

**cloridrato de valaciclovir
comprimidos revestidos
500 mg**

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de valaciclovir
Medicamento genérico – Lei nº 9.787 de 1999.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES
cloridrato de valaciclovir 500 mg: embalagens com 10 e 42 comprimidos revestidos.

USO ORAL **USO ADULTO**

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 500 mg contém:

| | |
|--|-------------------------------|
| cloridrato de valaciclovir..... | 556,275 mg |
| (equivalente a 500 mg de valaciclovir) | |
| excipientes..... | q.s.p. 1 comprimido revestido |

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnésio, corante FD&C azul nº2 laca de alumínio, água (perdida durante o processo) e revestimento Opadry azul (hipromelose, dióxido de titânio, macrogol (PEG 400 e PEG 6000), corante FDC azul nº2/índigo carmine laca de alumínio e polisorbato 80.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O cloridrato de valaciclovir é indicado para o tratamento de herpes-zóster. O tratamento com cloridrato de valaciclovir acelera a resolução da dor: estudos mostram que esse medicamento reduz a proporção de pacientes com dor associada ao herpes-zóster (inclusive neuralgia aguda e dor pós-herpética) e a duração dessa dor.

O cloridrato de valaciclovir é indicado para o tratamento de infecções de pele e mucosa causadas pelo vírus herpes simples, entre elas, o herpes genital inicial e recorrente.

Quando administrado no início dos sinais e sintomas de recorrência do herpes simples, cloridrato de valaciclovir pode prevenir o desenvolvimento de lesões.

Este medicamento é indicado para a prevenção (supressão) de infecções recorrentes por herpes simples de pele e mucosas, entre elas, o herpes genital.

O cloridrato de valaciclovir é indicado para a profilaxia de infecção ou doença por citomegalovírus (CMV) ocorridas após transplante. A profilaxia de CMV com esse medicamento reduz a rejeição aguda de enxertos em pacientes submetidos a transplante renal, pacientes com infecções oportunistas ou outras infecções causadas por herpes-vírus (seja o do herpes simples, VHS, seja o da varicela-zóster, VVZ).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O uso de valaciclovir em duas tomadas diárias foi igual ou superior ao uso do aciclovir em 5 tomadas diárias tanto para o tratamento da primoinfecção sintomática pelo herpes quanto para o tratamento dos episódios posteriores. O uso de 500mg de valaciclovir duas vezes ao dia, por 5 dias, reduziu a média de duração dos episódios e a média do tempo necessário para cura das lesões em dois dias, comparado com o placebo. O valaciclovir também foi superior em tempo de cura e em tempo de resolução do episódio em 75% dos pacientes, além de abortar o surgimento de lesões em 31% dos pacientes. A média de tempo de liberação de partículas virais no grupo valaciclovir foi 50% menor que a do grupo placebo.

A eficácia de valaciclovir 500 mg duas vezes ao dia por 3 dias para o tratamento episódico de herpes está bem estabelecida. Em um estudo com 1170 pacientes, avaliou-se a eficácia de um esquema de 500mg de valaciclovir duas vezes ao dia por três dias comparado a um esquema de posologia semelhante por 5 dias, concluindo-se que o esquema posológico de três dias é tão eficaz quanto o de cinco.

O uso de valaciclovir 500mg em dose única diária demonstrou ausência de recorrência em 69% dos pacientes contra apenas 9,5% dos pacientes em uso de placebo, ou seja, o uso de valaciclovir foi capaz de impedir a recorrência em um número 7,3 vezes maior de pacientes que o placebo (69% no grupo valaciclovir e apenas 9,5% no grupo placebo). O tratamento de episódios de herpes simples em pacientes imunocomprometidos com valaciclovir 1g duas vezes ao dia se mostrou tão eficaz quanto aciclovir 200mg cinco vezes ao dia, porém, valaciclovir apresenta melhor esquema posológico. Valaciclovir 500mg duas vezes ao dia também se mostrou eficaz na supressão da recorrência do herpes simples em pacientes imunocomprometidos.

