



Ezopen[®]
Comprimido 200mg

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE



Ezopen[®]

aciclovir

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

Comprimido 200mg

Embalagem contendo 25 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

aciclovir.....200mg

Excipiente q.s.p.....1 comprimido

Excipientes: álcool etílico, lactose monoidratada, estearato de magnésio, povidona, croscarmelose sódica, dióxido de silício e celulose microcristalina.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento 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. Ezopen[®] 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). Ezopen[®] também é usado no tratamento de pacientes seriamente imunocomprometidos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos em pacientes com herpes labial, demonstraram redução significativa da duração da dor, tempo de cura e área da primeira lesão, com tratamento de 200mg de ACV, 5x/dia durante 5 dias, quando comparado com placebo.¹

Estudos clínicos em pacientes pediátricos apresentando gengivoestomatite, com média de idade de 2 anos, demonstraram que o tratamento com ACV oral na dose de 200mg 5x/dia, durante 5 a 7

dias, reduziu significativamente a duração da atividade viral, lesões orais, extraorais, febre e dificuldade de deglutição em $\geq 50\%$ dos pacientes comparado ao grupo placebo.^{2,3}

Estudo randomizado e duplo-cego, envolvendo 119 pacientes adultos com infecção primária e 31 pacientes com não-primária, apresentando primeiro episódio de herpes genital tratados com 200 mg 5x/dia de ACV durante 10 dias, demonstraram redução da duração da atividade viral, tempo de cura e duração da dor local.⁴

Estudo randomizado e duplo-cego envolvendo 156 pacientes adultos com herpes genital recorrente receberam tratamento com ACV oral na dose de 400mg 2x/dia por um ano seguido de 200mg 5x/dia por cinco dias. A administração diária de ACV oral foi superior ao placebo no tratamento de herpes genital recorrente.⁵

Estudo duplo-cego, placebo controlado avaliou 49 pacientes adultos com doença hematológica maligna candidatos a transplante de medula, que receberam ACV na dose de 400mg 5x/dia. O tratamento com ACV oral promoveu profilaxia efetiva contra a reativação do vírus do herpes simples em pacientes severamente imunossuprimidos capazes da ingestão de droga oral.⁶

Estudos clínicos placebo controlado, demonstraram que administração oral de ACV é efetivo no tratamento de herpes zoster em pacientes adultos e idosos. O tratamento com ACV reduziu a severidade e duração do rash, da dor, propagação do rash para as áreas adjacentes e incidência da disseminação de lesões/ulcerações.^{7,8}

Referência Bibliográfica

1. RABORN, GW. et al. Oral aciclovir and herpes labialis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Dent Assoc*, 115(1): 38-42, 1987.
2. AMIR, J. et al. Treatment of herpes simplex gingivostomatitis with aciclovir in children: a randomised double blind placebo controlled study. *BMJ*, 314(7097): 1800-1803, 1997.
3. DUCOULOMBIER, H. et al. Herpetic stomatitis-gingivitis in children: controlled trial of aciclovir versus placebo. *Ann Pediatr*, 35(3): 212-216, 1988.
4. MERTZ, GJ. et al. Double-blind placebo-controlled trial of oral acyclovir in first-episode genital herpes simplex virus infection. *JAMA*, 252(9): 1147-51, 1984.
5. MATTISON, HR. et al. A double-blind, placebo-controlled trial comparing long-term suppressive with short-term oral aciclovir therapy for management of recurrent genital herpes. *Am J Med*, 85(2A): 20-25, 1988.
6. WADE, JC. et al. Oral acyclovir for prevention of herpes simplex virus reactivation after marrow transplantation. *Ann Intern Med*, 100(6): 823-8, 1984.
7. PALMIERI, G. et al. A clinical study on two oral formulations of acyclovir in the treatment of herpes zoster. *Acta Toxicol*, 14: 105-112, 1993.
8. WOOD, MJ. et al. Efficacy of oral aciclovir treatment of acute herpes zoster. *Am J Med*, 85(2A): 79-83, 1988.

