RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Valtrex 250 mg comprimidos revestidos por película
Valtrex 500 mg comprimidos revestidos por película
Valtrex 1000 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 250 mg de valaciclovir, sob a forma de cloridrato.
Cada comprimido contém 500 mg de valaciclovir, sob a forma de cloridrato.
Cada comprimido contém 1000 mg de valaciclovir, sob a forma de cloridrato.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimidos 250 mg
Comprimidos brancos, biconvexos, alongados, com um núcleo branco a esbranquiçado, marcados numa face com “GX CE7”.

Comprimidos 500 mg
Comprimidos brancos, biconvexos, alongados, com um núcleo branco a esbranquiçado, marcados numa face com “GX CF1”.

Comprimidos 1000 mg
Comprimidos brancos, biconvexos, alongados, com um núcleo branco a esbranquiçado, com ranhura parcial em ambas as faces e marcados numa face com “GX CF2”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Infeções pelo Vírus Varicela-Zoster (VVZ) – herpes zoster

Valtrex está indicado para o tratamento do herpes zoster (zona) e zoster oftálmico em adultos imunocompetentes (ver secção 4.4).

Valtrex está indicado para o tratamento do herpes zoster em adultos com imunossupressão ligeira ou moderada (ver secção 4.4).

Infeções pelo Vírus Herpes simplex (VHS)

Valtrex está indicado

- para o tratamento e supressão de infeções por VHS da pele e mucosas, incluindo:
- tratamento do primeiro episódio de herpes genital em adultos e adolescentes imunocompetentes e em adultos imunocomprometidos
- tratamento de recorrências de herpes genital em adultos e adolescentes imunocompetentes e em adultos imunocomprometidos
- supressão do herpes genital recorrente em adultos e adolescentes imunocompetentes e em adultos imunocomprometidos
- para o tratamento e supressão de infeções oculares recorrentes por VHS em adultos e adolescentes imunocompetentes e em adultos imunocomprometidos (ver secção 4.4)

Não foram conduzidos estudos clínicos em doentes infetados com VHS imunocomprometidos por outras causas que não a infeção por VIH (ver secção 5.1).

Infeções por Citomegalovírus (CMV)
Valtrex está indicado na profilaxia da infeção e doença por CMV após o transplante de órgãos sólidos em adultos e adolescentes (ver secção 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

Infeções por Vírus Varicela-Zoster (VVZ) – herpes zoster e zoster oftálmico

Os doentes devem ser aconselhados a iniciar o tratamento tão breve quanto possível após diagnóstico de infeção por herpes zoster. Não existem dados sobre o tratamento iniciado em período superior a 72 horas do início do aparecimento de erupções cutâneas provocadas pelo zoster.

Adultos imunocompetentes
A dose recomendada de Valtrex em doentes imunocompetentes, é de 1000 mg três vezes por dia, durante sete dias (3000 mg de dose diária total). Esta dose deverá ser reduzida de acordo com a depuração da creatinina (ver abaixo em Compromisso Renal).

Adultos imunocomprometidos
A dose recomendada de Valtrex em doentes imunocomprometidos, é de 1000 mg três vezes por dia, durante pelo menos sete dias (3000 mg de dose diária total) e durante 2 dias após incrustação das lesões. Esta dose deverá ser reduzida de acordo com a depuração da creatinina (ver abaixo em Compromisso Renal).

O tratamento antiviral é sugerido a doentes imunocomprometidos que, apresentem vesículas, uma semana depois do início da formação destas, ou em qualquer altura antes da completa formação de crosta nas lesões.

Tratamento de infeções por Vírus Herpes simplex (VHS) em adultos e adolescentes (≥12 anos)

Adultos e adolescentes (≥12 anos) imunocompetentes
A dose recomendada de Valtrex é de 500 mg duas vezes por dia (1000 mg de dose diária total). Esta dose deverá ser reduzida de acordo com a depuração da creatinina (ver abaixo em Compromisso Renal).

Para episódios recorrentes, o tratamento deverá durar 3 a 5 dias. Para os primeiros episódios, que podem ser mais graves, o tratamento poderá ter de ser prolongado até 10 dias. A toma deve iniciar-se o mais cedo possível. Para episódios recorrentes de herpes simplex, o início do tratamento deve ser, idealmente, durante o período prodrómico ou imediatamente após o aparecimento dos primeiros sinais ou sintomas. Valtrex pode prevenir o desenvolvimento de lesões quando tomado aos primeiros sinais e sintomas de uma recorrência de infeção por VHS.

