RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zov 800 800 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 800 mg de aciclovir.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido
Comprimidos brancos, ovais e biconvexos, gravados com o código "GXCX5" numa face e planos na outra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de infeções por Herpes zoster (varicela e zona). Os estudos efetuados têm demonstrado que o tratamento com Zov 800 no início da infeção tem um efeito benéfico na dor e pode reduzir a incidência de nevralgia pós-herpética (dor associada a Herpes zoster).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia no Adulto

Tratamento da varicela e zona:
1 comprimido de Zov 800 cinco vezes por dia, com intervalos de aproximadamente 4 horas, omitindo a dose da noite. O tratamento deverá prosseguir durante 7 dias.

Nos doentes gravemente imunocomprometidos (p.ex. após transplante de medula óssea) ou em doentes com absorção intestinal deficiente, deve considerar-se a administração intravenosa.

O tratamento deve iniciar-se o mais cedo possível após o início da infeção. A terapêutica produz melhores resultados quando iniciada o mais cedo possível após o aparecimento das erupções cutâneas.

Controlo de doentes gravemente imunocomprometidos
1 comprimido de Zov 800 quatro vezes por dia, com intervalos de aproximadamente seis horas.

No controlo de doentes sujeitos a transplante da medula óssea, esta administração deve ser precedida de até um mês de terapêutica com aciclovir por via intravenosa.

A duração do tratamento em doentes sujeitos a transplante da medula óssea foi estudada durante 6 meses (de 1 a 7 meses após o transplante). Em doentes com doença VIH em estado avançado, o estudo teve a duração de 12 meses, mas é provável que estes doentes beneficiem de um tratamento mais prolongado.

Posologia em lactentes e crianças

Tratamento da varicela:
- crianças de idade igual e superior a 6 anos: 800 mg quatro vezes por dia;
- crianças até 6 anos: recomenda-se a utilização de Zovirax suspensão oral nesta população pediátrica.

O tratamento deve ser mantido durante 5 dias.

Nas crianças de idade inferior a 12 anos deverá ser administrada a suspensão oral.

Não existe informação específica sobre o tratamento de infeções por Herpes zoster em crianças imunocompetentes.

Dados limitados existentes sugerem que no controlo de crianças gravemente imunocomprometidas com idade superior a dois anos, pode ser administrada a dose indicada no adulto.

Posologia em doentes idosos
Em doentes idosos a depuração total do aciclovir decresce paralelamente à depuração da creatinina. Em doentes tratados com doses elevadas de aciclovir por via oral, recomenda-se a manutenção de hidratação adequada. Deve ser tida em consideração a possibilidade de compromisso renal nos doentes idosos pelo que se recomenda precaução especial e redução da dose nestes doentes.

Posologia em doentes com compromisso renal
Recomenda-se precaução na administração de aciclovir em doentes com função renal comprometida.
Recomenda-se a manutenção de hidratação adequada.

Tratamento da varicela e infeções por Herpes zoster no compromisso renal e em doentes gravemente imunocomprometidos:

- doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior a 10 ml/minuto): 800 mg, duas vezes por dia, em intervalos de aproximadamente 12 horas;
- doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina entre 10-25 ml/minuto): 800 mg, três vezes por dia, em intervalos de aproximadamente 8 horas.

Posologia em doentes com compromisso hepático
Não são necessários ajustes de dose em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao aciclovir, valaciclovir ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

O risco de compromisso renal é aumentado pela utilização conjunta com outros fármacos nefrotóxicos.

Utilização em doentes com compromisso renal e doentes idosos:
O aciclovir é eliminado por depuração renal e por esse motivo a dose deve ser reduzida em doentes com compromisso renal (ver secção 4.2). É provável que os doentes idosos tenham a função renal reduzida, por isso deve ser considerada a necessidade de redução da dose neste grupo de doentes. Tanto os doentes idosos como os doentes com compromisso renal possuem um risco aumentado de desenvolver efeitos adversos neurológicos e devem ser monitorizados de perto para evidência destes efeitos. Nos casos referidos, estas reações foram geralmente reversíveis com a interrupção do tratamento (ver secção 4.8).
A utilização prolongada ou repetida de aciclovir em indivíduos gravemente imunocomprometidos pode resultar na seleção de estirpes víricas com sensibilidade reduzida, as quais podem não responder a tratamento contínuo com aciclovir (ver secção 5.1).

Este medicamento contem menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimidos ou seja, e praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O aciclovir é eliminado principalmente pela urina, na forma inalterada, por secreção tubular ativa. 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 inativo 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.

Um estudo experimental realizado em cinco indivíduos do sexo masculino indica que a terapêutica concomitante com aciclovir aumenta a AUC (área sob a curva) da teofilina completamente administrada em aproximadamente 50%. Recomenda-se a determinação das concentrações plasmáticas durante a terapêutica concomitante com aciclovir.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Uma avaliação durante o período de pós-comercialização de aciclovir documentou os resultados obtidos em grávidas expostas a aciclovir (qualquer formulação). 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. A administração sistémica de aciclovir em ensaios padrão internacionalmente aceites, não produziu efeitos embriotóxicos ou teratogénicos no coelho, rato ou ratinho. Num teste não padronizado efetuado no rato, foram observadas anomalias fetais somente após administração subcutânea de doses de tal modo elevadas que produziram toxicidade materna. Não está estabelecido o significado clínico destes dados.

O uso de Zov 800 deve ser considerado apenas quando os benefícios esperados para a mãe forem superiores aos eventuais riscos.

Amamentação
Após administração oral de 200 mg de aciclovir, 5 vezes por dia, o aciclovir foi detetado 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, Zov 800 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.

Fertilidade
Têm sido referidos efeitos adversos reversíveis sobre a espermatogénese, associados com toxicidade geral, no rato e cão, apenas com doses de aciclovir bastante superiores à dose terapêutica. Estudos de duas gerações no ratinho, não demonstraram qualquer efeito do aciclovir sobre a fertilidade, após administração por via oral.

Não existe informação sobre o efeito de Zov 800 administrado por via oral na fertilidade da mulher. Foi demonstrado que aciclovir por via oral não tem qualquer efeito definitivo sobre o número, morfologia ou motilidade dos espermatozoides no homem.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Deve avaliar-se a capacidade do doente para conduzir e utilizar máquinas tendo em consideração a sua situação clínica e o perfil de acontecimentos adversos do Zov 800. Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, tendo em conta a farmacologia do aciclovir, não se podem prever efeitos negativos a este nível.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.
As categorias de frequências associadas aos acontecimentos adversos que se descrevem seguidamente são estimativas. Para a maior parte destes acontecimentos, não existem dados que permitam uma estimativa adequada da sua incidência. É de notar que a incidência de cada acontecimento 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 (≥1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥/1 000 , < 1/100), raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000), muito raros (< 1/10 000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sangue e do 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 acontecimentos 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 fatores predisponentes (ver secção 4.4).

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino
Raros: dispneia

Doenças gastrintestinais
Frequentes: náuseas, vómitos, diarreia, dor abdominal

Afeções hepatobiliares
Raros: aumento reversível da bilirrubina e das enzimas hepáticas
Muito raros: icterícia, hepatite

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Frequentes: Prurido, erupção cutânea (incluindo fotossensibilidade)
Pouco frequentes: urticária, alopécia difusa acelerada

Dado a alopécia difusa acelerada estar associada a uma larga variedade de fármacos e doenças, a relação entre este acontecimento 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, dor renal
A dor renal pode estar associada a insuficiência renal.

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

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas e sinais
O aciclovir é parcialmente absorvido no trato gastrintestinal. Em caso de ingestão de uma dose única até 20 g, não é provável a ocorrência de efeitos tóxicos graves. A

sobredosagem acidental e recorrente de aciclovir ao longo de vários dias tem sido associada a efeitos gastrintestinais (náuseas e vómitos) e neurológicos (cefaleias e confusão). A sobredosagem de aciclovir intravenoso resultou no aumento da creatinina sérica, ureia e nitrogénio sanguíneos e consequente compromisso renal. Efeitos neurológicos incluindo confusão, alucinações, agitação, convulsões e coma foram descritos em associação com sobredosagem.

Tratamento
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.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.3.2 - Medicamentos anti-infeciosos. Antivíricos. Outros antivíricos, código ATC: J05AB01

Mecanismo de ação
O aciclovir é um nucleosido análogo da purina, sintético, com atividade 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 atividade antivírica sobre o VHS-1, seguido de (em ordem decrescente de potência) VHS-2, VVZ, VEB e CMV.

A atividade inibitória do aciclovir sobre o VHS-1, VHS-2, VVZ, VEB e CMV é altamente seletiva. A enzima timidinacinase (TQ) de células normais não infetadas, não utiliza eficazmente o aciclovir como um substrato, consequentemente a toxicidade para células hospedeiras de mamíferos é baixa; no entanto a timidinacinase 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.

