

ANEXO I

**LISTA DE NOMES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS DOS MEDICAMENTOS,
VIAS DE ADMINISTRAÇÃO, TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO NOS ESTADOS MEMBROS**

| <u>Estado Membro EU/EEE</u> | <u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u> | <u>Nome (inventado)</u> | <u>Dosagem</u> | <u>Forma farmacêutica</u> | <u>Via de Administração</u> |
|------------------------------------|--|---|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Áustria | GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Austria | Valtrex 1000 mg - Filmtabletten | 1000 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Áustria | Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Austria | Valaciclovir Sandoz 1000 mg - Filmtabletten | 1000 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Áustria | GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien Austria | Valtrex 500 mg - Filmtabletten | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Áustria | Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Austria | Valaciclovir Sandoz 500 mg - Filmtabletten | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Áustria | GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Austria | Valtrex 250 mg - Filmtabletten | 250 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Áustria | Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Austria | Valaciclovir Sandoz 250 mg - Filmtabletten | 250 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Bélgica | GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgium | Zelitrex | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |

| <u>Estado Membro EU/EEE</u> | <u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u> | <u>Nome (inventado)</u> | <u>Dosagem</u> | <u>Forma farmacêutica</u> | <u>Via de Administração</u> |
|------------------------------------|---|--------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Bélgica | GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgium | Zelitrex | 250 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Bulgária | Glaxo Group Ltd Greenford Road Greenford Middlesex UB6 0NN United Kingdom | Valtrex | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Chipre | Glaxo Group Limited Berkeley Avenue Greenford Middlesex , UB6 0NN, United Kingdom | Valtrex | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| República Checa | The Wellcome Foundation Ltd., Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, United Kingdom | Valtrex 500 mg | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Dinamarca | GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Denmark | Zelitrex | 1000 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Dinamarca | GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Denmark | Zelitrex | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Dinamarca | GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Denmark | Zelitrex | 250 mg | comprimido revestido por película | Via oral |

| <u>Estado Membro EU/EEE</u> | <u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u> | <u>Nome (inventado)</u> | <u>Dosagem</u> | <u>Forma farmacêutica</u> | <u>Via de Administração</u> |
|------------------------------------|---|---|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Estónia | Glaxo Wellcome Operations Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, United Kingdom | Valtrex | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Finlândia | The Wellcome Foundation Ltd. Greenford, Middlesex, United Kingdom | Valtrex | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Finlândia | Orion Corporation Orionintie 1 FI-02200 Espoo, Finland | Valavir | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Finlândia | GlaxoSmithKline Oy Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Finland | Valtrex | 250 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| França | Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, France | Zelitrex 500 mg, comprimé enrobé | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| França | Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, France | Zelitrex 1000 mg, comprimé enrobé | 1000 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| França | Laboratoires BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92707 COLOMBES Cedex France | Valaciclovir Biogaran 500 mg, comprimé enrobé | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |

| <u>Estado Membro EU/EEE</u> | <u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u> | <u>Nome (inventado)</u> | <u>Dosagem</u> | <u>Forma farmacêutica</u> | <u>Via de Administração</u> |
|------------------------------------|---|---|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| França | Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, France | Valaciclovir GSK 500 mg, comprimé enrobé | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| França | sanofi-aventis France 1 – 13 boulevard Romain Rolland 75014 PARIS France | Valaciclovir Winthrop 500 mg, comprimé enrobé | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Alemanha | GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germany | Valtrex | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Alemanha | GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germany | Valtrex S | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Alemanha | GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germany | Valtrex S 250 mg | 250 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Grécia | GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Greece | Valtrex | 1000 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Grécia | GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Greece | Valtrex | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |

| <u>Estado Membro EU/EEE</u> | <u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u> | <u>Nome (inventado)</u> | <u>Dosagem</u> | <u>Forma farmacêutica</u> | <u>Via de Administração</u> |
|------------------------------------|---|----------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Grécia | GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Greece | Valtrex | 250 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Islândia | GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Iceland | Valtrex | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Islândia | GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Iceland | Valtrex | 250 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Irlanda | GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Ireland | Valtrex 500mg Film-coated Tablet | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Irlanda | GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Ireland | Valtrex 250mg Film-coated Tablet | 250 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Itália | GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italy | Zelitrex | 1000 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Itália | Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italy | Talavir | 1000 mg | comprimido revestido por película | Via oral |