Herpes labial

Para o herpes labial, 2000 mg de valaciclovir duas vezes por dia durante 1 dia é um tratamento eficaz para adultos e adolescentes. A segunda dose deve ser tomada cerca de 12h (nunca antes de 6h) após a primeira dose. Esta dose deve ser reduzida de acordo com a depuração da creatinina (ver abaixo em Compromisso Renal). Quando este regime posológico é utilizado, o tratamento não deve exceder 1 dia, pois foi demonstrado que, para além desse período, não há qualquer benefício clínico adicional. A terapêutica deve ser iniciada logo aos primeiros sintomas do herpes labial (ex.º formigueiro, comichão ou ardor).

Adultos imunocomprometidos
Para o tratamento de VHS em adultos imunocomprometidos, a dose é de 1000 mg duas vezes por dia durante pelo menos 5 dias, após avaliação da gravidade do quadro clínico e do estado imunológico do doente. Nos primeiros episódios, que podem ser mais graves, o tratamento poderá ter de ser prolongado até 10 dias. A toma deve ser iniciada tão cedo quanto possível. Esta dose deve ser reduzida de acordo com a depuração de creatinina (ver abaixo em Compromisso Renal). Para obtenção do máximo benefício clínico, o tratamento deve ser iniciado dentro de 48 horas. É aconselhável uma monitorização apertada da evolução das lesões.

Supressão de recorrências de infeções por Vírus Herpes simplex (VHS) em adultos e adolescentes (≥12 anos)

Adultos e adolescentes (≥12 anos) imunocompetentes

A dose recomendada de Valtrex é de 500 mg uma vez por dia. Alguns doentes com recorrências muito frequentes (≥10/ano na ausência de terapêutica) podem obter um benefício adicional com a divisão da toma da dose diária (250 mg duas vezes por dia). Esta dose deve ser reduzida de acordo com a depuração de creatinina (ver abaixo em Compromisso Renal).
O tratamento deve ser reavaliado após 6 a 12 meses de terapêutica.

Adultos imunocomprometidos
A dose recomendada de Valtrex é de 500 mg duas vezes por dia. Esta dose deve ser reduzida de acordo com a depuração de creatinina (ver abaixo em Compromisso Renal).
O tratamento deve ser reavaliado após 6 a 12 meses de terapêutica.

Profilaxia de infeções e doença por Citomegalovírus (CMV) em adultos e adolescentes (≥12 anos)

A dose de Valtrex é de 2000 mg 4 vezes por dia, a ser iniciada tão cedo quanto possível após o transplante. Esta dose deve ser reduzida de acordo com a depuração de creatinina (ver abaixo em Compromisso Renal).

A duração do tratamento é normalmente de 90 dias, mas poderá necessitar de ser prolongada em doentes de risco elevado.

Populações especiais

Idosos
Deve ser considerada a possibilidade dos idosos sofrerem de compromisso (ou disfunção) renal, pelo que a dose deve ser adequadamente ajustada (ver abaixo em Compromisso Renal). Deve ser mantida uma hidratação adequada.

Compromisso Renal
Aconselha-se precaução na administração de Valtrex a doentes com a função renal comprometida. Deve ser mantida uma hidratação adequada. A dose de Valtrex deve ser reduzida em doentes com a função renal comprometida, como descrito na tabela 1 abaixo.

Em doentes sujeitos a hemodiálise intermitente, a dose de Valtrex deve ser administrada após o final da sessão de hemodiálise. A depuração de creatinina deve ser monitorizada frequentemente, especialmente durante períodos de rápida alteração da função renal, como por exemplo imediatamente após transplante ou enxerto renal. A dose de Valtrex deve ser adequadamente ajustada.

Compromisso Hepático
Estudos com uma dose de 1000 mg de valaciclovir em doentes adultos demonstraram que não é necessária alteração da dose em doentes com cirrose ligeira ou moderada (manutenção da função de síntese hepática). Dados farmacocinéticos em doentes adultos com cirrose avançada, (insuficiência da função de síntese hepática e evidência

de derivação porto-sistémica) não indicam necessidade de ajuste da dose; no entanto, a experiência clínica é limitada. Para doses mais elevadas (≥4000 mg/dia) ver secção 4.4.

