

Valtrex® cloridrato de valaciclovir

Comprimidos



FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos

Valtrex® 500 mg é apresentado em embalagens contendo 10 ou 42 comprimidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de **Valtrex®** 500 mg contém:

cloridrato de valaciclovir (equivalente a 500 mg de valaciclovir) 556 mg
excipientes* q.s.p. 1 comprimido

* celulose microcristalina, crospovidona, polividona, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal, hidroxipropilmetilcelulose, dióxido de titânio, polietileno glicol, polissorbato 80 e cera de carnaúba.

USO ADULTO

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: **Valtrex®** é indicado no tratamento do *Herpes-zóster*, no tratamento e recorrência das infecções de pele e mucosas pelo herpes simples, incluindo herpes genital inicial e recorrente, na prevenção de infecções recorrentes por herpes simples (supressão), incluindo herpes genital, e na profilaxia da infecção e doença por citomegalovírus em pacientes submetidos a transplante.

Cuidados de conservação: mantenha o produto em sua embalagem original, em temperatura entre 15°C e 30°C.

Prazo de validade: o prazo de validade é de 36 meses para **Valtrex®** 500mg e encontra-se impresso na embalagem externa do produto com o número do lote. Não utilize medicamentos que estejam fora do prazo de validade, pois o efeito desejado pode não ser obtido.

Gravidez e Lactação: informe ao seu médico a ocorrência de gravidez ou amamentação durante o tratamento ou após seu término. **Valtrex®** só deve ser usado durante a gravidez e amamentação se o benefício para a mãe justificar o possível risco para o feto ou recém-nascido.

Cuidados de administração: siga a orientação de seu médico respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento: não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Reações adversas: informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis como náuseas, desconforto abdominal, vômito, diarreia, erupções na pele, dor de cabeça e tontura.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: informe ao seu médico sobre qualquer outro medicamento que esteja usando antes do início ou durante o tratamento.

Contra-indicações: o uso de **Valtrex®** é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao valaciclovir, aciclovir ou a qualquer componente da fórmula.

Capacidade de dirigir e operar máquinas: o estado clínico do paciente e os eventos adversos de **Valtrex®** devem ser considerados quando questionados a habilidade do paciente de dirigir ou operar máquinas. Não houve nenhum estudo para investigar o efeito do valaciclovir no desempenho para dirigir ou operar máquinas. Além disso, um efeito prejudicial em tais atividades não pode prever a farmacologia da substância ativa.

**NÃO TOMA MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO.
PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.**

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O antiviral valaciclovir é o éster L-valina do aciclovir, um nucleosídeo análogo da guanina.

No homem, o valaciclovir é rápida e quase completamente convertido em aciclovir e valina, provavelmente pela enzima valaciclovir hidrolase. O aciclovir é um inibidor específico dos herpes vírus com atividade *in vitro* contra os vírus do herpes simples (HSV) tipo 1 e 2, vírus varicela-zóster (VVZ), citomegalovírus (CMV), vírus de Epstein-Barr (EBV) e herpes vírus humano 6 (VHH-6). O aciclovir, uma vez fosforilado na forma ativa de trifosfato, inibe a síntese de DNA dos herpes vírus.

A primeira fase da fosforilação requer a atividade de uma enzima específica do vírus. No caso do HSV, VVZ e EBV esta enzima é a timidina quinase viral (TQ), que está presente apenas em células infectadas pelo vírus. A seletividade é mantida no CMV com a fosforilação, pelo menos em parte, mediada por uma fosfotransferase, que é um produto do gene UL97. Esta necessidade de ativação do aciclovir por uma enzima específica do vírus explica em grande parte a sua seletividade.

O processo de fosforilação é completado (conversão de mono a trifosfato) por quinases celulares. O trifosfato de aciclovir inibe competitivamente a DNA polimerase do vírus e a incorporação deste análogo de nucleosídeo resulta em término obrigatório da cadeia, impedindo assim a síntese de DNA do vírus e a replicação viral.

O acompanhamento a longo prazo de isolados casos clínicos de HSV e VVZ de pacientes recebendo terapia ou profilaxia com aciclovir revelou que a ocorrência de vírus com sensibilidade reduzida ao aciclovir é extremamente rara em pacientes imunocompetentes e se encontra com pouca frequência em indivíduos com grave comprometimento imune (por exemplo, pacientes submetidos a transplantes de órgãos ou medula óssea, pacientes recebendo quimioterapia para doenças malignas e pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana - HIV).