| <u>Estado Membro EU/EEE</u> | <u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u> | <u>Nome (inventado)</u> | <u>Dosagem</u> | <u>Forma farmacêutica</u> | <u>Via de Administração</u> |
|------------------------------------|--|------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Itália | GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italy | Zelitrex | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Itália | Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italy | Talavir | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Itália | GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italy | Zelitrex | 250 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Itália | Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italy | Talavir | 250 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Letónia | GlaxoSmithKline Latvia SIA, Bruņinieku iela 5, Riga, LV-1001 Latria | Valtrex 500 mg film-coated tablets | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Lituânia | The Wellcome Foundation Ltd, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, United Kingdom | Valtrex | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Luxemburgo | GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgium | Zelitrex | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |

| <u>Estado Membro EU/EEE</u> | <u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u> | <u>Nome (inventado)</u> | <u>Dosagem</u> | <u>Forma farmacêutica</u> | <u>Via de Administração</u> |
|------------------------------------|--|--------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Luxemburgo | GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgium | Zelitrex | 250 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Malta | The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 ONN, United Kingdom | Valtrex | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Holanda | GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Netherlands | Zelitrex 500 mg | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Holanda | GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Netherlands | Zelitrex 250 mg | 250 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Noruega | GlaxoSmithKline AS Forskningsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norway | Valtrex | 1000 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Noruega | GlaxoSmithKline AS Forskningsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norway | Valtrex | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Noruega | GlaxoSmithKline AS Forskningsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norway | Valtrex | 250 mg | comprimido revestido por película | Via oral |

| <u>Estado Membro EU/EEE</u> | <u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u> | <u>Nome (inventado)</u> | <u>Dosagem</u> | <u>Forma farmacêutica</u> | <u>Via de Administração</u> |
|------------------------------------|---|--------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Polónia | GlaxoSmithKline Export Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS United Kingdom | Valtrex | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Portugal | Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal | Valtrex | 1000 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Portugal | Alter, SA Estrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugal | Valavir | 1000 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Portugal | Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal | Valtrex | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Portugal | Alter, SA Estrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugal | Valavir | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |

| <u>Estado Membro EU/EEE</u> | <u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u> | <u>Nome (inventado)</u> | <u>Dosagem</u> | <u>Forma farmacêutica</u> | <u>Via de Administração</u> |
|------------------------------------|---|--------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Portugal | Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal | Valtrex | 250 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Portugal | Alter, SA Estrada Marco do Grilo Zemouto - Coia 2830 Barreiro Portugal | Valavir | 250 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Roménia | The Wellcome Foundation Limited, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, United Kingdom | Valtrex | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Eslováquia | GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o., Galvaniho 7/A, 82104 Bratislava Slovak Republic | Valtrex | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Eslovénia | GSK do.o., Ljubljana Knezov štraton 90 1001 Ljubljana Slovenija | Valtrex | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Espanha | GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spain | Valtrex | 1000mg | comprimido revestido por película | Via oral |

| <u>Estado Membro EU/EEE</u> | <u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u> | <u>Nome (inventado)</u> | <u>Dosagem</u> | <u>Forma farmacêutica</u> | <u>Via de Administração</u> |
|------------------------------------|---|--------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Espanha | GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spain | Virval | 1000 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Espanha | Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spain | Valaciclovir Allen | 1000 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Espanha | Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spain | Valherpes | 1000 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Espanha | GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spain | Valtrex | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Espanha | GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spain | Virval | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Espanha | Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spain | Valaciclovir Allen | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Espanha | Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spain | Valherpes | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |

| <u>Estado Membro EU/EEE</u> | <u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u> | <u>Nome (inventado)</u> | <u>Dosagem</u> | <u>Forma farmacêutica</u> | <u>Via de Administração</u> |
|------------------------------------|---|--------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Suécia | GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Sweden | Valtrex | 1 g | comprimido revestido por película | Via oral |
| Suécia | GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Sweden | Valtrex | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Suécia | GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Sweden | Valtrex | 250 mg | comprimido revestido por película | Via oral |
| Reino Unido | The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, United Kingdom Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Reino Unido | Valtrex | 500 mg | comprimido revestido por película | Via oral |

| <u>Estado Membro EU/EEE</u> | <u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u> | <u>Nome (inventado)</u> | <u>Dosagem</u> | <u>Forma farmacêutica</u> | <u>Via de Administração</u> |
|-----------------------------|---|-------------------------|----------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| Reino Unido | The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, United Kingdom Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Reino Unido | Valtrex | 250 mg | comprimido revestido por película | Via oral |

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO VALTRES E NOMES ASSOCIADOS (VER ANEXO I)

O Valtrex é um comprimido oral que contém valaciclovir (VACV), o pró-fármaco esterificado do composto anti-herpético aciclovir (ACV).