Tabela 1: Ajustes de dose para compromisso renal

Indicação Terapêutica	Depuração da Creatinina (mL/min)	Dose de Valaciclovir [a]
Infeções por Vírus Varicela-Zoster (VVZ)		
Tratamento do herpes zoster (zona) em adultos imunocompetentes e imunocomprometidos	≥ 50 30 a 49 10 a 29 10	1000 mg três vezes por dia 1000 mg duas vezes por dia 1000 mg uma vez por dia 500 mg uma vez por dia
Infeções por Vírus Herpes Simplex (VHS)		
Tratamento de infeções por VHS		
- adultos e adolescentes imunocompetentes	≥ 30 < 30	500 mg duas vezes por dia 500 mg uma vez por dia
- adultos imunocomprometidos	≥ 30 < 30	1000 mg duas vezes por dia 1000 mg uma vez por dia
Tratamento de herpes labial em adultos e adolescentes imunocompetentes (regime alternativo de 1 dia)	≥50 30 a 49 10 a 29 <10	2000 mg duas vezes durante um dia 1000 mg duas vezes durante um dia 500 mg duas vezes durante um dia 500 mg dose única
Supressão de infeções por VHS		
- adultos e adolescentes imunocompetentes	≥ 30 < 30	500 mg uma vez por dia [b] 250 mg uma vez por dia
- adultos imunocomprometidos	≥ 30 < 30	500 mg duas vezes por dia 500 mg uma vez por dia
Infeções por Citomegalovírus (CMV)		
Profilaxia de CMV em adultos e adolescentes recetores de transplantes de órgãos sólidos	≥ 75 50 a < 75 25 a < 50 10 a < 25 < 10 ou em diálise	2000 mg quatro vezes por dia 1500 mg quatro vezes por dia 1500 mg três vezes por dia 1500 mg duas vezes por dia 1500 mg uma vez por dia

[a]Para doentes em hemodiálise intermitente, a dose deve ser dada após as sessões de diálise, no próprio dia.
[b]Para a supressão de VHS em doentes imunocompetentes com historial de ≥10 recorrências/ano, podem ser obtidos melhores resultados com 250 mg duas vezes por dia.

Populações pediátricas
A seguranca e a eficácia de Valtrex em crianças com menos de 12 anos de idade não foi estabelecida.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)

A DRESS, que pode colocar a vida em risco ou ser fatal, foi notificada em associação ao tratamento com valaciclovir. Aquando da prescrição, os doentes devem ser alertados sobre os sinais e sintomas e devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à existência de reações cutâneas. Se surgirem sinais ou sintomas sugestivos de DRESS, valaciclovir deve ser interrompido imediatamente e um tratamento alternativo deve ser considerado (conforme apropriado). Se o doente desenvolveu DRESS com a utilização de valaciclovir, o tratamento com valaciclovir não pode ser reiniciado neste doente em circunstância alguma.

Estado de hidratação

Deve assegurar-se uma ingestão adequada de fluidos nos doentes em risco de desidratação, particularmente nos idosos.

Utilização em doentes com compromisso renal e em idosos

O aciclovir é eliminado por depuração renal, pelo que a dose de valaciclovir deve ser reduzida nos doentes com compromisso renal (ver secção 4.2). É provável que os idosos tenham a sua função renal diminuída pelo que se deve considerar uma redução da dose nesta população de doentes. Tanto os doentes idosos como os doentes com compromisso renal apresentam um risco acrescido de desenvolver efeitos indesejáveis neurológicos e devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas destes efeitos. Nos casos relatados, estes efeitos foram geralmente reversíveis após suspensão do tratamento (ver secção 4.8).

Utilização de doses elevadas de valaciclovir no compromisso hepático e transplante hepático

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de doses mais elevadas de valaciclovir (≥ 4000 mg/dia) em doentes com doença hepática. Não foram realizados estudos específicos com valaciclovir no transplante hepático, pelo que se aconselha precaução na administração de doses diárias mais elevadas que 4000 mg a esses doentes.

Utilização no tratamento do zoster

A resposta clínica deve ser monitorizada de perto, especialmente em doentes imunocomprometidos. A terapêutica antiviral intravenosa deve ser considerada, quando a resposta à terapêutica oral for considerada insuficiente.

Doentes com herpes zoster com complicações, isto é, com envolvimento visceral, zoster disseminado, neuropatias motoras, encefalite e complicações cerebrovasculares, devem ser tratados com terapêutica antiviral intravenosa.

Adicionalmente, doentes imunocomprometidos com zoster oftálmico ou doentes com elevado risco de disseminação da doença e envolvimento orgânico visceral devem ser tratados com terapêutica antiviral intravenosa.

Transmissão do herpes genital
Os doentes devem ser aconselhados a evitar a prática de relações sexuais quando apresentam sintomas, mesmo que já tenha sido iniciado o tratamento antiviral. Durante o tratamento de supressão com agentes antivirais, a frequência de propagação do vírus é significativamente reduzida. Contudo, existe ainda risco de transmissão. Assim, adicionalmente à terapêutica com valaciclovir, é recomendado que os doentes adiram a práticas sexuais mais seguras.

Utilização nas infeções oculares por HSV
A resposta clínica deve ser monitorizada de perto nestes doentes. Deve ser considerada a terapêutica antiviral intravenosa quando a resposta à terapêutica oral não for considerada suficiente.

Utilização em infeções por CMV
Dados de eficácia de valaciclovir em doentes sujeitos a transplante (aproximadamente 200), com risco elevado de doença por CMV (por exemplo, dador CMV-positivo/recetor CMV-negativo ou utilização de terapêutica de indução de globulina antitimocítica), indicam que o valaciclovir só deve ser usado nestes doentes quando as preocupações de segurança excluírem o uso de valganciclovir ou ganciclovir.

Doses elevadas de valaciclovir, como as necessárias para a profilaxia de CMV, podem resultar em efeitos adversos mais frequentes, incluindo perturbações do SNC, do que aqueles observados para doses mais baixas administradas para outras indicações (ver secção 4.8). Os doentes devem ser atentamente monitorizados para alterações da função renal com os consequentes ajustes de dose (ver secção 4.2).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A combinação de valaciclovir com medicamentos nefrotóxicos deve ser feita com cuidado, especialmente em doentes com função renal comprometida, assegurando a monitorização regular da função renal. Isto aplica-se à administração concomitante com aminoglicosídeos, organoplatinas, meios de contraste iodados, metotrexato, pentamidina, foscarnet, ciclosporina e tacrolimus.

O aciclovir é eliminado na urina, principalmente sob a forma inalterada, por secreção tubular ativa renal. Após a administração de 1000 mg de valaciclovir, a cimetidina e a probenicida reduziram a depuração renal do aciclovir e aumentaram a AUC do aciclovir em 25% e 45%, respetivamente, por inibição da secreção renal ativa do aciclovir. A

cimetidina e a probenecida tomadas em conjunto com valaciclovir aumentam a AUC do aciclovir em cerca de 65%. Outros medicamentos (por exemplo o tenofovir) administrados concomitantemente, que compitam pela secreção tubular ativa ou a inibam, podem aumentar as concentrações do aciclovir por este mecanismo. De forma similar, a administração de valaciclovir pode aumentar as concentrações plasmáticas de outras substâncias administradas concomitantemente.

Em doentes a receber exposições mais elevadas de aciclovir a partir do valaciclovir (por exemplo, doses para tratamento de zoster ou profilaxia de CMV), aconselha-se precaução durante a administração concomitante de medicamentos que inibam a secreção tubular renal ativa.

Foram demonstrados aumentos na AUC plasmática de aciclovir e do metabolito inativo do micofenolato de mofetil, um agente imunossupressor usado em doentes sujeitos a transplante, quando estes fármacos são coadministrados. Não foram observadas alterações nas concentrações máximas ou nas AUCs, aquando da coadministração de valaciclovir e micofenolato de mofetil a voluntários saudáveis. A experiência clínica com o uso desta combinação terapêutica é limitada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Dados limitados sobre o uso de valaciclovir na gravidez e dados, em quantidade moderada, sobre o uso de aciclovir na gravidez estão disponíveis a partir de registos realizados em mulheres grávidas (que documentaram a conclusão da gravidez, em mulheres expostas a valaciclovir ou a aciclovir - o metabolito ativo do valaciclovir - oral ou intravenoso); 111 e 1246 resultados (29 e 756 exposições durante o primeiro trimestre de gravidez, respetivamente)) e a experiência pós-comercialização, indicaram não existir malformações ou toxicidade fetal ou do recém-nascido. Estudos em animais não mostram toxicidade reprodutiva associada ao valaciclovir (ver secção 5.3). O valaciclovir só deve ser usado durante a gravidez se os potenciais benefícios da terapêutica ultrapassarem os potenciais riscos.

Amamentação

O aciclovir, o principal metabolito do valaciclovir, é excretado no leite materno. Contudo, em doses terapêuticas, do valaciclovir, não se prevê a ocorrência de efeitos no recém-nascido ou no lactente em amamentação, dado que a dose ingerida pela criança é inferior a 2% da dose terapêutica de aciclovir intravenoso, para o tratamento de herpes neonatal (ver secção 5.2). O valaciclovir deve ser usado com precaução durante a amamentação e apenas quando clinicamente indicado.

Fertilidade

O valaciclovir administado por via oral não afetou a fertilidade em ratos. Com doses elevadas de aciclovir administradas por via parentérica, observou-se atrofia testicular e aspermatogénese em ratos e cães. Não foram efetuados estudos de fertilidade humana com valaciclovir, mas não foram notificadas alterações à contagem de espermatozoides,

motilidade ou morfologia em 20 doentes, após 6 meses de tratamento diário com 400 a 1000 mg de aciclovir.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efetuados estudos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. O estado clínico do doente e o perfil de reações adversas de Valtrex devem estar presentes quando se considera a capacidade do doente em conduzir e utilizar máquinas. Adicionalmente, não pode ser previsível um efeito prejudicial sob estas atividades a partir da farmacologia da substância ativa.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas (RAs) mais comummente notificadas em pelo menos uma indicação, em doentes tratados com Valtrex em ensaios clínicos, foram dor de cabeça e náuseas. As RAs mais graves como púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico, insuficiência renal aguda, perturbações neurológicas e DRESS (ver secção 4.4) serão discutidas em maior detalhe noutras secções deste documento.