A resistência deve-se normalmente a uma deficiência fenotípica da timidina quinase, que resulta em um vírus com profunda desvantagem no hospedeiro natural. É rara a descrição de redução de sensibilidade ao aciclovir como resultado de alterações sutis, tanto na timidina quinase como na DNA polimerase do vírus. A virulência destes variantes assemelha-se à de um vírus selvagem.

Propriedades farmacocinéticas

Após administração oral, o valaciclovir é bem absorvido e rapidamente e quase completamente convertido em aciclovir e valina. Esta conversão é provavelmente mediada pela valaciclovir hidrolase, uma enzima isolada do fígado humano.

A biodisponibilidade de aciclovir a partir de 1.000mg de valaciclovir é de 54% e não é reduzida por alimentos. O pico médio das concentrações plasmáticas de aciclovir é 10 a 37 μ M (2,2 a 8,3 mcg/mL) após doses únicas de 250-2.000 mg de valaciclovir em indivíduos sadios com função renal normal e ocorre em um tempo médio de 1 a 2 horas após a dose.

As concentrações plasmáticas máximas do valaciclovir ficam apenas em 4% dos níveis de aciclovir, ocorrendo em um tempo médio de 30 a 100 minutos após a dose, não sendo quantificáveis 3 horas

após a dosagem. Os perfis farmacocinéticos do valaciclovir e do aciclovir são semelhantes após dosagem única e repetida. A ligação do aciclovir às proteínas plasmáticas é muito baixa (15%).

Em pacientes com função renal normal, a meia-vida plasmática de eliminação do aciclovir, após tanto dosagens únicas quanto múltiplas com valaciclovir é de aproximadamente 3 horas. Em pacientes com doença renal em estágio terminal, a meia-vida de eliminação média de aciclovir após a administração de valaciclovir é de aproximadamente 14 horas. Menos de 1% da dose administrada de valaciclovir é recuperado na urina como droga inalterada. O valaciclovir é eliminado na urina principalmente sob a forma de aciclovir (mais de 80% da dose recuperada) e de seu metabólito conhecido, a 9-carboximetoximetilguanina (CMMG).

O *Herpes-zóster* e o herpes simples não alteram significativamente a farmacocinética do valaciclovir e do aciclovir após a administração oral de **Valtrex®**.

Em um estudo de farmacocinética do valaciclovir e aciclovir durante o período final de gravidez, a ASC (área sob a curva concentração plasmática x tempo) do aciclovir diário, no estado de equilíbrio, após a administração de 1.000mg de valaciclovir, foi aproximadamente duas vezes superior àquela observada após a administração diária de 1.200mg de aciclovir por via oral.

Em pacientes com infecção por HIV, a disposição e as características farmacocinéticas do aciclovir, após administração oral de dose única ou doses múltiplas de 1.000 ou 2.000 mg de valaciclovir, permanecem inalteradas quando comparadas às de indivíduos normais.

Em pacientes submetidos a transplantes recebendo valaciclovir 2.000 mg, 4 vezes ao dia, as concentrações máximas de aciclovir são similares ou superiores àquelas em voluntários sadios recebendo a mesma dose. As ASCs diárias estimadas são sensivelmente superiores.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Valtrex® é indicado para o tratamento do *Herpes-zóster*. **Valtrex®** acelera a resolução da dor: reduz a duração e a proporção de pacientes com dor associada ao *Herpes-zóster*, que inclui neuralgia aguda e pós-herpética.

Valtrex® é indicado para o tratamento de infecções da pele e mucosa pelo vírus herpes simples, incluindo herpes genital inicial e recorrente.

Valtrex® pode prevenir o desenvolvimento de lesões quando administrado no início dos sinais e sintomas da recorrência do herpes simples.

Valtrex® é indicado para a prevenção (supressão) de infecções recorrentes por herpes simples da pele e mucosas, incluindo herpes genital.

Valtrex® é indicado para a profilaxia de infecção e doença por citomegalovírus (CMV) após transplante. A profilaxia de CMV com **Valtrex®** reduz a rejeição aguda de enxertos em pacientes submetidos a transplante renal, infecções oportunistas e outras infecções por herpes vírus (VHS, VVS).

CONTRA-INDICAÇÕES

O uso de **Valtrex®** é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao valaciclovir, aciclovir ou a qualquer componente da fórmula do **Valtrex®**.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Condições de hidratação: Deve-se ter cautela para assegurar uma ingestão adequada de fluidos em pacientes que correm risco de desidratação, particularmente os idosos.