O aciclovir é um inibidor potente e selectivo de uma série de vírus do herpes, incluindo os vírus patogénicos humanos herpes simplex (VHS), varicella zoster (VVZ) e citomegalovírus (CMV). O aciclovir inibe a ADN polimerase do vírus do herpes. O valaciclovir é rápida e quase totalmente convertido em aciclovir e L-valina através do metabolismo intestinal e hepático de primeira passagem. O valaciclovir proporciona uma elevada biodisponibilidade do aciclovir, o que permite uma administração menos frequente.

O Valtrex (e nomes associados) foi incluído na lista de medicamentos para harmonização dos Resumos das Características do Medicamento (RCM), estabelecida pelo CMD(h) de acordo com o n.º 2 do artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada. Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros relativas à autorização dos medicamentos (e dos nomes associados) acima mencionados, a Comissão Europeia notificou a ocorrência de um procedimento oficial de consulta nos termos do n.º 2 do artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE, como forma de resolver as divergências entre os RCM autorizados a nível nacional e assim harmonizar os RCM em toda a UE. Em 20 de Novembro de 2008, o CHMP adoptou uma Lista de Perguntas e três outras Listas de questões pendentes.

A GlaxoSmithKline acordou com a Agência Europeia de Medicamentos harmonizar os dados relativos à qualidade do CMC (Módulo 3) durante esta consulta nos termos do artigo 30.º. As áreas de divergência referem-se principalmente às secções 4.1, 4.2, 4.3 e 4.6 do RCM.

Secção 4.1 Indicações terapêuticas

O CHMP discutiu o texto para as seguintes indicações, tendo em conta as propostas do Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM), os actuais RCM nacionais e os conhecimentos científicos:

- 1- Infecções pelo vírus varicella zoster (VVZ) – herpes zoster
- 2- Infecções pelo vírus herpes simplex (VHS)
- 3- Infecções pelo citomegalovírus (CMV)

Indicação 1 Infecções pelo vírus varicella zoster (VVZ) – herpes zoster

Foi acordada a seguinte indicação:

“O Valtrex está indicado para o tratamento do herpes zoster (zona) e zoster oftálmico em adultos imunocompetentes.

O Valtrex está indicado para o tratamento do herpes zoster em doentes adultos com imunossupressão ligeira ou moderada.”

O CHMP aprovou a proposta do Titular da AIM no sentido de eliminar “*O Valtrex acelera a resolução da dor....e nevralgia pós-herpética*” e a informação foi movida para a secção 5.1.

Relativamente à prevenção de complicações oculares, presente nos RCM de alguns EM, o CHMP constatou que se trata de um benefício secundário do tratamento da infecção pelo VVZ e, por conseguinte, esta parte da indicação estava abrangida por uma afirmação incluída na secção 5.1.

Indicação 2 Infecções pelo vírus herpes simplex (VHS)

Quanto ao herpes simplex, existiam diferenças entre os Estados-Membros relativamente ao local da infecção e recomendações a nível de tratamento, supressão ou prevenção.

Tratamento do VHS

Para comprovar a segurança e eficácia do valaciclovir no tratamento do VHS, o Titular da AIM avaliou o medicamento num programa de desenvolvimento clínico de seis estudos centrados na infecção de herpes genital (VHS-2).

Estes estudos mostraram que o valaciclovir foi superior ao placebo e/ou tão eficaz quanto o aciclovir na redução da duração do episódio, libertação viral e tempo de cicatrização da lesão.

Supressão do VHS para redução de surtos (episódios recorrentes do herpes simplex genital)

Para demonstrar a eficácia na supressão das recorrências de herpes genital, o Titular da AIM apresentou dois estudos (123-026 e 123-037). O valaciclovir foi significativamente mais eficaz do que o placebo no retardamento do tempo até à primeira recorrência de herpes genital (Patel, 1997; Reitano, 1998). Uma meta-análise recente (Lebrun-Vignes, 2007) forneceu dados de apoio adicionais desta indicação.