Com relação ao tratamento de herpes-zoster, valaciclovir mostrou eficácia superior em vários desfechos clínicos quando comparado ao uso do aciclovir: resolução mais rápida da dor associada (dor aguda), menor duração e

Cloridrato de valaciclovir 500mg

incidência de pacientes com dor pós-herpética, menor incidência de dor persistente por mais de 6 meses após o episódio.

Brantley JS, Hicks L, Sra K, Tyring SK. **Valacyclovir for the treatment of genital herpes.** Expert Rev Anti Infect Ther. 2006 Jun;4(3):367-76.

Quando utilizada a dose de 1g ao dia para supressão do herpes genital em pacientes recentemente infectados (< 1 ano de infecção), valaciclovir reduziu a liberação de partículas virais em pacientes assintomáticos ou sintomáticos em 78% quando comparado ao placebo, além de uma redução de 66% em recidivas.

Martens MG, Fife KH, Leone PA, Dix LP, Brennan CA. **Once daily valacyclovir for reducing viral shedding in subjects newly diagnosed with genital herpes.** Infect Dis Obstet Gynecol. 2009;2009:105376. Epub 2009 Aug 10.

Em um estudo de supressão do *shedding* viral durante períodos assintomáticos, valaciclovir suprimiu a liberação de partículas virais em 84% dos pacientes, contra 54% do grupo placebo.

Sperling RS, Fife KH, Warren TJ, Dix LP, Brennan CA. **The effect of daily valacyclovir suppression on herpes simplex virus type 2 viral shedding in HSV-2 seropositive subjects without a history of genital herpes.** Sex Transm Dis. 2008 Mar; 35(3):286-90.

Em pacientes transplantados de medula óssea, os níveis séricos de valaciclovir oral foram iguais aos atingidos pelo aciclovir venoso e o uso de valaciclovir reduziu em quase 50% o número de pacientes com infecção por Citomegalovírus, além de prolongar o tempo até o surgimento da infecção, em dias, em 51% (de 28,5 dias no grupo placebo para 43 dias no grupo valaciclovir). Neste estudo, nenhum paciente em uso do valaciclovir desenvolveu nenhuma doença por CMV.

Mori T, Aisa Y, Shimizu T, Nakazato T, Yamazaki R, Ikeda Y, Okamoto S. **Prevention of cytomegalovirus infection by valaciclovir after allogeneic bone marrow transplantation from an unrelated donor.** Int J Hematol. 2006 Apr;83(3):266-70.

Em um estudo de profilaxia de infecção e doença por CMV, os grupos valaciclovir e ganciclovir demonstraram eficácia semelhante, porém, o uso profilático de valaciclovir foi superior ao ganciclovir, ao reduzir o risco de rejeição aguda. Valaciclovir também demonstrou reduzir a mortalidade por todas as causas nos pacientes transplantados de órgãos sólidos.

Hodson EM, Jones CA, Webster AC, Strippoli GF, Barclay PG, Kable K, Vimalachandra D, Craig JC. **Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials.** Lancet. 2005 Jun 18-24;365(9477):2105-15.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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 do herpes-vírus e possui atividade *in vitro* contra os vírus do herpes simples (VHS) tipo 1 e tipo 2, o vírus da varicela-zóster (VVZ), o citomegalovírus (CMV), o vírus de Epstein-Barr (VEB) e o herpes-vírus humano tipo 6 (HVH-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 VHS, do VVZ e do VEB, essa enzima é a timidina quinase (TQ), que está presente apenas em células infectadas pelo vírus. A seletividade é mantida no CMV com a fosforilação mediada, pelo menos em parte, por uma fosfotransferase, que é produto do gene UL97. Essa necessidade de ativação do aciclovir por uma enzima específica do vírus explica em grande parte sua seletividade.

O processo de fosforilação é completado com a conversão de monofosfato a trifosfato por quinases celulares. O trifosfato de aciclovir inibe competitivamente a DNA polimerase do vírus e a incorporação desse análogo de nucleosídeo resulta no término obrigatório da cadeia, interrompendo assim a síntese de DNA do vírus e impedindo a replicação viral.