Uso em pacientes com insuficiência renal e idosos

O aciclovir é eliminado pelo *clearance* renal, portanto a dose de valaciclovir deve ser reduzida em pacientes com insuficiência renal (ver *Posologia*). A redução da função renal também é comum em pacientes idosos e portanto, a necessidade de redução de dose nesses pacientes deve ser considerada. Tanto idosos quanto pacientes com insuficiência renal possuem um risco aumentado de desenvolver efeitos adversos neurológicos e devem ser monitorados com cautela para a monitoração destes efeitos. Nos casos relatados, essas reações foram geralmente reversíveis com a descontinuação do tratamento (ver *Reações Adversas*).

Uso de altas doses de Valtrex® em insuficiência hepática e transplante de fígado

Não há dados disponíveis sobre o uso de doses altas de **Valtrex®** (4 g ou mais/dia) em pacientes com doença hepática. Portanto, deve-se ter cautela ao administrar altas doses de **Valtrex®** nestes pacientes. Não há estudos específicos do uso de **Valtrex®** em pacientes que sofreram transplante de fígado; entretanto, altas doses de aciclovir (profilaxia) demonstraram reduzir a infecção e doença por citomegalovírus.

Gravidez

Existem dados limitados sobre a utilização de **Valtrex®** na gravidez. **Valtrex®** apenas deve ser usado na gravidez se os benefícios potenciais para a mãe ultrapassarem os riscos ao feto.

Os registros documentaram os resultados da gravidez de mulheres expostas ao valaciclovir ou a qualquer formulação de aciclovir, o metabólito ativo do valaciclovir. Foram obtidos, respectivamente, 111 e 1.246 resultados prospectivos (29 e 756 resultados de mulheres expostas durante o primeiro trimestre de gravidez, respectivamente). Os resultados obtidos de pacientes expostos ao aciclovir não demonstraram aumento no número de defeitos congênitos, quando comparados à população em geral. Os defeitos relatados não demonstraram características especiais ou padrões sugestivos de uma etiologia comum. Dado o pequeno número de mulheres envolvidas nos registros de gravidez exposta ao valaciclovir, não foi possível estabelecer conclusões seguras e definitivas a respeito da segurança do uso de valaciclovir durante a gestação (ver *Propriedades Farmacocinéticas*).

Lactação

O principal metabólito do valaciclovir é o aciclovir, que é excretado no leite materno.

Após a administração oral de 500 mg de **Valtrex®**, as concentrações de aciclovir ($C_{máx}$) no leite materno variam de 0,5 a 2,3 vezes (mediana 1,4) às concentrações plasmáticas correspondentes de aciclovir. A variação do aciclovir no leite materno é de 1,4 a 2,6 (mediana 2,2) à taxa de ASC no soro materno. A concentração mediana de aciclovir no leite materno foi de 2,24 mcg/mL (9,95 micromoles). Quando 500 mg de **Valtrex®** é administrado à mãe, duas vezes ao dia, o nível de exposição diário oral de aciclovir ao lactente é de 0,61 mg/kg/dia. A meia-vida do aciclovir do leite materno foi similar a do soro materno.

O valaciclovir em sua forma inalterada não foi detectado no plasma ou leite materno e na urina do neonato.

Recomenda-se cuidado na administração de **Valtrex®** em mulheres que estejam amamentando. No entanto, o aciclovir é utilizado para o tratamento do herpes simples neonatal em doses intravenosas de 30 mg/kg/dia.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram identificadas quaisquer interações clinicamente significativas.

O aciclovir é eliminado primariamente inalterado na urina, através da secreção tubular renal ativa. Quaisquer drogas, administradas concomitantemente, que venham a competir com este mecanismo podem aumentar as concentrações plasmáticas do aciclovir após a administração de **Valtrex®**.

Após a administração de 1g de **Valtrex**®, a cimetidina e a probenecida aumentam a ASC do aciclovir por este mecanismo e reduzem seu *clearance* renal. No entanto, não é necessário ajuste de dosagem em virtude do amplo índice terapêutico do aciclovir.

Em pacientes recebendo altas doses de **Valtrex**® (4 g ou mais/dia), é necessário ter cautela durante a administração simultânea com drogas que competem com aciclovir pela eliminação devido ao potencial para aumentar os níveis plasmáticos de uma ou ambas as drogas ou seus metabólitos. Foram demonstrados aumentos nas ASCs plasmáticas do aciclovir e do metabólito inativo de micofenolato mofetil, um agente imunossupressor usado em pacientes transplantados, quando as drogas são usadas concomitantemente.