Supressão do herpes genital para redução do risco de transmissão

O Titular da AIM apresentou o Estudo HS2AB3009 para demonstrar a eficácia da terapêutica supressora com valaciclovir (500 mg uma vez por dia).

O CHMP concluiu que a indicação de profilaxia da transmissão do herpes genital com VACV não pode ser encarada como uma indicação em si, mas antes como estando associada ao tratamento inicial e recorrente do herpes genital. Esta informação foi incluída na secção 4.4 do RCM.

Tratamento e supressão de infecções oculares relacionadas com o VHS

O Titular da AIM apresentou diversos estudos para avaliar a eficácia do aciclovir oral para a queratite por VHS após queratoplastia penetrante (Barney, 1994; van Rooij, 1995, 2003).

As dosagens aprovadas basearam-se em estimativas comparativas da exposição sistémica ao aciclovir (Weller, 2000). Os resultados do estudo de Weller vieram mostrar que o valaciclovir é comparável ao aciclovir na prevenção da queratite herpética durante o seguimento a longo prazo após a cirurgia.

O CHMP considerou que só foram apresentados estudos de dimensão limitada e qualidade desconhecida. Além disso, a segurança das concentrações intra-oculares potencialmente mais altas do aciclovir após o uso do valaciclovir em olhos infectados não foi abordada satisfatoriamente. O CHMP concluiu que o único uso ocular que deve ser tido em conta é o *tratamento do zoster oftálmico*.

O CHMP acordou em incluir uma referência ao VHS ocular na secção 5.1. “*O Valtrex reduz o risco de complicações oculares do zoster oftálmico*”.

Infecções do herpes labial (VHS-1)

Para apoiar esta indicação proposta, o Titular da AIM apresentou dois estudos aleatorizados e controlados por placebo (HS230027 e HS0028) [Spruance, 2003] que avaliam a eficácia e segurança de um regime posológico do VACV, 2000 mg duas vezes por dia durante 1 dia, em comparação com placebo. Com base nos resultados destes dois estudos, o fórum *International Herpes Management* (IHMF) [Gilbert, 2007] recomenda uma terapêutica de curta duração e dose alta para o tratamento do herpes labial, como alternativa a outros regimes aprovados.

O Titular da AIM forneceu diversos documentos-chave que descrevem o Estudo HS230027 e o Estudo HS230028, e a análise de dados que fundamenta a terapêutica de acção curta e dose alta em adolescentes e adultos imunocompetentes. Estes incluem também uma Apresentação Clínica que descreve a segurança e eficácia dos ensaios de eficácia essenciais. O CHMP acordou que, para o

herpes labial, valaciclovir 2000 mg duas vezes por dia durante um dia é um tratamento eficaz em adultos e adolescentes.

O CHMP considerou que o herpes labial estava abrangido pela indicação “*Tratamento e supressão das infecções da pele e membranas mucosas pelo VHS*” e concluiu que não deve ser especificado na secção 4.1 do RCM, ainda que a dosagem de curta duração seja mencionada na Secção 4.2.

O CHMP concordou com a remoção de várias afirmações mais específicas sobre indicações (ou seja, herpes labial, infecções oculares por VHS, redução da transmissão).

Várias indicações não foram aprovadas em todos os Estados-Membros, sobretudo no caso dos doentes *imunocomprometidos*.

A segurança e eficácia do valaciclovir para o tratamento do VHS em doentes imunocomprometidos foi avaliada no Estudo 123-008, embora sejam limitados os dados disponíveis para demonstrar a eficácia e a dosagem ideal do VACV no tratamento do VHS em doentes imunocomprometidos.

Supressão do VHS em doentes infectados pelo VIH

Os estudos 123-007 e HS230018 foram realizados para avaliar a segurança e eficácia do valaciclovir na supressão de episódios recorrentes de VHS ano-genital em indivíduos infectados pelo VIH (Conant, 2002).

O CHMP aprovou o seguinte texto para o tratamento do vírus herpes simplex:

“O Valtrex está indicado

- *para o tratamento e supressão de infecções da pele e membranas mucosas pelo VHS, incluindo*
 - *tratamento do primeiro episódio do herpes genital em adultos e adolescentes imunocompetentes e em adultos imunocomprometidos*
 - *tratamento de recorrências do 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*
- *Tratamento e supressão de infecções oculares recorrentes pelo VHS*

Indicação 3 Infecções pelo citomegalovírus (CMV)

A profilaxia do citomegalovírus não foi aprovada em alguns Estados-Membros.