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 200mg, 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 400mg e 800mg, 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 2,5mg/kg; 5mg/kg; 10mg/kg ou 15mg/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 ($C_{máx}$) e níveis mínimos ($C_{mín}$) semelhantes quando uma dose de 250mg/m² foi substituída por 5mg/kg, e uma dose de 500mg/m² foi substituída por 10mg/kg. Em recém-nascidos (0-3 meses de vida) tratados com doses de 10mg/kg, administradas por um período de infusão de uma hora a cada oito horas, a $C_{máx}$ verificada foi de 61,2 μ M (13,8 μ g/mL) e a $C_{mín}$, de 10,1 μ M (2,3 μ g/mL).

Um grupo separado de recém nascidos tratados com 15mg/kg a cada 8 horas apresentou aumento de dose proporcional aproximado, com um $C_{máx}$ de 83,5 μ M (18,8 μ g/mL) e $C_{mín}$ de 14,1 μ M (3,2 μ g/mL).

Distribuição

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

Eliminação

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

Ezopen[®] é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade ao aciclovir ou ao valaciclovir.

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações adversas cutâneas graves

Casos de reações adversas cutâneas graves (SCARs), incluindo necrólise epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), e eritema multiforme (EM) foram relatados em pacientes tratados com aciclovir.

Como as SCARs podem ser potencialmente fatais ou levar à morte, se sinais e sintomas sugestivos de SCARs aparecerem, o tratamento com aciclovir deve ser interrompido imediatamente, e um tratamento alternativo deve ser administrado. Pacientes que desenvolveram SCARs com o uso de aciclovir ou valaciclovir não devem usar aciclovir (ver Contraindicações e Reações Adversas).

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 aciclovir, 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 deste medicamento tem produzido registros do uso de formulações de aciclovir durante a gravidez. Os dados encontrados não demonstraram aumento no número de defeitos congênitos nos indivíduos expostos a aciclovir, 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 Ezopen[®] deve ser considerado apenas quando o benefício potencial for maior que a possibilidade de riscos para o feto.

Após administração oral de 200mg 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 0,3mg/kg/dia. Deve-se tomar cuidado caso Ezopen[®] seja administrado a mulheres que estejam amamentando.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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 terapêuticamente. Estudos de duas gerações em camundongos não revelaram qualquer efeito sobre a fertilidade com aciclovir administrado oralmente.

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

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

Atenção: Contém lactose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

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

ARMAZENAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (DE 15°C A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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.

Características físicas e organolépticas: Comprimido circular plano com vinco de cor branca.

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 Ezopen[®] 200mg, 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 (400mg) 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 prodrômico ou imediatamente após aparecerem os primeiros sinais ou sintomas.

Supressão de Herpes simples em adultos imunocompetentes:

Um comprimido de Ezopen[®] 200mg, quatro vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente seis horas.

Muitos pacientes podem ser convenientemente controlados com um regime de 400mg, duas vezes ao dia, com intervalos de aproximadamente 12 horas. Uma redução da dose para 200mg, 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 800mg de Ezopen®.

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 Ezopen® 200mg, 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 (400mg) 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 800mg de Ezopen®, 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 800mg de Ezopen®, quatro vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente seis horas.

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

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

Crianças:

Para profilaxia/prevenção, de infecções por *herpes simplex* em crianças imunocomprometidas com mais de 6 anos de idade, as doses são as mesmas indicadas para adultos.

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

A indicação de Ezopen® comprimidos na população pediátrica deve ser avaliada pelo médico de acordo com a capacidade de deglutição da criança.

Pacientes idosos

A possibilidade de insuficiência renal em idosos deve ser considerada e a dose deve ser ajustada apropriadamente (ver Insuficiência renal).

Em pacientes idosos que estejam usando altas doses de aciclovir deve-se manter hidratação adequada.

Insuficiência renal:

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

Para o tratamento e a profilaxia de infecções de Herpes simples, em pacientes com insuficiência renal, as doses orais recomendadas não levarão ao acúmulo de aciclovir acima dos níveis que

foram estabelecidos como sendo seguros por infusão intravenosa. Entretanto, para pacientes com insuficiência renal grave (clearance da creatinina inferior a 10mL/minuto), recomenda-se ajuste de dose para 200mg, 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 800mg, duas vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente 12 horas, nos pacientes com insuficiência renal grave (clearance da creatinina inferior a 10mL/minuto), e para 800mg, três ou quatro vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente oito horas para pacientes com insuficiência renal moderada (clearance da creatinina na faixa de 10-25mL/minuto).