Também é necessário ter cautela (com monitoramento para alterações na função renal) ao administrar altas doses de **Valtrex**® (4 g ou mais/dia) associado a drogas que afetam outros aspectos da fisiologia renal (por exemplo: ciclosporina, *tacrolimus*).

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas foram listadas abaixo por sistema orgânico e frequência.

As categorias de frequência utilizadas são: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$) e muito raro ($< 1/10.000$).

Foram utilizados dados de estudos clínicos para atribuir categorias de frequência às reações adversas se, nos estudos, houvesse uma evidência de uma associação com **Valtrex**® (isto é, havia uma diferença estatística significativa entre a incidência nos pacientes que receberam **Valtrex**® e placebo). Para todos eventos adversos restantes, dados espontâneos pós-comercialização foram usados como uma base para atribuir a frequência.

Dados dos estudos clínicos

Desordens do sistema nervoso

Comum: dor de cabeça.

Desordens gastrintestinais

Comum: náuseas

Dados pós-comercialização

Desordens do sangue e sistema linfático

Muito raro: leucopenia, trombocitopenia.

Leucopenia é principalmente relatada em pacientes imunocomprometidos.

Desordens do sistema imune

Muito raro: anafilaxia.

Desordens neurológicas e psiquiátricas

Raro: vertigem, confusão, alucinação, redução da consciência.

Muito raro: agitação, tremor, ataxia, disartria, sintomas psicóticos, convulsões, encefalopatia, coma.

Os eventos acima são geralmente reversíveis e usualmente observados em pacientes com insuficiência renal ou outro fator de pré-disposição (ver *Advertências*). Em pacientes que sofreram transplante de órgãos, recebendo altas doses (8 g/dia) de **Valtrex**® para profilaxia de citomegalovírus, as reações neurológicas ocorreram mais frequentemente quando comparadas a baixas doses.

Desordens respiratórias, torácicas e mediastínicas

Incomum: dispnéia.

Desordens gastrintestinais

Raro: desconforto abdominal, vômito, diarreia.

Desordens hepatobiliares

Muito raro: aumento reversível nos testes de função hepática.
São ocasionalmente descritos como hepatite.

Desordens da pele e tecidos subcutâneos

Incomum: erupções incluindo fotossensibilidade.
Raro: prurido
Muito raro: urticária, angioedema.

Desordens renais e urinárias

Raro: insuficiência renal
Muito raro: deficiência renal aguda, dor renal.
Dor renal pode estar associada com insuficiência renal.

Outras desordens

Houve relatos de insuficiência renal, anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia (algumas vezes combinadas) em pacientes gravemente imunocomprometidos, particularmente aqueles com doença avançada por HIV, recebendo altas doses (8 g/dia) de valaciclovir por períodos prolongados, em estudos clínicos. Estas observações foram feitas em pacientes não tratados com valaciclovir que têm as mesmas condições subjacentes ou concomitantes.

POSOLOGIA

Tratamento do Herpes-zóster

A dose em adultos é 1.000 mg de Valtrex®, 3 vezes ao dia, durante 7 dias.

Tratamento de infecções por herpes simples

A dose em adultos é de 500 mg de Valtrex®, duas vezes ao dia.

Para episódios recorrentes, o tratamento deve ser por 3 ou 5 dias. Para episódios iniciais, que podem ser mais graves, o tratamento poderá ser estendido para 5 a 10 dias. A administração deve começar o mais cedo possível. Para episódios recorrentes de herpes simples, o ideal é que seja feita durante o período prodrômico ou imediatamente após aparecerem os primeiros sinais ou sintomas.

Valtrex® pode prevenir o desenvolvimento de lesões quando administrado no início dos sinais e sintomas da recorrência de HSV.

Prevenção (supressão) de recorrências de infecções por herpes simples

Em pacientes adultos imunocompetentes, 500 mg de Valtrex®, uma vez ao dia.

Alguns pacientes com recorrências muito freqüentes (por exemplo: 10 ou mais por ano) podem obter benefícios adicionais com a administração da dose total diária de 500 mg dividida em duas doses de 250 mg.

Para pacientes adultos imunocomprometidos, a dose é de 500 mg duas vezes ao dia.