O citomegalovírus é uma das principais causas de defeitos à nascença associados a vírus, incluindo atraso mental e surdez, e pode causar doenças graves e fatais em indivíduos imunocomprometidos, sobretudo doentes sujeitos a transplante de medula óssea (TMO), receptores de transplante de órgão sólido e doentes imunossuprimidos, como os indivíduos com VIH.

O Titular da AIM realizou dois estudos para determinar a segurança e eficácia do VACV em comparação com o ACV ou placebo na profilaxia da infecção e doença pelo CMV, no transplante de órgão sólido.

O primeiro foi um ensaio essencial (Estudo 123-012) em doentes de transplante renal e o segundo foi um ensaio mais pequeno (Estudo 123-031) em receptores adultos de transplante cardíaco.

No estudo 123-012, os resultados indicam que a profilaxia com o VACV oral em transplantados renais reduziu a incidência ou retardou o início da doença por CMV em receptores seropositivos e seronegativos. Os resultados do Estudo 123-031 revelaram uma diferença significativa a nível do

tempo até ao desenvolvimento da antigenemia por CMV e atrasos semelhantes de rejeição aguda, bem como menos infecções oportunistas ou outras infecções herpéticas, a favor do VACV.

O Titular da AIM apresentou dois estudos para fundamentar a utilização segura do VACV (Estudo 123-016 e Estudo 123-039). O perfil de segurança do tratamento IV profilático com ganciclovir e o tratamento oral com VACV foram comparáveis e foram ambos semelhantes ao do grupo placebo. Os eventos adversos (EA) notificados foram eventos já indicados, não tendo sido possível identificar sinais de segurança novos e significativos.

O Titular da AIM indicou que o valaciclovir proporcionou uma eficácia comprovada no que respeita à profilaxia da infecção e doença pelo CMV e influenciou positivamente outros resultados, como a rejeição do enxerto e as infecções oportunistas.

O CHMP constatou que estes achados apoiariam um efeito adicional do VACV e, ainda que este não possa ser incluído como uma indicação primária para o tratamento, pode ser registado na secção 5.1.

O CHMP também pediu ao Titular da AIM que garantisse que o perfil de benefício/risco do valaciclovir poderia ser considerado semelhante ao do valganciclovir, actualmente amplamente utilizado na prática clínica.

Para demonstrar a segurança e eficácia do valaciclovir para a profilaxia da doença pelo CMV em transplantados, o Titular da AIM apresentou quatro ensaios clínicos aleatorizados e controlados: Lowance, 1999; Egan, 2002; Ljungman, 2002; Winston, 2003.

O estudo Lowance demonstrou que o tratamento profilático com o valaciclovir é uma forma segura e eficaz de prevenir a doença pelo CMV após transplante renal.

Os resultados do estudo Egan vieram mostrar que o valaciclovir de dose alta atrasou significativamente a incidência de antigenemia por CMV e teve efeitos positivos a nível do tempo até às infecções, sintomas e doença pelo CMV, em comparação com o aciclovir oral de dose baixa.

O estudo Ljungman demonstrou que o valaciclovir foi significativamente mais eficaz do que o aciclovir oral na redução da incidência da infecção pelo CMV ($P < 0,0001$), sendo que a segurança do valaciclovir oral foi semelhante à do aciclovir oral de dose alta.

Os autores do estudo Winston concluíram que o valaciclovir oral pode constituir uma alternativa eficaz ao ganciclovir IV para a profilaxia da doença pelo CMV após transplante de medula óssea.

Depois de analisar os resultados dos ensaios acima referidos, o CHMP aprovou a utilização do valaciclovir para a profilaxia da infecção pelo CMV. Contudo, a utilização do valaciclovir na profilaxia do transplante deve ser restringida ao transplante de órgão sólido.

O CHMP aprovou o seguinte texto:

“O Valtrex está indicado para a profilaxia da infecção e doença pelo CMV após transplante de órgão sólido em adultos e adolescentes”

Secção 4.2 Posologia e modo de administração

Existiam diferenças a nível da Secção 4.2 entre os Estados-Membros. Alguns Estados-Membros têm recomendações de uma dose mais alta do que outros Estados-Membros relativamente a situações específicas.