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

Reações comuns ($>1/100$ e $<1/10$):

-dor de cabeça, tonteira. Estas reações são reversíveis, e geralmente relatadas por pacientes com distúrbios renais, ou com outros fatores predisponentes (ver Advertências e Precauções).

-náusea, vômito, diarreia, dores abdominais;

-prurido, erupções cutâneas (incluindo fotossensibilidade);

-fadiga, febre.

Reações incomuns (>1.000 e $<1/100$):

-urticária, alopecia difusa acelerada. Esta 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.

-necrólise epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), e eritema multiforme (EM) (ver Advertências e Precauções).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Sintomas e sinais:

O aciclovir é apenas parcialmente absorvido no trato gastrointestinal. É provável que não ocorram efeitos tóxicos se uma dose de até 20g de aciclovir for tomada em uma única ocasião. Acidentalmente, superdoses de aciclovir oral repetidas por vários dias foram relacionadas a efeitos gastrointestinais (como náuseas e vômitos) e neurológicos (dor de cabeça e confusão).

Tratamento:

Os pacientes devem ser observados cuidadosamente para os sinais de toxicidade. A hemodiálise aumenta significativamente a remoção de aciclovir do sangue, e pode ser considerada uma opção de tratamento em eventos de superdosagem sintomática.

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

DIZERES LEGAIS

Registro nº 1.0370.0091

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659

Registrado e produzido por:

LABORATÓRIO TEUTO

BRASILEIRO S/A.

CNPJ – 17.159.229/0001 -76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO



SAC | 0800 62 18 00*
teuto.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE 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
21/04/2014	0300220/14-9	10457 - SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	21/04/2014	0300220/14-9	10457 - SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	21/04/2014	Versão inicial	VPS	-200mg com ct bl x 25.
27/11/2015	1034564/15-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2015	1034564/15-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2015	5. Advertências e Precauções	VPS	-200mg com ct bl x 25.
27/11/2015	1033012/15-7	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	27/11/2015	1033012/15-7	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	27/11/2015	Identificação do Medicamento	VPS	-200mg com ct bl x 25.
27/06/2019	0567848/19-0	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2019	0567848/19-0	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2019	Identificação do medicamento 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar	VPS	-200mg com ct bl x 25.

							9. Reações adversas		
14/06/2021	2299516/21-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/06/2021	2299516/21-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/06/2021	9. Reações adversas	VPS	-200mg com ct bl x 25.
28/03/2023	0306937/23-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2023	0306937/23-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2023	Dizeres legais (SAC)	VPS	-200mg com ct bl x 25.
15/05/2025	0659050/25-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/05/2025	0659050/25-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/05/2025	5. Advertências e precauções. 7. Cuidados de armazenamento do medicamento. Dizeres legais	VPS	-200mg com ct bl x 25.
03/11/2025	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/11/2025	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/11/2025	4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VPS	-200mg com ct bl x 25.



Ezopen[®]

Crème 50mg/g

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE



Ezopen[®]

aciclovir

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

Creme 50mg/g

Embalagem contendo 1 bisnaga com 10g.

USO TÓPICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada grama do creme contém:

aciclovir.....50mg

Excipiente q.s.p.....1g

Excipientes: petrolato branco, petrolato líquido, propilenoglicol, álcool cetoestearílico/polissorbato 60 e água de osmose reversa.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento 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.

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 (prodômico 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 do creme.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Ezopen[®] 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

Ezopen[®] 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 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 Ezopen[®] em idosos ou crianças.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não há dados sobre a influência de Ezopen[®] na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Reprodução

Não há relatos sobre o efeito do aciclovir na fertilidade feminina humana quando administrado por via oral ou por via intravenosa. Em um estudo com 20 homens com contagem de espermatozoides normal, aciclovir foi administrado por via oral em doses de até 1g ao dia por um período de até seis meses. Esse estudo mostrou que o aciclovir não teve efeitos clínicos significativos na contagem, na motilidade ou na morfologia dos espermatozoides.

Efeitos adversos largamente reversíveis na espermatogênese, em associação à toxicidade global em ratos e cachorros, foram relatados somente em doses de aciclovir muito superiores às empregadas terapêuticamente.

Dois estudos de geração em camundongos não revelaram nenhum efeito do aciclovir na fertilidade quando administrado por via oral.

Mutagenicidade

Os resultados de uma ampla gama de testes de mutagenicidade in vitro e in vivo indicam que o aciclovir não apresenta risco genético ao homem. Aciclovir não se apresentou carcinogênico em estudos de longo prazo realizados em ratos e camundongos.

Teratogênese A administração sistêmica de aciclovir em testes padronizados, reconhecidos internacionalmente, não produziu efeitos embriotóxicos ou teratogênicos em coelhos, ratos e camundongos. Em um teste não padronizado em ratos, foram observadas anormalidades fetais,

mas apenas doses subcutâneas muito altas produziram toxicidade materna. O significado clínico desses resultados é incerto.

Gravidez e lactação

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

O uso de Ezopen[®] 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.

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

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 aciclovir creme.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ARMAZENAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (DE 15°C A 30°C).

Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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.

Características físicas e organolépticas: Creme homogêneo de cor branca.

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

Coloque a bisnaga com a tampa virada para cima, em seguida, realize leves batidas sobre uma superfície plana e aguarde alguns segundos para que o produto se deposite na parte inferior da bisnaga e não haja o desperdício ao romper o lacre.

Ezopen[®] 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.

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

Posologia

Adultos e crianças

Ezopen® deve ser aplicado cinco vezes ao dia, com intervalos de aproximadamente quatro horas, suprimindo-se a aplicação no período noturno. Ezopen® 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 prodrômico 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 casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

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

DIZERES LEGAIS

Registro nº 1.0370.0091

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659

Registrado e produzido por:

LABORATÓRIO TEUTO

BRASILEIRO S/A.

CNPJ – 17.159.229/0001 -76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO



SAC | 0800 62 18 007
teuto.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE 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
21/04/2014	0300220/14-9	10457 - SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	21/04/2014	0300220/14-9	10457 - SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	21/04/2014	Versão inicial	VPS	-50mg/g crem derm ct bg x 10 g.
11/06/2015	0516784/15-1	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	11/06/2015	0516784/15-1	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	11/06/2015	Identificação do Medicamento	VPS	-50mg/g crem derm ct bg x 10 g.
28/01/2020	0277406/20-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/01/2020	0277406/20-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/01/2020	Composição	VPS	-50mg/g crem derm ct bg x 10 g.
14/02/2020	0464888/20-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/02/2020	0464888/20-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/02/2020	7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações adversas	VPS	-50mg/g crem derm ct bg x 10 g.
14/06/2021	2299516/21-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula –	14/06/2021	2299516/21-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula –	14/06/2021	9. Reações adversas	VPS	-50mg/g crem derm ct bg x 10 g.

		RDC 60/12			RDC 60/12				
30/03/2023	0317985/23-0	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/03/2023	0317985/23-0	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/03/2023	8. Posologia e modo de usar Dizeres legais (SAC)	VPS	-50mg/g crem derm ct bg x 10 g.
15/05/2025	0659050/25-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/05/2025	0659050/25-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/05/2025	Apresentação 5. Advertências e precauções. 7. Cuidados de armazenamento do medicamento. Dizeres legais	VPS	-50mg/g crem derm ct bg x 10 g.



Ezopen[®]

Pó Liofilizado para Solução Injetável 250mg

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE



Ezopen[®]

aciclovir

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

Pó Liofilizado para Solução Injetável 250mg

Embalagem contendo 50 frascos ampola.

USO INTRAVENOSO USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco ampola contém:

aciclovir sódico (equivalente a 250mg de aciclovir)274,423mg

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento 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 Ezopen[®] reduzem a incidência e retardam o início da infecção pelo CMV. Quando elevadas doses de Ezopen[®] são administradas após seis meses de tratamento com elevadas doses de Ezopen[®] 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 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 ($C_{máx}$) após infusão por uma hora de 2,5mg/kg; 5mg/kg; 10mg/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 ($C_{mín}$), 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); 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 ($C_{máx}$) e mínimos ($C_{mín}$) semelhantes quando uma dose de 250mg/m² foi substituída por 5mg/kg e uma dose de 500mg/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 $C_{máx}$ verificada foi de 61,2 μ M (13,8 μ g/mL), e a $C_{mín}$ de 10,1 μ M (2,3 μ g/mL).

Distribuição

Os níveis de aciclovir no fluido cérebro-espinhal 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 Ezopen[®] 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 1g 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 Ezopen[®] é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao aciclovir ou valaciclovir.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em pacientes que estejam recebendo Ezopen[®] 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.

Ezopen[®] 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 Ezopen[®] 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

Ezopen[®] 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 aciclovir 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 terapêuticamente.

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 Ezopen® deve ser considerado apenas quando o benefício potencial for maior que o risco potencial para o feto.

Após administração oral de 200mg, 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 0,3mg/kg/dia. Deve-se tomar cuidado caso Ezopen® 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.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Este medicamento contém 24,423mg de sódio/frasco-ampola, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

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 Ezopen®, 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 Ezopen® com drogas que afetem outros aspectos da fisiologia renal, como, por exemplo, ciclosporina e tacrolimo.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ARMAZENAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (DE 15°C A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

Este produto não contém conservante antimicrobiano. Por essa razão, a reconstituição e a diluição devem ser realizadas sob condições de total assepsia e imediatamente antes do uso, e qualquer solução não utilizada deve ser descartada. As soluções reconstituídas ou diluídas não devem ser refrigeradas. Quando reconstituída e diluída de acordo com os procedimentos recomendados para infusão, é estável por até 12 horas em temperatura entre 15 e 25°C.

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

Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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.

Características físicas e organolépticas: Pó branco ou quase branco, liofilizado. Após reconstituição, solução límpida transparente.

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

A dose necessária de Ezopen® deve ser administrada por infusão intravenosa lenta, pelo período de uma hora.

Cada frasco ampola de Ezopen® deve ser reconstituído por meio da adição de 10mL de água para injeção ou infusão intravenosa de cloreto de sódio (0,9% p/v). Isso resulta numa solução contendo 25mg de aciclovir por mL.

Para reconstituição de cada frasco ampola, adicionar o volume recomendado do fluido de infusão e agitar levemente, até que o conteúdo esteja completamente dissolvido.

Após a reconstituição, Ezopen®, pode ser injetado por meio de uma bomba de infusão controlada. Alternativamente, a solução obtida após a reconstituição de Ezopen® pode ser diluída, resultando numa concentração de aciclovir não superior a 5mg/mL (0,5% p/v) para administração por infusão. O volume necessário da solução reconstituída de Ezopen® 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 4mL de solução reconstituída (100mg de aciclovir) para 20mL de fluido de infusão.

Para adultos, é recomendado que as bolsas contendo 100mL 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 100mL pode ser usada para qualquer dose entre 250 e 500mg de

aciclovir (10 e 20mL de solução reconstituída). Uma segunda bolsa de infusão deve ser usada para doses entre 500 e 1.000mg.

Quando diluído de acordo com os esquemas recomendados, Ezopen® 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 (0,9% p/v);

- Infusão intravenosa de lactato de sódio composto (Solução de Hartmann).

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

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

Pacientes imunocomprometidos com infecção pelo *Varicella zoster* ou pacientes com meningoencefalite herpética devem receber Ezopen® em doses de 10mg/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, 500mg/m² de Ezopen®, 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 Ezopen® 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 Ezopen® em doses de 250mg/m² de área de superfície corporal, a cada oito horas.