Profilaxia de infecção e doença por citomegalovírus (CMV)

Adultos e adolescentes (a partir de 12 anos de idade)

A dose de Valtrex® é 2 g, quatro vezes ao dia, a ser iniciada o mais breve possível após o transplante renal. Esta dose deve ser reduzida de acordo com o clearance de creatinina (ver Dose em insuficiência renal, abaixo).

A duração do tratamento normalmente será de 90 dias, mas pode precisar ser estendida em pacientes de alto risco.

Paciente com insuficiência renal

Deve-se ter cuidado quando valaciclovir é administrado a pacientes com função renal insuficiente. Deve ser mantida hidratação adequada.

Tratamento do Herpes-zóster e tratamento e prevenção (supressão) do herpes simples

A dose de Valtrex® deve ser reduzida em pacientes com função renal significativamente prejudicada, conforme apresentado na tabela abaixo.

Indicação terapêutica	Clearance de creatinina mL/min	Dose de Valtrex®
<i>Herpes-zóster</i>	15-30 menos de 15	1 g, duas vezes ao dia 1 g, uma vez ao dia
<i>Herpes simples (tratamento)</i>	menos de 15	500 mg, uma vez ao dia
<i>Prevenção (supressão) do Herpes simples</i> <ul style="list-style-type: none">• pacientes imunocompetentes• pacientes com comprometimento imune	menos de 15 menos de 15	250 mg, uma vez ao dia 500 mg, uma vez ao dia

A dose de Valtrex® recomendada para pacientes sob hemodiálise é aquela utilizada para pacientes com um *clearance* de creatinina menor que 15 mL/min. Esta deve ser administrada após a hemodiálise ter sido realizada.

Profilaxia de CMV

A dose de Valtrex® deve ser ajustada em pacientes com função renal prejudicada, conforme apresentado na tabela abaixo.

Clearance de creatinina mL/min	Dose de Valtrex®
75 ou mais	2 g, quatro vezes ao dia
50 a menos de 75	1,5 g, quatro vezes ao dia
25 a menos de 50	1,5 g, três vezes ao dia
10 a menos de 25	1,5 g, duas vezes ao dia
menos de 10 ou diálise [#]	1,5 g, uma vez ao dia

[#] Em pacientes submetidos a hemodiálise, a dose de Valtrex® deve ser administrada após a realização de hemodiálise.

O *clearance* de creatinina deve ser monitorado freqüentemente, especialmente durante períodos em que a função renal está se alterando rapidamente, por exemplo, imediatamente após o transplante ou enxerto. A dose de Valtrex® deve ser ajustada adequadamente.

Pacientes com insuficiência hepática

Estudos com uma dose unitária de 1g de Valtrex® mostram que a modificação da dose não é necessária em pacientes com cirrose leve ou moderada (função de síntese hepática mantida). Dados farmacocinéticos em pacientes com cirrose avançada (função de síntese hepática prejudicada e evidências de derivação porto-sistêmica) não indicam a necessidade de ajuste da dose; no entanto, a experiência clínica é limitada. Para doses mais altas (4 g ou mais/dia), ver item "Precauções e Advertências".

Crianças

Não há dados disponíveis sobre o uso de Valtrex® em crianças.

Idosos

A possibilidade de insuficiência renal em idosos deve ser considerada e a dose deve ser ajustada adequadamente.

Deve ser mantida hidratação adequada.

SUPERDOSAGEM

Deficiência renal aguda e sintomas neurológicos, incluindo confusão, alucinações, agitação, redução da consciência e coma, foram relatados em pacientes recebendo superdosagem de valaciclovir. Também podem ocorrer náusea e vômito. É necessária cautela para prevenir a superdosagem. Muitos dos casos relatados envolveram pacientes idosos e com insuficiência renal, que receberam doses repetidas, por falta de redução apropriada da dosagem.

Tratamento

Os pacientes devem ser cuidadosamente observados para sinais de toxicidade. A hemodiálise melhora significativamente a remoção de aciclovir do sangue e, portanto, pode ser considerada uma opção de controle caso ocorra superdosagem sintomática.

Nº de lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Fabricado por: Glaxo Wellcome S.A – Aranda de Duero – Espanha
Importado, embalado e distribuído por:

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro – RJ.

CNPJ: 33.247.743/0001-10

Indústria Brasileira

MS: 1.0107.0174

Farm. Resp.: Milton de Oliveira

CRF-RJ Nº 5522

BL_valtr_comp_GDS19_IPI02_V5.doc

Versão: GDS 19 IPI02

Data: 31/08/2007

**Serviço de Atendimento ao
Consumidor
0800 701 22 33
Discagem Direta Gratuita**