

**HERPSTAL<sup>®</sup>**  
**cloridrato de valaciclovir**

**GERMED FARMACÊUTICA LTDA**

**Comprimido revestido**

**500 mg**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### HERPSTAL<sup>®</sup>

cloridrato de valaciclovir

## MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

### APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 500 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30 ou 42 unidades.

### USO ORAL

#### USO ADULTO E USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS DE IDADE

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 500 mg contém:

cloridrato de valaciclovir\* ..... 556,3 mg

excipiente\*\* q.s.p. .... com rev

\*equivalente a 500 mg de valaciclovir.

\*\* hiprolose, crospovidona, estearato de magnésio, celulose microcristalina, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol e talco.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**HERPSTAL<sup>®</sup>** 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.

**HERPSTAL<sup>®</sup>** é indicado para o tratamento de infecções de pele e mucosa causadas pelo vírus herpes simples, entre elas o herpes genital inicial e recorrente. **HERPSTAL<sup>®</sup>** é indicado para o tratamento de herpes labial (vesículas).

Quando administrado no início dos sinais e sintomas de recorrência do herpes simples, **HERPSTAL<sup>®</sup>** 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 labial e genital.

**HERPSTAL<sup>®</sup>** 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 vírus do herpes simples, VHS, seja o vírus 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 primo infecção sintomática pelo herpes quanto para o tratamento dos episódios posteriores. O uso de 500 mg 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 500 mg 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 500 mg 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 1 g duas vezes ao dia se mostrou tão eficaz quanto aciclovir 200 mg cinco vezes ao dia, porém valaciclovir apresenta melhor esquema posológico. O valaciclovir 500 mg 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 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, Tying SK. Valacyclovir for the treatment of genital herpes. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2006 Jun;4(3):367- 76.

Quando utilizada a dose de 1 g ao dia para supressão do herpes genital em pacientes recentemente infectados (< dL ano de infecção),

O 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 rápido 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**

##### **Absorção**

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. A farmacocinética de cloridrato de valaciclovir não é proporcional à dose. A taxa e a extensão da absorção diminuem com o

aumento da dose, resultando em um aumento menos proporcional na  $C_{\text{máx}}$  ao longo da faixa da dose terapêutica e em uma biodisponibilidade reduzida nas doses acima de 500 mg.

O pico médio das concentrações plasmáticas do aciclovir é de 10 a 37  $\mu\text{M}$  (2,2 a 8,3 mcg/mL) após dose única de 250 a 2.000 mg do valaciclovir em indivíduos saudáveis 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.

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

### **Distribuição**

A ligação do aciclovir às proteínas plasmáticas é muito baixa (15%). A penetração no fluido cérebroespinal (FCE), determinada pela relação FCE/plasma, é em torno de 25% para o aciclovir e o metabólito 8-hidróxi-aciclovir (8-OH-ACV), e em torno de 2,5% para o metabólito 9-(carboximetoxi) metilguanina (CMMG).

### **Metabolismo**

Após a administração oral, cloridrato de valaciclovir é convertido em aciclovir e L-valina no metabolismo de primeira passagem intestinal e/ou hepático. O aciclovir é convertido em uma pequena quantidade para o metabólito 9-(carboximetóxi) metilguanina (CMMG) pelo álcool e aldeído desidrogenase e para o 8-hidróxi-aciclovir (8-OH-ACV) pela aldeído oxidase.

Aproximadamente 88% da exposição plasmática combinada total é atribuível ao aciclovir, 11% ao CMMG e 1% ao 8-OH-ACV. Nem o cloridrato de valaciclovir e nem o aciclovir são metabolizados pela enzima do citocromo P450.

### **Eliminação**

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.

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).

### **População Especial de Pacientes**

#### **Insuficiência Renal**

A eliminação de aciclovir está relacionada com a função renal e a exposição de aciclovir aumentará com o aumento da insuficiência renal. Em pacientes no estágio final da doença renal, a da meia vida média de eliminação de aciclovir após a administração de cloridrato de valaciclovir é de aproximadamente 14 horas, comparado com aproximadamente 3 horas nos pacientes com função renal normal (vide “Posologia e Modo de Usar”).