Herpes labial

O Titular da AIM obteve autorização em alguns Estados-Membros para a utilização do valaciclovir numa dose mais alta e duração mais curta (2 g duas vezes por dia, durante um dia) para o tratamento do herpes labial (Recomendação de prática clínica do fórum *International Herpes management* (IHMF) [Gilbert, 2007]).

O CHMP considerou que o herpes labial não deve constituir uma indicação de tratamento específica, embora a dosagem para o herpes labial possa ser mencionada nesta secção. Os relatórios de estudo incluídos mostraram que não foi detectado qualquer benefício clínico adicional com o tratamento de 2 dias vs. tratamento de 1 dia (Spruance, 2003). Contudo, o regime de 1 dia com o valaciclovir proporciona aos doentes uma cómoda alternativa de dosagem, quando comparado com as terapêuticas tópicas disponíveis e os regimes de aciclovir e valaciclovir de duração mais longa.

O CHMP aprovou o seguinte texto: “*Para o herpes labial, valaciclovir 2000 mg duas vezes por dia durante um dia é um tratamento eficaz em adultos e adolescentes. A segunda dose deve ser tomada cerca de 12 h (não menos de 6 h) após a primeira dose.*”

Insuficiência renal

Alguns Estados-Membros reviram as recomendações de dose para os doentes com *insuficiência renal*, relativamente ao tratamento do herpes zoster, com base em sinais de segurança.

O CHMP propôs uma redução das doses na insuficiência renal, mas o Titular da AIM considerou que as afirmações de precaução sobre a utilização nos idosos e doentes com insuficiência renal, a manutenção de uma hidratação adequada e a adesão às reduções de dosagem recomendadas para doentes com insuficiência renal eram adequadas e apropriadas.

O Titular da AIM também indicou que os estudos essenciais do valaciclovir para o tratamento das infecções pelo VHS e VVZ e para a supressão das recorrências do VHS tinham critérios de participação que excluía a maior parte dos doentes com insuficiência renal significativa. Os critérios variaram entre estudos, mas excluía indivíduos com creatinina sérica superior ao limite superior do normal ($Scr > ULN$), $Scr > 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\sim 133 \text{ uM}$), ou com depuração da creatinina inferior a 35 ml/min . Por conseguinte, os dados não foram suficientes para análises de eficácia e segurança por subgrupo.

O Titular da AIM não tinha dados que indicassem que os doentes com insuficiência renal apresentavam uma relação FC/FD alterada, em comparação com os doentes com função renal normal, que fizesse com que necessitassem de uma exposição mais alta ao aciclovir, para um efeito de tratamento comparável.

Assim, não foi possível comparar a eficácia de doses diferentes do valaciclovir em doentes com graus semelhantes de função renal.

O CHMP concluiu não existirem dados que sugiram que os doentes com insuficiência renal necessitam de uma exposição mais alta para o tratamento fazer efeito. Neste caso, o CHMP recomendou um *cut-off* a 10 ml/min (o que resulta numa exposição estimada de $39\text{-}63$ a $<10 \text{ ml/min}$ e de $43\text{-}77$ a $CLCr 10\text{-}30 \text{ ml/min}$).

O CHMP concordou com uma dosagem reduzida na insuficiência renal.

O CHMP solicitou ao Titular da AIM uma discussão adicional sobre o ajuste de dose proposto para a *insuficiência renal*, relativamente ao tratamento de um dia do herpes labial. A dose sofre já uma redução de 50 % com $CLCr 30\text{-}49 \text{ ml/min}$, ao passo que, nas infecções de varicella zoster, que têm uma dose normal situada aproximadamente no mesmo intervalo que a dose proposta para o herpes labial, a dose sofre uma redução de 33 % com $CLCr 30\text{-}49 \text{ ml/min}$.

O Titular da AIM forneceu a justificação para o ajuste de dose no tratamento do herpes labial nos indivíduos com insuficiência renal. Foram descritos dois estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, sobre a segurança e eficácia para fundamentar a utilização do valaciclovir no tratamento do herpes labial. As estimativas de depuração da creatinina foram semelhantes entre tratamentos e entre os dois estudos.