O acompanhamento em longo prazo de casos clínicos de isolados de VHS e VVZ em pacientes que recebiam terapia ou profilaxia com o aciclovir revelou que a ocorrência de vírus com sensibilidade reduzida a essa droga é extremamente rara em imunocompetentes e de pouca frequência em indivíduos com comprometimento imune grave (por exemplo, os submetidos a transplante de órgão ou de medula óssea, os que estão sob quimioterapia para doenças malignas e infectados com o vírus da imunodeficiência humana, HIV).

A resistência deve-se normalmente a uma deficiência fenotípica da TQ 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 desses variantes assemelha-se à de um vírus selvagem.

Propriedades farmacocinéticas

Após administração oral, o valaciclovir é bem absorvido e rápida e quase completamente convertido em aciclovir e valina. Essa conversão é provavelmente mediada pela valaciclovir hidrolase, uma enzima isolada do fígado humano. A biodisponibilidade do aciclovir a partir de 1.000 mg do valaciclovir oral é de 54% e não é reduzida por alimentos. O pico médio das concentrações plasmáticas do aciclovir é de 10 a 37 μ M (2,2 a 8,3 mcg/mL) após dose única de 250 a 2.000 mg do 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 em apenas 4% das observadas com o aciclovir e ocorrem em um tempo médio de 30 a 100 minutos após a administração, não sendo quantificáveis 3 horas pós-dosagem. O perfil farmacocinético, após dose única de valaciclovir ou aciclovir, é semelhante ao observado após dose 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 dosagens únicas ou múltiplas de valaciclovir é de aproximadamente 3 horas. Em pacientes com doença renal em estágio terminal, a meia-vida de eliminação média do aciclovir após a administração do valaciclovir é de aproximadamente 14 horas. Menos de 1% da dose administrada do 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 do cloridrato de valaciclovir.

Em um estudo de farmacocinética de valaciclovir e aciclovir durante o período final de gravidez, a ASC (área sob a curva de concentração plasmática versus tempo) do aciclovir diário, no estado de equilíbrio, após a administração de 1.000 mg do valaciclovir, foi aproximadamente 2 vezes superior à observada após a administração diária de 1.200 mg do 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 do valaciclovir permanecem inalteradas em comparação às de indivíduos normais.

Em pacientes submetidos a transplante tratados com valaciclovir 2.000 mg 4 vezes ao dia, as concentrações máximas do aciclovir são similares ou superiores às observadas em voluntários sadios que receberam a mesma dose. As ASCs diárias estimadas são sensivelmente superiores.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de cloridrato de valaciclovir é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a valaciclovir, aciclovir ou qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Deve-se ter o cuidado de assegurar uma ingestão adequada de fluidos para pacientes que correm risco de desidratação, particularmente os idosos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

O médico deve considerar o estado clínico do paciente e os eventos adversos do cloridrato de valaciclovir quando questionado sobre a habilidade do paciente de dirigir veículos ou operar máquinas. Não houve nenhum estudo que investigasse o efeito do valaciclovir no desempenho destas atividades. Além disso, um efeito prejudicial em tais atividades não pode ser previsto a partir da farmacologia da substância ativa.

Uso em pacientes com insuficiência renal e idosos

O aciclovir é eliminado por depuração renal, portanto, deve-se reduzir a dose do valaciclovir em pacientes com insuficiência renal (ver a seção Posologia e Modo de Usar). A diminuição da função renal também é comum em idosos; portanto, a necessidade de baixar a dose nesses pacientes deve ser considerada. Tanto idosos quanto indivíduos com insuficiência renal apresentam maior risco de desenvolver efeitos adversos neurológicos; assim, a monitoração desses efeitos deve ser feita com atenção em tais pacientes. Nos casos relatados, essas reações, de forma geral, se revertem após a descontinuação do tratamento (ver a seção Reações Adversas).

