o médico considerar que os benefícios possíveis para a mãe justificam os riscos potenciais para o recém-nascido.

EFEITOS SOBRE A CAPACIDADE DE CONDUÇÃO E UTILIZAÇÃO DE MÁQUINAS

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, tendo em conta a farmacologia do aciclovir, não são de prever efeitos negativos a este nível.

POSOLOGIA, MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Adultos

Nos herpes genital primário, recomenda-se a administração de 1 comprimido de 200 mg, cinco vezes por dia, de 4 em 4 horas, omitindo a dose da noite. O tratamento deve ser continuado durante pelo menos 5 dias, podendo prolongar-se por mais tempo (7 a 10 dias), em casos de infecção inicial grave.

Para a profilaxia das infecções a Herpes Simplex, a dose recomendada é de 1 comprimido de 200 mg, 4 vezes por dia, com intervalos de 6 horas, durante 5 dias. Este tratamento profilático deve ser iniciado ao menor sinal ou sintoma de recorrência.

Nos doentes gravemente imunocomprometidos ou nos doentes com absorção intestinal alterada, a dose pode ser aumentada para 400 mg.

Crianças

Crianças com idades superiores a 2 anos, devem receber a dose igual à do adulto, enquanto que as crianças com idades inferiores a 2 anos, devem receber metade da dose do adulto.

Em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina inferior a 10 ml/minuto), recomenda-se um ajustamento da dose para 200 mg, de 12 em 12 horas.

Idosos

No idoso, a depuração corporal total diminui em paralelo com a depuração da creatinina. Deve ser dada especial atenção à redução da dose nos doentes idosos com baixa depuração de creatinina.

Administração por via oral

INSTRUÇÕES SOBRE A ATITUDE A TOMAR QUANDO FOR OMITIDA UMA OU MAIS DOSES

Quando for omitida a administração de uma ou mais doses, o doente deve continuar o tratamento com a dose seguinte

SOBREDOSAGEM

O aciclovir é parcialmente absorvido no tracto gastrointestinal. Em caso de ingestão de uma dose única até 20 g, não é provável a ocorrência de efeitos tóxicos graves. A sobredosagem accidental e recorrente de aciclovir ao longo de vários dias tem sido associada a efeitos gastrointestinais (náuseas e vômitos) e neurológicos (cefaleias e confusão). A sobredosagem de aciclovir intravenoso resultou no aumento da creatinina sérica, ureia e nitrogénio sanguíneos e consequente insuficiência renal. Efeitos neurológicos incluindo confusão, alucinações, agitação, convulsões e coma foram descritos em associação com sobredosagem.

Tratamento

APROVADO EM 08-04-2005 INFARMED

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para identificar sintomas de sobredosagem. A hemodiálise favorece significativamente a remoção de aciclovir do sangue e pode, portanto, ser considerada uma opção na resolução da sobredosagem deste medicamento.

Comunique ao seu médico ou farmacêutico os efeitos secundários detectados e que não constem deste folheto

Verifique o prazo de validade inscrito na embalagem

Manter fora do alcance e da vista das crianças

PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25° C, em local seco e fresco, ao abrigo da luz.

DATA DE ELABORAÇÃO DESTE FOLHETO

Abril de 2005