Os efeitos indesejáveis estão listados por classe de sistemas de órgão e frequência.
As categorias de frequências utilizadas para classificação dos efeitos adversos são:

Muito frequentes	≥1/10,
Frequentes	≥1/100 a <1/10,
Pouco frequentes	≥1/1.000 a <1/100,
Raros	≥1/10.000 a <1/1.000,
Muito raros	<1/10.000.
Desconhecido	(não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Os resultados obtidos dos ensaios clínicos foram utilizados para determinar as categorias de frequências das RAs se existiu, nos ensaios, evidência de uma associação com valaciclovir.

Para as RAs identificadas na experiência pós-comercialização, mas não observados em ensaios clínicos, o valor mais conservador da estimativa de ponto ("regra de três") tem sido usado para atribuir a categoria de frequência de RA. Para as RAs identificadas como associadas à experiência pós-comercialização com valaciclovir, e observadas em ensaios clínicos, a incidência de estudo tem sido usada para atribuir a categoria de frequência de RA. A base de dados de ensaios clínicos de segurança é baseada em 5855 indivíduos expostos ao valaciclovir em ensaios clínicos que abrangem múltiplas indicações (tratamento de herpes zoster, tratamento/supressão de herpes genital e tratamento de herpes labial).

Dados de ensaios clínicos

Doenças do sistema nervoso
Muito frequentes: cefaleia

Doenças gastrointestinais
Frequentes: náuseas

Dados de pós-comercialização

Doenças do sangue e do sistema linfático
Pouco frequentes: leucopenia, trombocitopenia
A ocorrência de leucopenia é principalmente relatada em doentes imunocomprometidos.

Doenças do sistema imunitário
Raros: anafilaxia

Doenças do sistema nervoso e Perturbações do foro psiquiátrico
Frequentes: tonturas
Pouco frequentes: confusão, alucinações, alteração da consciência, agitação, tremor
Raros: ataxia, disartria, convulsões, encefalopatia, coma, sintomas psicóticos, delírio.

As perturbações neurológicas, por vezes graves, podem estar relacionadas com encefalopatia e incluem confusão, agitação, convulsões, alucinações e coma. Estes acontecimentos são geralmente reversíveis e normalmente vistos em doentes com compromisso renal ou outros fatores predisponentes (ver secção 4.4). Nos doentes sujeitos a transplantes de órgãos a receberem doses elevadas (8000 mg por dia) de Valtrex para a profilaxia de CMV, as reações neurológicas ocorreram mais frequentemente, quando comparadas com dosagens inferiores usadas para outras indicações.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino
Pouco frequentes: dispneia

Doenças gastrointestinais
Frequentes: vómito, diarreia
Pouco frequentes: desconforto abdominal

Afeções hepatobiliares
Pouco frequentes: aumentos reversíveis dos valores dos testes da função hepática (por exemplo, bilirrubina e enzimas hepáticas séricas)

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Frequentes: erupção cutânea incluindo fotossensibilidade, prurido
Pouco frequentes: urticária
Raros: angioedema
Desconhecido: Reação a fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) (ver secção 4.4).

Doenças renais e urinárias
Pouco frequentes: cólica renal, hematúria (frequentemente associada com outras situações renais).
Raros: compromisso renal, insuficiência renal aguda (em particular nos idosos ou em doentes com compromisso renal, em que as doses utilizadas excedem as doses recomendadas).
Desconhecido: nefrite tubulointersticial

Cólica renal pode estar associada a insuficiência renal.

Foi também notificada a precipitação intratubular de cristais de aciclovir no rim. Deve ser assegurada uma hidratação adequada durante o tratamento (ver secção 4.4).

Informação adicional para populações especiais:
Foram relatados casos de insuficiência renal, anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia (por vezes em associação) em doentes adultos gravemente imunocomprometidos, particularmente no caso de infeção por VIH avançada, a receberem doses elevadas (8000 mg por dia) de valaciclovir durante períodos prolongados em ensaios clínicos. Estes efeitos foram também observados em doentes não tratados com valaciclovir, com as mesmas condições subjacentes ou concomitantes.

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:
Insuficiência renal aguda e sintomas neurológicos, incluindo confusão, alucinações, agitação, alteração da consciência e coma, foram notificados em doentes a receberem doses excessivas de valaciclovir. Podem também ocorrer náuseas e vómitos. É necessário agir com precaução para impedir sobredosagens inadvertidas. Muitos dos casos notificados envolvem doentes com a função renal comprometida e doentes idosos a receberem doses excessivas repetidas, devido à falta de ajustes de dose apropriados.

Tratamento:
Os doentes devem ser cuidadosamente observados quanto a sinais de toxicidade. A hemodiálise potencia significativamente a remoção sanguínea do aciclovir, pelo que poderá ser considerada como tratamento opcional em caso de sobredosagem sintomática.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Antivíricos para uso sistémico

Grupo farmacoterapêutico: 1.3.2 - Medicamentos anti-infecciosos. Antivíricos. Outros Antivíricos, código ATC: J05AB11

Mecanismo de ação
O valaciclovir, fármaco antivírico, é o éster L-valina de aciclovir. O aciclovir é um análogo do nucleósido purina (guanina).

O valaciclovir é rápida e quase completamente convertido em aciclovir e valina no homem, provavelmente pela enzima valaciclovir hidrolase.
O aciclovir é um inibidor específico do vírus herpes com uma atividade in vitro contra os vírus Herpes simplex (VHS) tipo 1 e 2, varicela zoster (VVZ), citomegalovírus (CMV), Epstein-Barr (VEB), e vírus Herpes humano 6 (VHH-6). O aciclovir inibe a síntese de ADN do vírus herpes após ter sido fosforilado para a forma ativa de trifosfato.

A primeira fase da fosforilação requer a atividade de uma enzima específica do vírus. No caso do VHS, VVZ e VEB esta enzima é a timidina quinase vírica (TK), presente apenas nas células infetadas pelo vírus. A seletividade é mantida no CMV com a fosforilação, pelo menos em parte, sendo mediada pelo gene da fosfotransferase, codificado por 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 aciclovir trifosfato inibe competitivamente a ADN polimerase do vírus e a incorporação deste análogo de nucleosido obriga à terminação da cadeia, impedindo a síntese do ADN vírico e bloqueando assim a replicação vírica.

Efeitos farmacodinâmicos
A resistência ao aciclovir deve-se normalmente a uma deficiência fenotípica da timidina quinase, o que resulta num vírus com desvantagem no hospedeiro natural. A sensibilidade reduzida ao aciclovir tem sido descrita como resultado de alterações subtis tanto na timidina quinase como na ADN polimerase do vírus. A virulência destas variantes assemelha-se à do vírus selvagem.

A monitorização de isolados clínicos de VHS e VVZ de doentes sob terapêutica ou profilaxia com aciclovir revelou que os vírus com sensibilidade reduzida ao aciclovir em doentes imunocompetentes são de ocorrência rara, e que se encontram, com pouca frequência, em alguns indivíduos gravemente imunocomprometidos, como por exemplo, doentes submetidos a transplantes de medula óssea ou órgãos, doentes sujeitos a quimioterapia para doenças malignas e indivíduos infetados com o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH).

Eficácia e segurança clínica

Infeção por Vírus Varicela Zoster
Valtrex acelera a resolução da dor: reduz a duração e a proporção de doentes com dor associada ao zoster, o que inclui nevralgia aguda e, em doentes com mais de 50 anos, também a nevralgia pós-herpética. Valtrex reduz o risco de complicações oculares do zoster oftálmico.

A terapêutica intravenosa é geralmente considerada como terapêutica padrão para o tratamento do zoster em doentes imunocomprometidos; contudo, dados limitados indicam haver benefício clínico do valaciclovir no tratamento de infeções por VVZ (herpes zoster) em determinados doentes imunocomprometidos, incluindo aqueles com neoplasias de órgãos sólidos, HIV, doenças autoimunes, linfoma, leucemia e transplantes de células estaminais.

Infeção por Vírus Herpes Simplex

Para infeções oculares por VHS, valaciclovir deve ser administrado de acordo com as diretrizes de tratamento aplicáveis.

Foram realizados estudos de tratamento e supressão do herpes genital com valaciclovir em doentes coinfectados com HIV/VHS com uma contagem média de CD4 >100 células/mm3. Para a supressão de recorrências sintomáticas, o regime posológico 500 mg de valaciclovir, duas vezes por dia, foi superior a 1000 mg, uma vez por dia. Relativamente à duração dos episódios de herpes, valaciclovir 1000 mg, duas vezes por dia, para o tratamento de recorrências foi comparável a 200 mg de aciclovir, cinco vezes por dia. O valaciclovir não foi estudado em doentes com deficiência imunitária grave.

A eficácia do valaciclovir no tratamento de outras infeções da pele por VHS tem sido documentada. O valaciclovir mostrou eficácia no tratamento do herpes labial, mucosite devido a quimio ou radioterapia, reativação do VHS a partir de reaparecimento facial, e herpes gladiatorum. Com base na experiência histórica com aciclovir, o valaciclovir parece ser tão eficaz como o aciclovir no tratamento do eritrema multiforme, eczema herpético e panarício herpético.