Uso de altas doses do cloridrato de valaciclovir em insuficiência hepática e transplante de fígado

Não há dados disponíveis sobre o uso de doses altas do cloridrato de valaciclovir (4 g/dia ou mais) em pacientes com doença hepática. Portanto, deve-se ter cautela ao administrar altas doses deste medicamento para estes pacientes. Não há estudos específicos do uso do cloridrato de valaciclovir em indivíduos submetidos a transplante de fígado; entretanto, altas doses do aciclovir (em profilaxia) demonstraram reduzir a infecção e a doença por citomegalovírus.

Cloridrato de valaciclovir 500mg

Uso em herpes genital: cloridrato de valaciclovir não cura o herpes genital ou elimina completamente o risco de transmissão. Além da terapia com o cloridrato de valaciclovir, recomenda-se que os pacientes adotem práticas de sexo seguro.

Fertilidade

Estudos em animais mostraram que cloridrato de valaciclovir não afeta a fertilidade. No entanto, altas doses parenterais de aciclovir resultaram em efeitos testiculares em ratos e cães.

Não foram realizados estudos sobre a fertilidade em seres humanos com cloridrato de valaciclovir, mas, nenhuma alteração na contagem de esperma, na motilidade e na morfologia foi reportada em 20 pacientes após 6 meses de tratamento diário com 400 mg a 1 g de aciclovir.

Gravidez e lactação

Existem dados limitados sobre a utilização do cloridrato de valaciclovir na gravidez. Este medicamento só deve ser usado na gravidez se os benefícios potenciais para a mãe e/ ou o feto ultrapassarem os riscos para o feto.

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

Após a administração oral de 500 mg do cloridrato de valaciclovir, as concentrações ($C_{máx}$) do aciclovir no leite materno variam de 0,5 a 2,3 vezes (mediana de 1,4) as do aciclovir. A variação do aciclovir no leite materno é de 1,4 a 2,6 (media de 2,2) à taxa de ASC no soro materno. A concentração mediana do aciclovir no leite materno foi de 2,24 mcg/mL (9,95 micromoles). Quando 500 mg do cloridrato de valaciclovir são administrados à mãe, por via oral, 2 vezes ao dia, o nível de exposição da dose oral diária do aciclovir ao lactente é de 0,61 mg/kg/dia. A meia-vida do aciclovir no leite materno foi similar a do soro materno.

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

Recomenda-se cuidado na administração do cloridrato de valaciclovir a 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.

Os registros de gravidez documentaram os resultados da gravidez em mulheres expostas ao cloridrato de valaciclovir ou a qualquer formulação contendo aciclovir (metabólito ativo de cloridrato de valaciclovir); dados de 111 e 1246 ocorrências (29 e 756 mulheres expostas durante o primeiro trimestre de gravidez), respectivamente, foram obtidos de mulheres registradas prospectivamente. Os achados nos registros de gravidez do aciclovir não demonstraram um aumento no número de malformações congênitas nos indivíduos expostos ao aciclovir quando comparados à população em geral e nenhuma malformação mostrou um padrão consistente que sugerisse uma causa em comum. Dado o pequeno número de mulheres inscritas nos registros de gravidez do valaciclovir, não foi possível tirar conclusões confiáveis e definitivas em relação à segurança do uso de cloridrato de valaciclovir durante a gravidez (veja Farmacocinética).

Categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foi identificada nenhuma interação clinicamente significativa.

O aciclovir é eliminado primariamente inalterado na urina, através da secreção tubular renal ativa. Quaisquer drogas administradas concomitantemente que venham a competir com esse mecanismo podem aumentar as concentrações plasmáticas do aciclovir após o uso do cloridrato de valaciclovir.

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

Em pacientes que recebem altas doses do cloridrato de valaciclovir (4 g/dia ou mais), é necessário ter cautela ao coadministrar drogas que competem com aciclovir pela eliminação, pois há possibilidade de aumento dos níveis plasmáticos de uma ou ambas as drogas ou seus metabólitos. Após uso concomitante do cloridrato de valaciclovir com micofenolato de mofetila (agente imunossupressor usado em pacientes transplantados), observou-se aumento da ASC plasmática do aciclovir e do metabólito inativo do micofenolato de mofetila.