A exposição de aciclovir e seus metabólitos CMMG e 8-OH-ACV no plasma e no fluido cérebroespinal (CSF) foi avaliada após a administração de doses múltiplas de cloridrato de valaciclovir em 6 indivíduos com a função renal normal (clearance médio de creatinina 111 mL/min, faixa de 91 a 144 mL/min) recebendo 2000 mg a cada 6 horas e em 3 indivíduos com insuficiência renal severa (clearance médio de creatinina 26 mL/min, faixa de 17-31 mL/min) recebendo 1500 mg a cada 12 horas. Tanto no plasma como no fluido cérebroespinal, as concentrações de aciclovir, CMMG e 8-OH-ACV foram em média, respectivamente, 2, 4 e 5-6 vezes maior nos indivíduos com insuficiência renal severa quando comparados com os indivíduos com a função renal normal. Não houve diferença na extensão da penetração do fluido cérebroespinal (como determinado pela relação FCE/ASC do plasma) para aciclovir, CMMG e 8-OH-ACV entre as duas populações (vide “Propriedades Farmacocinéticas – Distribuição”).

#### **Insuficiência Hepática**

Os dados farmacocinéticos indicam que a insuficiência renal diminui a taxa de conversão de cloridrato de valaciclovir para aciclovir, mas não a extensão da conversão. A meia-vida do aciclovir não é afetada.

#### **Mulheres Grávidas**

Em estudos sobre a farmacocinética de cloridrato de valaciclovir e aciclovir durante a gravidez tardia, o estado estacionário de ASC de aciclovir diário, seguido de cloridrato de valaciclovir 1000 mg diariamente foi aproximadamente 2 vezes maior do que aciclovir oral 1200 mg ao dia.

Para informações sobre a transferência para o leite materno (vide “Gravidez e lactação”).

## **Infecção por HIV**

Em pacientes infectados por HIV, a disposição e as características farmacocinéticas de aciclovir após administração oral de doses únicas ou múltiplas de 1000 mg ou 2000 mg de cloridrato de valaciclovir são inalteradas quando comparadas com pacientes saudáveis.

## **Transplante de órgãos**

Em pacientes transplantados recebendo cloridrato de valaciclovir 2000 mg 4 vezes ao dia, o pico de concentração de aciclovir é similar ou maior do que em pacientes saudáveis que receberam essa mesma dose. O ASC diário estimado é sensivelmente maior.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

O uso de **HERPSTAL**<sup>®</sup> 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 de **HERPSTAL**<sup>®</sup> 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 (vide “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 reverteram após a descontinuação do tratamento (vide “Reações Adversas”).

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

Não há dados disponíveis sobre o uso de doses altas de 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 de 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.

### **Uso em herpes genital**

O cloridrato de valaciclovir não cura o herpes genital ou elimina completamente o risco de transmissão. Além da terapia com **HERPSTAL**<sup>®</sup> 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 espermatozoides, 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 de 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 de cloridrato de valaciclovir as concentrações (C<sub>máx</sub>) 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 (média 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 de 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 de 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 (vide “Farmacocinética”).

Categoria B de risco na gravidez.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas 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 de valaciclovir.

Com a administração de 1 g 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 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 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 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

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

**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.**

Características físicas e organolépticas:

Comprimido revestido oblongo, branco, biconvexo e monossectado.

**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, incluindo zóster oftálmica

A dose de **HERPSTAL**<sup>®</sup> para adultos é de 1.000 mg 3 vezes ao dia durante 7 dias.

#### Tratamento da infecção por herpes simples

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

A dose de **HERPSTAL**<sup>®</sup> 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.

**HERPSTAL<sup>®</sup>** pode prevenir o desenvolvimento de lesões quando administrado no início dos sinais e sintomas da recorrência de VHS.

Alternativamente, para herpes labial (vesícula), **HERPSTAL<sup>®</sup>** 2 g (4 comprimidos) 2 vezes ao dia (12/12 horas) por um dia de tratamento é efetivo. A segunda dose deve ser tomada 12 horas (não antes de 6 horas) após a primeira dose. Quando utilizado esse regime o tratamento não deve exceder 1 dia, uma vez que não foi demonstrada nenhum benefício clínico adicional. Comece o tratamento no aparecimento dos primeiros sintomas da vesícula (ardência, coceira ou formigamento).

#### **Prevenção (supressão) da recorrência de infecção por herpes simples**

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

Em pacientes adultos imunocompetentes, a dose de **HERPSTAL<sup>®</sup>** 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 de **HERPSTAL<sup>®</sup>** é de 2 g 4 vezes ao dia e deve ser iniciada o mais breve possível após o transplante. Deve-se reduzi-la de acordo com o clearance de creatinina (vide “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 de valaciclovir deve ser reduzida em pacientes com função renal significativamente prejudicada, conforme apresentado na tabela abaixo.

<b>Indicação terapêutica</b>	<b>Clearance de creatinina mL/min</b>	<b>Dose de valaciclovir</b>
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 de valaciclovir recomendada para pacientes que fizeram hemodiálise intermitente 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 de valaciclovir em pacientes com função renal prejudicada, conforme apresentado na tabela abaixo.

<b>Clearance de creatinina mL/min</b>	<b>Dose de valaciclovir</b>
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	1,5 g, 2 vezes ao dia
menos de 10 ou diálise#	1,5 g, 1 vez ao dia

# Em pacientes submetidos a hemodiálise, 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 de valaciclovir deve ser ajustada adequadamente sempre que necessário.

#### **Pacientes com insuficiência hepática**

Estudos com dose unitária de 1g 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 portossistêmica) não indicam a necessidade de ajuste de dose; no entanto, a experiência clínica é limitada. Sobre doses mais altas (4 g/dia ou mais), vide “Advertências e Precauções”.

### **Crianças**

Não há dados disponíveis sobre o uso 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 (vide “Advertências e Precauções”). Em pacientes que sofreram transplante de órgãos e receberam altas doses 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 casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **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**

MS-1.0583.0940

Farm. Resp.: Dra. Beatriz Cristina Gama Pompeu

CRF-SP nº 24.130

Registrado por: **GERMED FARMACÊUTICA LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08



Bairro Chácara Assay  
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901  
CNPJ: 45.992.062/0001-65  
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado e embalado por: **EMS S/A**  
Hortolândia/SP

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 28/07/2023.

**bula-prof-564992-GER-v1**

**Histórico de alteração para a bula**

<b>Data do Expediente</b>	<b>No. do Expediente</b>	<b>Assunto</b>	<b>Nº do Expediente</b>	<b>Assunto</b>	<b>Data de aprovação</b>	<b>Itens de bula</b>	<b>Versões (VP/VPS)</b>	<b>Apresentações relacionadas</b>
02/08/2013	0633224/13-2	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula	0633224/13-2	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula	02/08/2013	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 500mg, embalagem contendo 10, 20, 30 ou 42 comprimidos revestidos
20/01/2014	0043068/14-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	0043068/14-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	20/01/2014	“O que devo saber antes de usar este medicamento?”	VP	Comprimidos revestidos de 500mg, embalagem contendo 10, 20, 30 ou 42 comprimidos revestidos
25/02/2015	0170875/15-9	(10756) - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade.	0170875/15-9	(10756) - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade.	25/02/2015	Não houve alteração no texto de bula. Apenas inclusão da informação “MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.” Na seção “I- Identificação do Medicamento”.	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 500mg, embalagem contendo 10, 20, 30 ou 42 comprimidos revestidos
06/04/2015	0296858/15-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	0296858/15-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	06/04/2015	A empresa atualizou o item “III - Dizeres legais”, no qual incluiu a informação de comercialização pela empresa Germed Farmacêutica Ltda.	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 500mg, embalagem contendo 10, 20, 30 ou 42 comprimidos revestidos
06/09/2018	0875644/18-9	(10450) – SIMILAR –	0875644/18-9	(10450) – SIMILAR – Notificação de	06/09/2018	VP	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 500mg,

		Notificação de Alteração de Texto de Bula		Alteração de Texto de Bula		<p>1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?</p> <p>5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>VPS</p> <p>1. INDICAÇÕES</p> <p>3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</p> <p>7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO</p> <p>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p>		embalagem contendo 10, 20, 30 ou 42 comprimidos revestidos
07/01/2019	0009865/19-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	0784190/18-6	11203 - SIMILAR – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	24/09/2018	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 500mg, embalagem contendo 10, 20, 30 ou 42 comprimidos revestidos
11/12/2020	4390589/20-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	-	-	-	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 500mg, embalagem contendo 10, 20, 30 ou 42 comprimidos revestidos
14/09/2022	4690360/22-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	-	-	-	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido de 500 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30 ou 42 unidades.
-	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60	-	-	-	<p>1. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO</p> <p>4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE</p>	VP/VPS  VP	Comprimido revestido de 500 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30 ou 42 unidades.

						MEDICAMENTO? 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	
--	--	--	--	--	--	--	-----	--