Efeitos farmacodinâmicos
O tratamento repetido ou prolongado com aciclovir em doentes gravemente imunocomprometidos pode causar a seleção de estirpes víricas com sensibilidade reduzida, as quais podem não responder ao tratamento contínuo com aciclovir. A maioria dos isolados clínicos com sensibilidade reduzida é relativamente deficiente em timidinacinase vírica; no entanto, foram observadas estirpes com timidinacinase 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 ativas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
O aciclovir é absorvido apenas parcialmente no intestino. A média das concentrações plasmáticas máximas no equilíbrio dinâmico (Cssmax), após administração de doses de 200 mg com intervalos de quatro horas, foi de 3,1 micromol/l (0,7 microgramas/ml) e das concentrações mínimas equivalentes (Cssmin) de 1,8 micromol/l (0,4 microgramas/ml). As correspondentes Cssmax, após doses de 400 mg e 800 mg administrados de 4 em 4 horas, foram de 5,3 micromol/l (1,2 microgramas/ml) e 8 micromol/l (1,8 microgramas/ml) respetivamente, e os níveis equivalentes de Cssmin foram de 2,7 micromol/l (0,6 microgramas/ml) e 4 micromol/l (0,9 microgramas/ml).

No adulto, a semivida plasmática terminal do aciclovir, após administração intravenosa por perfusão, foi de cerca de 2,9 horas. A maior parte do fármaco é excretada inalterada 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 excretado na urina. Quando o aciclovir é administrado uma hora após administração de 1 g de probenecide, a semivida terminal e a área sob a curva da concentração plasmática-tempo é aumentada para 18% e 40%, respetivamente.

No adulto, os níveis médios de Cssmax após perfusão durante 1 hora com 2,5 mg/kg, 5 mg/kg e 10 mg/kg foram de 22,7 micromol/l (5,1 microgramas/ml), 43,6 micromol/l (9,8 microgramas/ml) e 92 micromol/l (20,7 microgramas/ml), respetivamente. Os níveis correspondentes de Cssmin 7 horas mais tarde, foram de 2,2 micromol/l (0,5 microgramas/ml), 3,1 micromol/l (0,7 microgramas/ml) e 10,2 micromol/l (2,3 microgramas/ml), respetivamente. Em crianças com idade superior a um ano observaram-se níveis médios semelhantes de Cssmax e Cssmin, 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 Cssmax foi de 61,2 micromol/l (13,8 microgramas/ml) e a Cssmin foi de 10,1 micromol/l (2,3 microgramas/ml). Um grupo de recém-nascidos tratado com 15 mg/kg de 8 em 8 horas apresentou aumentos proporcionais de dose aproximados, com uma Cmax de 83,5 micromol/l (18,8 microgramas/ml) e Cmin de 14,1 micromol/l (3,2 microgramas/ml).

A semivida 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 semivida plasmática terminal seja mínima.

Em doentes com compromisso renal crónico a semivida terminal média foi cerca de 19,5 horas. A semivida média de aciclovir durante a hemodiálise 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 interações 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 infetados pelo VIH.

Estudos Clínicos
Não existe informação sobre o efeito do aciclovir administrado por via oral ou I.V. por perfusão na fertilidade da mulher. Um estudo com 20 doentes do sexo masculino, com contagem normal de esperma, com administração de aciclovir oral numa dose até 1g por dia, durante um período até seis meses, não demonstrou qualquer efeito clinicamente significativo sobre a contagem, motilidade ou morfologia do esperma.

População especiais
A farmacocinética do aciclovir em doentes com compromisso hepático a quem foi administrado aciclovir por via oral não foi avaliada especificamente. Apenas uma pequena extensão (<15%) de aciclovir é eliminado através de metabolismo. Consequentemente, dado o seu largo índice terapêutico, qualquer efeito na farmacocinética do aciclovir administrado por via oral, decorrente do compromisso hepático, não seria clinicamente significativo.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Mutagenicidade
Resultados de elevado número de testes de mutagenicidade in vitro e in vivo indicam ser pouco provável que o aciclovir apresente quaisquer riscos genéticos para o Homem.

Carcinogenicidade
Em estudos a longo prazo, no rato e ratinho não foram observados efeitos carcinogénicos.

Toxicidade reprodutiva
Ver secção 4.6.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina
Carboximetilamido sódico
Povidona K30
Estearato de magnésio.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C.
Conservar na embalagem de origem.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos são embalados em blister de PVC/PVDC/Alu/Papel resistente à abertura por crianças. Embalagem de 35 comprimidos.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda.
Rua Dr. António Loureiro Borges, 3
Arquiparque, Miraflores
1495-131 Algés
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 8583948 - 35 comprimidos, 800 mg, blisters de PVC/PVDC/Alu/Papel resistente à abertura por crianças

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 de maio de 1990
Data da última renovação: 09 de agosto de 2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

04 de abril de 2024