Também, é necessário ter cautela (e fazer o monitoramento das alterações da função renal) ao administrar cloridrato de valaciclovir em altas doses (4 g/dia ou mais) com drogas que afetam outros aspectos da fisiologia renal (caso da ciclosporina e do tacrolimo, por exemplo).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). O prazo de validade do cloridrato de valaciclovir é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto com o número de lote.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos / Características organolépticas

Os comprimidos revestidos do cloridrato de valaciclovir 500 mg são de coloração azul claro a azul, em formato de cápsula, biconvexos, apresentando uma linha de quebra em ambas as faces, sendo que em uma delas há a gravação "V" e "5" em cada lado da linha de quebra.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

Uso oral.

Posologia

Tratamento do herpes-zóster

A dose do cloridrato de valaciclovir para adultos é de 1.000 mg 3 vezes ao dia durante 7 dias.

Tratamento da infecção por herpes simples

A dose do cloridrato de valaciclovir para adultos é de 500 mg 2 vezes ao dia.

Para episódios recorrentes de herpes simples, o tratamento deve ser de 3 ou 5 dias. Para episódios iniciais, que podem ser mais graves, esse período pode ser estendido para 5 a 10 dias. A administração deve começar o mais cedo possível. Para episódios recorrentes, o ideal é que se use o medicamento durante o período prodromico ou imediatamente após aparecerem os primeiros sinais ou sintomas.

O cloridrato de valaciclovir pode prevenir o desenvolvimento de lesões quando administrado no início dos sinais e sintomas da recorrência de VHS.

Prevenção (supressão) da recorrência de infecção por herpes simples

Em pacientes adultos imunocompetentes, a dose do cloridrato de valaciclovir é de 500 mg 1 vez ao dia.

Para adultos imunocomprometidos, a dose é de 500 mg 2 vezes ao dia.

Profilaxia da infecção ou da doença por citomegalovírus (CMV)

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

A dose do cloridrato de valaciclovir é de 2g 4 vezes ao dia e deve ser iniciada o mais breve possível após o transplante renal. Deve-se reduzi-la de acordo com o *clearance* de creatinina (ver o item a seguir "Pacientes com Insuficiência Renal").

A duração do tratamento é de 90 dias, normalmente, mas, se necessário, pode ser estendida em pacientes de alto risco.

Pacientes com insuficiência renal

O uso do valaciclovir em indivíduos com função renal insuficiente deve ser cuidadoso. É necessário manter a hidratação adequada do paciente.

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

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

Cloridrato de valaciclovir 500mg

| Indicação terapêutica | Clearance de creatinina mL/min | Dose de cloridrato de valaciclovir |
|--|---------------------------------------|--|
| Herpes-zóster | 15-30 menos de 15 | 1 g, 2 vezes ao dia (12/12 horas) 1 g, 1 vez ao dia |
| Herpes simples (tratamento) | menos de 15 | 500 mg, 1 vez ao dia |
| Prevenção (supressão) de herpes simples - pacientes imunocomprometidos | menos de 15 | 500 mg, 1 vez ao dia |

A dose do cloridrato de valaciclovir recomendada para pacientes que fizeram hemodiálise é aquela utilizada em indivíduos cujo clearance de creatinina é menor que 15 mL/min. A medicação deve ser administrada após a hemodiálise.

Profilaxia de citomegalovírus (CMV):

Deve-se ajustar a dose do cloridrato de valaciclovir em pacientes com função renal prejudicada, conforme apresentado na tabela abaixo.

| Clearance de creatinina mL/min | Dose de cloridrato de valaciclovir |
|--|--|
| 75 ou mais | 2 g, 4 vezes ao dia |
| de 50 a menos de 75 | 1,5 g, 4 vezes ao dia |
| de 25 a menos de 50 | 1,5 g, 3 vezes ao dia |
| de 10 a menos de 25 menos de 10 ou diálise [#] | 1,5 g, 2 vezes ao dia 1,5 g, 1 vez ao dia |

Em pacientes submetidos à hemodiálise, cloridrato de valaciclovir deve ser administrado após a realização de hemodiálise.