O valaciclovir demonstrou reduzir o risco de transmissão de herpes genital em adultos imunocompententes quando tomado como terapêutica de supressão e combinado com práticas sexuais mais seguras. Foi realizado um ensaio duplamente cego controlado contra placebo com 1484 casais heterossexuais de adultos imunocompetentes discordantes quanto à infeção por VHS-2. Os resultados demonstraram redução significativa no risco de transmissão: 75% (aquisição de VHS-2 sintomático), 50% (seroconversão VHS-2), e 48% (aquisição VHS-2 total) com valaciclovir quando comparado com placebo. Entre os participantes incluídos num subestudo de propagação (dispersão) do vírus (aparecimento da lesão à superfície da pele e dispersão do vírus), o valaciclovir reduziu significativamente a propagação (dispersão) em 73% quando comparado com placebo (ver secção 4.4 para informação adicional sobre a redução da transmissão).

Infeção por Citomegalovírus (ver secção 4.4)
A profilaxia do CMV com valaciclovir em doentes sujeitos a transplantes de órgãos sólidos (rim, coração) reduz a ocorrência de rejeição de excertos aguda, infeções oportunistas e outras infeções por vírus herpes (VHS, VVZ). Não existem estudos comparativos diretos versus valganciclovir para definir uma gestão terapêutica ótima de doentes sujeitos a transplantes de órgãos sólidos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
O valaciclovir é um pró-farmaco do aciclovir. A biodisponibilidade do aciclovir a partir do valaciclovir é cerca de 3,3 a 5,5 vezes maior do que o historicamente observado para o aciclovir oral. Após administração oral, o valaciclovir é bem absorvido e rápida e quase completamente convertido em aciclovir e valina. Esta conversão é provavelmente mediada pela valaciclovir hidrolase, uma enzima isolada do fígado humano. A biodisponibilidade do aciclovir, partindo de 1000 mg de valaciclovir é de 54% e não é reduzida pelos alimentos. A farmacocinética do valaciclovir não é proporcional à dose. A taxa e extensão da absorção diminui com o aumento da dose, resultando num aumento abaixo do que o proporcionalmente esperado da Cmax ao longo do espectro da dose terapêutica e numa biodisponibilidade reduzida em doses acima dos 500 mg. As estimativas dos parâmetros farmacocinéticos de aciclovir após doses únicas de 250 mg até 2000 mg de valaciclovir em voluntários saudáveis com função renal normal, estão descritas na tabela abaixo.

Parâmetros farmacocinéticos do Aciclovir		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1000 mg (N=15)	2000 mg (N=8)
Cmax	microgramas/mL	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
Tmax	horas (h)	0,75 (0,75–1,5)	1,0 (0,75–2,5)	2.0 (0,75–3,0)	2,0 (1,5–3,0)
AUC	microgramas.h/mL	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

Cmax = concentração máxima; Tmax = tempo até concentração máxima; AUC = área sob a curva concentração-tempo. Os valores de Cmax e AUC refletem a média±desvio padrão. Os valores de Tmax refletem a mediana e o intervalo de valores.

As concentrações plasmáticas máximas de valaciclovir na forma inalterada são de apenas 4% dos níveis máximos de aciclovir, ocorrendo em média 30 a 100 minutos após a administração da dose, e são iguais ou inferiores ao limite de quantificação, 3h depois da administração. Os perfis farmacocinéticos do valaciclovir e do aciclovir são semelhantes após dose única e doses repetidas. O herpes zoster, herpes simplex e a infeção por VIH não alteram significativamente a farmacocinética do valaciclovir e do acliclovir após a administração oral de valaciclovir, quando comparada à de adultos saudáveis. As concentrações máximas de aciclovir em indíviduos transplantados, a receber 2000 mg de valaciclovir 4 vezes por dia, são semelhantes ou superiores às de voluntários saudáveis a receber a mesma dose. As áreas sob a curva (AUCs) diárias estimadas são apreciavelmente maiores.

Distribuição
A ligação do valaciclovir às proteínas plasmáticas é muito baixa (15%). A penetração no LCR, determinada pelo rácio LCR/plasma AUC, é independente da função renal e foi cerca de 25% para o aciclovir e para o metabolito 8-OH-ACV, e cerca de 2,5% para o metabolito CMMG.

Biotransformação
Após administração oral, o valaciclovir é convertido em aciclovir e L-valina por metabolismo de 1ª passagem intestinal e/ou hepático. O aciclovir é convertido, em pequena extensão, nos metabolitos 9(carboximetoxi)metilguanina (CMMG) pelas álcool e aldeído desidrogenases e 8-hidroxi-aciclovir (8-OH-ACV) pela aldeído oxidase. Aproximadamente 88% das exposições plasmáticas totais combinadas são atribuíveis ao aciclovir, 11% ao CMMG e 1% ao 8-OH-ACV. Nem o valaciclovir nem o aciclovir são metabolizados pelas enzimas do citocromo P450.

Eliminação
O valaciclovir é eliminado na urina principalmente sob a forma de aciclovir (mais de 80% da dose recuperada) e de 9-carboximetoximetilguanina (CMMG) (cerca de 14 % da dose recuperada), um metabolito do aciclovir. O metabolito 8-OH-ACV é detetado apenas em pequenas quantidades na urina (<2% da dose recuperada). Da dose de valaciclovir administrada, menos de 1% é recuperada na urina sob a forma inalterada. Em doentes com função renal normal, a semivida de eliminação plasmática do aciclovir após dose única ou múltipla de valaciclovir é de aproximadamente 3 horas.