Em crianças imunocomprometidas com infecções por *Varicella zoster* ou com meningoencefalite herpética, Ezopen® deve ser administrado por infusão em doses de 500mg/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 Ezopen® em recém-nascidos é calculada com base no peso corporal. Recém-nascidos com infecção pelo vírus *Herpes simplex* devem receber doses de 10mg/kg de peso corporal de Ezopen®, 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:

Ezopen® 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
25-50mL/min	A dose recomendada acima (5 ou 10mg/kg peso corporal ou 500mg/m ²) deve ser administrada a cada 12 horas.
10-25mL/min	A dose recomendada acima (5 ou 10mg/kg peso corporal ou 500mg/m ²) deve ser administrada a cada 24 horas.
0 (anúrico)-10mL/min	Em pacientes sob diálise peritoneal ambulatorial contínua, a dose recomendada acima (5 ou 10mg/kg peso corporal ou 500mg/m ²) deve ser dividida e administrada a cada 24 horas. Em pacientes sob hemodiálise, a dose recomendada acima (5 ou 10mg/kg peso corporal ou 500mg/m ²) deve ser dividida e administrada a cada 24 horas e após a diálise.

A duração usual do tratamento com Ezopen® 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 Ezopen® 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 aciclovir. 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 aciclovir foi infundido erroneamente de forma extravascular (no tecido subcutâneo, por exemplo).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

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.

DIZERES LEGAIS

Registro nº 1.0370.0091

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659

Registrado e produzido por:

LABORATÓRIO TEUTO

BRASILEIRO S/A.

CNPJ – 17.159.229/0001 -76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO



SAC | 0800 62 18 001
teuto.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE 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
21/04/2014	0300220/14-9	10457 - SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	21/04/2014	0300220/14-9	10457 - SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	21/04/2014	Versão inicial	VPS	-250mg pó liof sol inj IV ct fa vd amb x 20mL. -250mg pó liof sol inj IV ct 5 fa vd amb x 20mL (emb hosp). -250mg pó liof sol inj IV cx 25 fa vd amb x 20mL (emb hosp). -250mg pó liof sol inj IV cx 50 fa vd amb x 20mL (emb hosp).
27/11/2015	1033012/15-7	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	27/11/2015	1033012/15-7	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	27/11/2015	Identificação do Medicamento	VPS	-250mg pó liof sol inj IV ct fa vd amb x 20mL. -250mg pó liof sol inj IV ct 5 fa vd amb x 20mL (emb hosp). -250mg pó liof sol inj IV cx 25 fa vd amb x 20mL (emb hosp). -250mg pó liof sol inj IV cx 50 fa vd amb x 20mL (emb hosp).
27/11/2015	1034564/15-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2015	1034564/15-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2015	9. Reações Adversas	VPS	-250mg pó liof sol inj IV ct fa vd amb x 20mL. -250mg pó liof sol inj IV ct 5 fa vd amb x 20mL (emb hosp). -250mg pó liof sol inj IV cx 25 fa vd amb x 20mL

									(emb hosp). -250mg pó liof sol inj IV cx 50 fa vd amb x 20mL (emb hosp).
14/02/2020	0464888/20-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/02/2020	0464888/20-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/02/2020	7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações Adversas Dizeres Legais	VPS	-250mg pó liof sol inj IV ct fa vd amb x 20mL. -250mg pó liof sol inj IV ct 5 fa vd amb x 20mL (emb hosp). -250mg pó liof sol inj IV cx 25 fa vd amb x 20mL (emb hosp). -250mg pó liof sol inj IV cx 50 fa vd amb x 20mL (emb hosp).
14/06/2021	2299516/21-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/06/2021	2299516/21-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/06/2021	9. Reações adversas Dizeres legais (SAC)	VPS	-250mg pó liof sol inj IV ct fa vd amb x 20mL. -250mg pó liof sol inj IV ct 5 fa vd amb x 20mL (emb hosp). -250mg pó liof sol inj IV cx 25 fa vd amb x 20mL (emb hosp). -250mg pó liof sol inj IV cx 50 fa vd amb x 20mL (emb hosp).
15/05/2025	0659050/25-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/05/2025	0659050/25-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/05/2025	Apresentação 5. Advertências e precauções. 7. Cuidados de armazenamento do medicamento. Dizeres legais	VPS	-250mg pó liof sol inj IV cx 50 fa vd amb x 20mL (emb hosp).