Deve-se monitorar o *clearance* de creatinina frequentemente, sobretudo durante períodos em que a função renal se altera com rapidez, como por exemplo, imediatamente após transplante ou enxertia. A dose do cloridrato de valaciclovir deve ser ajustada adequadamente sempre que necessário.

Pacientes com insuficiência hepática

Estudos com dose unitária de 1g do cloridrato de valaciclovir mostraram que a modificação da dose não é necessária em pacientes com cirrose leve ou moderada (função de síntese hepática mantida). Dados farmacocinéticos de pacientes com cirrose avançada (função de síntese hepática prejudicada e evidências de derivação portos sistêmica) não indicam a necessidade de ajuste de dose; no entanto, a experiência clínica é limitada. Sobre doses mais altas (4 g/dia ou mais), ver a seção Advertências e Precauções.

Crianças

Não há dados disponíveis sobre o uso do cloridrato de valaciclovir em crianças.

Idosos

Deve-se considerar a possibilidade de insuficiência renal em idosos, caso em que a dose deve ser ajustada adequadamente. A hidratação adequada deve ser mantida.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Utilizaram-se dados de estudos clínicos para atribuir categorias de frequência às reações adversas. Para todos os eventos adversos restantes, a atribuição da frequência teve como base dados espontâneos pós-comercialização.

Dados dos estudos clínicos

Reações comuns (>1/100 e <1/10): dor de cabeça, náuseas.

Dados pós-comercialização

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): dispneia, erupções (inclusive por fotossensibilidade).

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000): vertigem, confusão, alucinação, redução do nível de consciência; desconforto abdominal, vômito, diarreia; prurido; insuficiência renal.

Reações muito raras (<1/10.000): leucopenia (principalmente em pacientes imunocomprometidos), trombocitopenia; anafilaxia; distúrbios neurológicos e psiquiátricos (agitação, tremor, ataxia, disartria, sintomas psicóticos, convulsões, encefalopatia, coma)*; aumento reversível de enzimas hepáticas (ocasionalmente descritos como hepatite); urticária, angioedema; insuficiência renal aguda; dor renal (que pode estar associada com insuficiência renal).

* Os eventos acima (distúrbios neurológicos e psiquiátricos) são geralmente reversíveis e usualmente observados em pacientes com insuficiência renal ou outro fator de predisposição (ver a seção Advertências e Precauções). Em pacientes que sofreram transplante de órgãos e receberam altas doses do cloridrato de valaciclovir (8 g/dia) para profilaxia de citomegalovírus, as reações neurológicas ocorreram mais frequentemente em comparação aos tratados com baixas doses.

Outros distúrbios

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

Em caso de eventos adversos, notifique o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

Tratamento

Os pacientes devem ser cuidadosamente observados quanto a possíveis 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.

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

III) DIZERES LEGAIS

Reg. MS.: 1.2352.0227

Farm. Resp.: Adriana M. C. Cardoso
CRF - RJ N° 6750

Fabricado por: Ranbaxy Laboratories Limited
Paonta Sahib, District Sirmour,
Himachal Pradesh – 173 025, Índia

Importado e Registrado por: Ranbaxy Farmacêutica Ltda.
Av. Eugênio Borges, 1.060
Arsenal - Rio de Janeiro
CNPJ: 73.663.650/0001-90
Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 704 7222

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



VAL_VPRO_01
07/2013

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

| Número do expediente | Nome do assunto | Data da notificação/petição | Data de aprovação da petição | Itens alterados |
|----------------------|--|-----------------------------|------------------------------|--|
| 0656681/13-2 | 10459-GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 09/08/2013 | 09/08/2013 | Envio inicial do texto de bula de acordo com a bula do medicamento referência publicado no bulário eletrônico da ANVISA. |
| N/A | 10452-GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 27/01/2014 | 27/01/2014 | 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES |