RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zovirax 200 mg comprimidos
Zovirax 80 mg/ml suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Zovirax comprimidos: cada comprimido contém 200 mg de aciclovir.
Excipientes com efeito conhecido:
Lactose - 213,6 mg

Zovirax suspensão oral: cada ml de suspensão oral contém 80 mg de aciclovir.
Excipientes com efeito conhecido:
Sorbitol (E 420) - 450 mg/ml sob a forma de solução de sorbitol a 70%
Para-hidroxibenzoato de metilo (E 218) - 1 mg/ml
Para-hidroxibenzoato de propilo (E 216) - 0,2 mg/ml

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido
Zovirax comprimidos: brancos, redondos, biconvexos, gravados com o código "GXCL3" numa face e planos na outra.

Suspensão oral
Zovirax suspensão: suspensão oral de cor branca, com aroma a laranja.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

As formulações orais contendo aciclovir estão indicadas:
- no tratamento de infeções por vírus Herpes simplex da pele e mucosas, incluindo herpes genital inicial e recorrente (excluindo vírus Herpes simplex no recém-nascido e infeções graves por vírus Herpes simplex em crianças imunocomprometidas)
- na supressão (prevenção de recorrências) de infeções por vírus Herpes simplex recorrentes em doentes imunocompetentes
- na profilaxia de infeções por vírus Herpes simplex em doentes imunocomprometidos
- no tratamento de infeções por vírus Herpes zoster (varicela e zona). Os estudos efetuados têm demonstrado que o tratamento com Zovirax 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

Tratamento de infeções por Herpes simplex no adulto: 200 mg, cinco vezes por dia, em intervalos de aproximadamente 4 horas, omitindo a dose da noite.
A duração do tratamento deve ser de 5 dias, no entanto, em infeções iniciais graves poderá ser necessário o seu prolongamento.

Em doentes gravemente imunocomprometidos (p. ex. após transplante de medula óssea) ou com absorção intestinal deficiente, a dose pode ser duplicada para 400 mg, ou, em alternativa, poderá considerar-se a administração intravenosa.

O tratamento deve iniciar-se o mais cedo possível após o início da infeção; em caso de episódios recorrentes, deve ser preferencialmente administrado durante a fase prodrómica ou aquando do aparecimento das lesões.

Supressão de Herpes simplex no adulto:
Doentes imunocompetentes: 200 mg, quatro vezes por dia, em intervalos de aproximadamente 6 horas.

Muitos doentes poderão ser convenientemente tratados com um regime posológico de 400 mg, duas vezes por dia, com intervalos de aproximadamente 12 horas.

A titulação da dosagem até 200 mg de aciclovir, três vezes por dia, em intervalos de aproximadamente 8 horas, ou mesmo duas vezes por dia, em intervalos de aproximadamente 12 horas, pode revelar-se eficaz.

Alguns doentes poderão experimentar infeções inesperadas quando tratados com doses diárias totais de 800 mg.

O tratamento deve ser interrompido periodicamente, em intervalos de 6 a 12 meses, de forma a observar possíveis alterações no curso natural da doença.

Profilaxia de infeções por Herpes simplex no adulto:
Doentes imunocomprometidos: 200 mg, quatro vezes por dia, em intervalos de aproximadamente 6 horas.

Em doentes gravemente imunocomprometidos (por ex. após transplante de medula óssea) ou com absorção intestinal insuficiente, a dose pode ser duplicada para 400 mg. Em alternativa, poderá considerar-se a administração intravenosa.

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

Tratamento da varicela e zona no adulto:
800 mg, 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 infeção por CMV em doentes gravemente imunocomprometidos
800 mg, 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 a doença do 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 de infeções por Herpes simplex em crianças e profilaxia de infeções por Herpes simplex, em crianças imunocomprometidas com mais de dois anos de idade: 40 a 80 mg/kg/dia, divididos em 3 a 4 doses (máximo 1000 mg/dia). Em lactentes e crianças com menos de dois anos de idade deve ser administrada metade da dose indicada no adulto. Não diluir a formulação de suspensão oral.