Populações especiais

Compromisso renal
A eliminação do aciclovir está correlacionada com a função renal, e a exposição ao aciclovir aumentará com o aumento do grau do compromisso renal. Em doentes com doença renal de fase terminal, o tempo de semivida de eliminação médio do aciclovir,

após administração de valaciclovir, é de aproximadamente 14 horas, por comparação com as 3h necessárias para função renal normal (ver secção 4.2).

A exposição ao aciclovir e aos seus metabolitos CMMG e 8-OH-ACV no plasma e no líquido cefalorraquidiano (LCR) foi avaliada no estado estacionário após a administração de doses múltiplas, de valaciclovir a 6 voluntários com função renal normal (depuração média de creatinina 111 ml/min, num intervalo de 91-144 ml/min) a receberem 2000 mg a cada 6 horas e a 3 voluntários com compromisso renal grave (depuração média de creatinina 26 ml/min, num intervalo de 17-31 ml/min) a receberem 1500 mg a cada 12 horas. No plasma, bem como no LCR, as concentrações de aciclovir, CMMG e 8-OH-ACV foram em média de 2, 4 e 5-6 vezes mais elevadas, respetivamente, no compromisso renal grave quando comparadas à função renal normal.

Compromisso hepático
Os dados farmacocinéticos indicam que o compromisso da função hepática diminui a taxa de conversão do valaciclovir em aciclovir mas não a extensão dessa conversão. A semivida do aciclovir não é afetada.

Grávidas
Um estudo sobre a farmacocinética do valaciclovir e aciclovir durante o final da gravidez indica que a gravidez não afeta as características farmacocinéticas de valaciclovir.

Passagem para o leite materno
Após a administração oral de uma dose de 500 mg de valaciclovir, a concentração máxima de aciclovir (Cmax) no leite materno varia de 0,5 a 2,3 vezes as concentrações séricas correspondentes de aciclovir maternas. A mediana da concentração de aciclovir no leite materno foi de 2,24 microgramas/ml (9,95 micromoles/L). Uma dosagem materna de valaciclovir de 500 mg, duas vezes por dia, provoca ao lactente em amamentação a exposição a uma dose diária oral de cerca de 0,61 mg/kg/dia. A semivida de eliminação do aciclovir do leite materno foi similar à plasmática. Não foi detetado valaciclovir não metabolizado no soro materno, no leite materno ou na urina do lactente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Dados não clínicos não revelaram nenhum perigo especial para humanos com base em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidada e potencial carcinogénico.

O valaciclovir, administrado por via oral, não teve efeito na fertilidade do rato macho ou fêmea.

O valaciclovir não revelou efeitos teratogénicos no rato e no coelho. O valaciclovir é metabolizado quase na totalidade em aciclovir. A administração subcutânea de aciclovir

em testes internacionalmente aceites, não originou efeitos teratogénicos no rato e no coelho. Em estudos adicionais efetuados no rato, observaram-se anomalias fetais e toxicidade materna, com doses subcutâneas que originaram níveis plasmáticos de 100 micrograma/ml (>10 vezes mais elevado do que uma dose única de 2000 mg administrada a humanos com função renal normal).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido
Celulose microcristalina
Crospovidona
Povidona
Estearato de magnésio
Sílica coloidal anidra

Revestimento:
Hipromelose
Dióxido de titânio
Macrogol 400
Polissorbato 80 (apenas nos comprimidos de 500 mg e 1000 mg)
Cera de carnaúba

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Comprimidos 250 mg e 1000 mg
2 anos

Comprimidos de 500 mg
3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30ºC.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/folha de alumínio.

Comprimidos de 250 mg

Embalagens de 60 comprimidos

Comprimidos de 500 mg
Embalagens de 10, 30, 42 ou 112 comprimidos

Comprimidos de 1000 mg
Embalagens de 21 comprimidos

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 3131786 - embalagem de 60 comprimidos revestidos por película de 250 mg em blister de PVC/Alu
Nº de registo: 2965788 - embalagem de 10 comprimidos revestidos por película de 500 mg em blister de PVC/Alu
Nº de registo: 3131885 - embalagem de 30 comprimidos revestidos por película de 500 mg em blister de PVC/Alu
Nº de registo: 3872280 - embalagem de 42 comprimidos revestidos por película de 500 mg em blister de PVC/Alu
Nº de registo: 2965986 - embalagem de 21 comprimidos revestidos por película de 1000 mg em blister de PVC/Alu

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

Data da primeira autorização: 04 de agosto de 1999
Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

23-08-2023