No tratamento de infeções por herpes vírus neonatal recomenda-se a utilização de aciclovir I.V.

Tratamento da varicela:
- crianças de idade igual ou superior a 6 anos: 800 mg, quatro vezes por dia;
- crianças de 2 a 6 anos: 400 mg, quatro vezes por dia.
- crianças com menos de 2 anos: 200 mg, quatro vezes por dia. A dosagem pode ser calculada com mais precisão como 80 mg/kg/dia (não excedendo os 3200 mg/dia), quatro vezes por dia.

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 a supressão de infeções por Herpes simplex ou para 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.

Nos doentes com compromisso renal a dose de aciclovir deve ser modificada conforme tabela seguinte:

Regime Normal	**Depuração**	**Ajuste de Dosagem**	
	Creatinina (ml/min/1,73 m2)	**Dose (mg)**	**Intervalo de dose**
200 mg cada 4 horas	>10 0-10	200 200	Cada 4 horas 5x dia Cada 12 horas
200 mg cada 6 horas	>10 0-10	200 200	Cada 6 horas 4x dia Cada 12 horas
400 mg cada 12 horas	>10 0-10	400 200	Cada 12 horas Cada 12 horas
800 mg cada 4 horas	>25 10-25 0-10	800 800 800	Cada 4 horas 5x dia Cada 8 horas Cada 12 horas

Hemodiálise:
Para doentes que necessitem de hemodiálise, a semivida plasmática de aciclovir durante a hemodiálise é aproximadamente 5 horas. Isto resulta numa diminuição de 60% das concentrações plasmáticas, após 6 horas do período de diálise. Deste modo, o esquema de dosagem deve ser ajustado, de modo a que uma dose adicional seja administrada após cada diálise.

Diálise peritoneal:
A dosagem, nos doentes em diálise peritoneal, é idêntica aos doentes com depuração da creatinina inferior a 10 ml/min/1,73 m2. Não parecem ser necessárias doses suplementares após ajuste das dosagens e respetivos intervalos.

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 ao tratamento contínuo com aciclovir (ver secção 5.1).

Zovirax comprimidos
Zovirax comprimidos contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, intolerância à galactose, galactosemia ou mal absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Zovirax suspensão oral
Este medicamento contém 1575 mg de sorbitol em cada 5 ml. O sorbitol e uma fonte de frutose. Se o seu médico lhe disse que tem (ou o seu filho tem) uma intolerância a alguns açúcares ou se foi diagnosticado com intolerância hereditária a frutose (IHF), uma doença genética rara em que a pessoa não consegue digerir a frutose, fale com o seu médico antes de você (ou o seu filho) tomar ou receber este medicamento. O sorbitol pode causar desconforto gastrointestinal e ter um efeito laxante ligeiro.

Este medicamento contém menos do que 1 mg de álcool benzílico por 5 ml de solução oral. O álcool benzílico pode causar reações alérgicas.
- O álcool benzílico tem sido associado com o risco de efeitos secundários graves incluindo problemas de respiração (chamado “síndrome de gasping”) em crianças pequenas. Não dê ao seu bebe recém-nascido (ate 4 semanas de idade), a menos que recomendado pelo seu médico.
- Não utilize durante mais do que uma semana em crianças pequenas (menos do que 3 anos de idade), a menos que aconselhado pelo seu médico ou farmacêutico.
- Consulte o seu médico ou farmacêutico se esta grávida ou a amamentar. Isto porque podem acumular-se grandes quantidades de álcool benzílico no seu corpo e pode causar efeitos secundários (“acidose metabólica”).
- Consulte o seu médico ou farmacêutico se tiver uma doença de fígado ou rins. Isto porque podem acumular-se grandes quantidades de álcool benzílico no seu corpo e pode causar efeitos secundários (“acidose metabólica”).

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, dado o largo índice terapêutico do aciclovir, não é necessário ajuste da dose.

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 Zovirax (qualquer formulação). Estes registos demonstraram que não houve um aumento do número de defeitos congénitos nos recém-nascidos expostos a Zovirax 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 Zovirax 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, Zovirax 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 Zovirax 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 Zovirax.
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 (≥ 1/1.000 e < 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: compromisso renal agudo, dor renal
A dor renal pode estar associada a compromisso 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 trato intestinal. A biodisponibilidade oral média varia entre 10 e 20%. Em jejum, concentrações máximas (Cmax) médias de 0,4 microgramas/ml são atingidas aproximadamente 1,6 horas após a administração de uma dose de 200 mg de suspensão oral ou em comprimido. Em estado estacionário as concentrações plasmáticas máximas (Cssmax) médias aumentam para 0,7 microgramas/ml (3,1 micromol/l) após a administração de doses de 200 mg a cada 4 horas. Observa-se um menor aumento em proporção dos níveis de Cssmax após a administração de doses de 400 mg e 800 mg de 4 em 4 horas, atingindo-se valores de 1,2 e 1,8 microgramas/ml (5,3 e 8 micromoles/l), respetivamente. Os valores base correspondentes, aproximadamente 4 horas após administração oral de aciclovir, são1,61 +/- 3,3 micromol/l (200 mg), 2,59 +/- 0,53 micromol/l (400 mg) e 4,0 +/- 0,72 micromol/l (800 mg), respetivamente. 24 horas após a interrupção da administração do fármaco, o aciclovir não é detetado no organismo.
Uma média dos picos de concentração plasmática de 5,7 a 15,1 micromol/l foi determinada em crianças imunodeprimidas, entre os 3 e os 11 anos de idade, que receberam doses orais de 400 mg de aciclovir 5 vezes ao dia, correspondendo a 300-650 mg aciclovir/m2 de superfície corporal. Em crianças com 1 e 6 semanas a quem foram administrados 600 mg de aciclovir/m2 de superfície corporal, em intervalos de 6 horas, foram determinadas concentrações plasmáticas máximas de 17,3 e 8,6 micromol/l, respetivamente.

Distribuição
Estudos com animais verificaram que, em comparação com a concentração sérica, concentrações mais elevadas de aciclovir são atingidas no intestino, rim, fígado e pulmões, enquanto concentrações mais baixas são atingidas no músculo, coração, cérebro, ovário e testículos dos animais.
Estudos post mortem no homem mostraram que o aciclovir se acumula na saliva, secreções vaginais e no fluído vesicular das bolhas herpéticas, assim como em alguns órgãos.
A cinética biexponencial do aciclovir permite concluir que o aciclovir atinge os tecidos e os órgãos em altas concentrações e é lentamente redistribuído.
Em adultos, o volume de distribuição em estado estacionário é 50 +/- 8,7 l/1,73 m2, e em recém-nascidos e crianças até aos 3 meses de idade é 28,8 +/- 9,3 l/1,73 m2.
O volume médio de distribuição de 26 L indica que o aciclovir é distribuído na água corporal total. Os valores aparentes após administração oral (Vd/F) variaram entre 2,3 e 17,8 l/kg. Como a ligação às proteínas plasmáticas é relativamente baixa (9 a 33%), não são previstas interações medicamentosas que envolvam o deslocamento do local de ligação. No líquido cefalorraquidiano o valor de concentração atinge 50% da respetiva concentração plasmática no estado estacionário.

Biotransformação
O Aciclovir é predominantemente excretado de forma inalterada pelo rim. O único metabolito urinário conhecido é 9-carboximetoximetil guanina, e é responsável por 10-15% da dose excretada na urina.

Eliminação
A exposição sistêmica média (AUC0-∞) ao aciclovir varia entre 1,9 e 2,2 micrograma * h/ml após uma dose de 200 mg.
Em adultos, foi demonstrado que o tempo de semivida plasmática terminal após administração oral, variou entre 2,87 e 4,1 horas. A depuração renal de aciclovir (CLr = 14,3 l/h) é substancialmente superior à depuração da creatinina, indicando que a secreção tubular, juntamente com a filtração glomerular, contribui para a eliminação renal do fármaco. O tempo de semivida e a depuração total de aciclovir dependem da função renal. Assim, o ajuste de dosagem é recomendado em doentes com insuficiência renal. Se o aciclovir for dado uma hora após administração de 1 g de probenecide, a semivida plasmática (t1/2beta) é prolongada em 18%, e a área sob a curva da concentração plasmática é aumentada em 40%. Com uma biodisponibilidade de cerca de 20%, aproximadamente 80% da dose total de aciclovir é excretada nas fezes.
Uma alteração da função renal envolve o risco de acumulação na presença de valores de depuração da creatinina < 25 ml/min/1,73 m2 e uma dosagem de 800 mg 5 vezes por dia, ou < 10 ml/min/1,73 m2 e uma dosagem de 200 mg 5 vezes por dia.

Estudos Clínicos
Não existe informação sobre o efeito do aciclovir administrado por via oral ou I.V. por perfusão na fertilidade da mulher. Num 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.
O tempo de semivida terminal médio foi aproximadamente 19,5 horas em doentes com insuficiencia renal crónica. Durante hemodiálise, o tempo de semivida médio foi de 5,7 horas e as concentrações plasmáticas de aciclovir baixaram aproximadamente 60%.
Em idosos, a depuração corporal total diminui com o aumento da idade, associada a diminuições na depuração da creatinina, embora haja pouca alteração no tempo de semivida plasmática terminal.

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

Zovirax comprimidos:
Celulose microcristalina
Carboximetilamido sódico
Povidona K 30
Estearato de magnésio
Lactose anidra

Zovirax suspensão oral:
Glicerol
Solução de sorbitol a 70%
Celulose microcristalina
Aroma de laranja
Para-hidroxibenzoato de metilo (E 218)
Para-hidroxibenzoato de propilo (E 216)
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não existem requisitos especiais para o manuseamento deste produto

6.3 Prazo de validade

Zovirax comprimidos: 5 anos
Zovirax suspensão oral: 3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

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

Zovirax suspensão oral:
Conservar a temperatura inferior a 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Comprimidos de 200 mg:
Blisters de PVC/PVDC/Alu ou blisters PVC/Alu/Papel resistente à abertura por crianças ou em blisters PVC/PVDC/Alu/papel resistente à abertura por crianças.
Embalagem de 25 comprimidos.

Suspensão oral:
Frasco de vidro âmbar tipo III com tampa matálica ou de plástico resistente à abertura por crianças ou frasco branco de HDPE com tampa de plástico resistente à abertura por crianças.
Embalagens de 100 ml e 200 ml.
Os frascos podem ser acompanhados por uma colher dupla.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

Zovirax 200 mg comprimidos
Nº de registo: 8583906 - 25 comprimidos, 200 mg, PVC/PVDC/Alu/Papel resistente à abertura por crianças

Zovirax 80 mg/ml suspensão oral
Nº de registo: 2250587 - 100 ml de suspensão oral, 80 mg/ml, frasco de vidro âmbar tipo III
Nº de registo: 2250686 - 200 ml de suspensão oral, 80 mg/ml, frasco de vidro âmbar tipo III

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

Zovirax 200 mg comprimidos
Data da primeira autorização: 10 de abril de 1984
Data da última revisão: 03 de novembro de 1998
Data da última renovação: 30 de janeiro de 2004

Zovirax 80 mg/ml suspensão oral
Data da primeira autorização: 11 de outubro de 1994
Data da última renovação: 09 de agosto de 2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

04 de abril de 2024