A selecção da dosagem para o tratamento do herpes labial baseou-se na administração do valaciclovir de alta dose durante o pródromo, visando que as concentrações plasmáticas excedessem o IC99 *in vitro*, com base na hipótese de que o efeito antiviral ideal seria obtido a partir de uma exposição sistémica alta, durante o período de tempo em que a replicação viral se sobrepõe temporariamente à

resposta imunitária do hospedeiro. Em conformidade, a avaliação de regimes posológicos do valaciclovir para doentes com insuficiência renal teve como pressuposto primário que as *concentrações de pico do aciclovir* ($C_{m\acute{a}x}$) seriam semelhantes às obtidas com a administração de 2000 mg bid, durante um dia, em indivíduos com CLcr de 50 a 120 ml/min. Foram também tidas em conta as estimativas para a área total sob a curva concentração do aciclovir-tempo (AUC).

As estimativas referentes às relações entre a farmacocinética do aciclovir e a função renal foram obtidas em indivíduos que participaram nos Estudos P66-01, P66-02, P66-09 e P66-10 e que receberam doses de valaciclovir de 1000 mg.

A biodisponibilidade do aciclovir a partir do valaciclovir diminui ligeiramente com o aumento da dose. Assim, além da farmacocinética alterada do aciclovir na insuficiência renal, este factor também tem de ser tomado em conta no âmbito do desenvolvimento de ajustes de dose baseados na $C_{m\acute{a}x}$ e/ou AUC.

Com base nos resultados do estudo P66-09, as estimativas da biodisponibilidade relativa do aciclovir a partir de níveis de dose diferentes do valaciclovir foram consideradas independentes da função renal.

Para os regimes posológicos propostos de valaciclovir, as AUC totais previstas do aciclovir em indivíduos com insuficiência renal grave são superiores às previstas nos indivíduos com insuficiência renal menos grave. Contudo, as principais preocupações de segurança com o aciclovir dizem sobretudo respeito aos efeitos agudos reversíveis a nível da função renal, devido ao potencial para cristalização nos túbulos renais. Ainda que rara, pensa-se que esta esteja associada a concentrações de pico elevadas e não à AUC. Além disso, os resultados do modelo escolhidos para previsões da $C_{m\acute{a}x}$ e AUC foram conservadores devido ao fornecimento de estimativas mais altas para indivíduos com insuficiência renal grave. Dado que, neste grupo, as concentrações de pico previstas parecem estar próximas da extremidade inferior do intervalo dos indivíduos com $CLcr \geq 50$ ml/min e que só será administrada uma única dose, considera-se que é fornecida uma garantia relativamente à adequação dos regimes propostos. Prevê-se que a variabilidade farmacocinética (% CV) a nível da $C_{m\acute{a}x}$ e AUC sejam semelhantes com doses e graus de insuficiência renal diferentes.

O CHMP considerou que as reduções de dose sugeridas para a insuficiência renal, no que respeita ao tratamento do herpes labial, são ligeiramente diferentes das aplicadas a outras indicações, dado que a dose já se encontra dividida a meio com $CLcr$ 30-49 ml/min, apesar de se tratar de uma dose relativamente baixa. Nas outras indicações em que a dose normal se situa no intervalo mais baixo, as reduções da dose em caso de insuficiência renal só são feitas quando a $CLcr$ se torna inferior a 30 ml/min, dado que nestes níveis de exposição, o aumento previsto da exposição a $CLcr$ 30-49 ml/min não é considerado um risco de segurança significativo.

O CHMP solicitou a justificação para as doses propostas para o herpes labial, devido à preocupação de que uma redução da dose já com $CLcr$ 49 ml/min pudesse levar a uma sub-exposição. Contudo, os dados modelizados que foram apresentados indicavam que a $C_{m\acute{a}x}$ (sugerida como sendo importante para o tratamento a curto prazo do herpes labial) e a AUC continuariam a ser suficientes no grupo com $CLcr$ 30-49 ml/min. É necessário não esquecer que a modelação se baseia em algumas relações não muito fortes como, por exemplo, $C_{m\acute{a}x}$ em função da depuração da creatinina. Não obstante, dada a indicação relativamente benigna, uma abordagem conservadora poderá ser apropriada para reduzir o potencial risco de segurança.

Imunocomprometidos

O Titular da AIM declarou que, comparativamente com indivíduos imunocompetentes, são geralmente recomendadas doses mais altas de valaciclovir para administração a indivíduos imunocomprometidos, relativamente a uma indicação comum.

Conforme pedido pelo CHMP, o Titular da AIM reconsiderou a utilização do valaciclovir para o tratamento do zoster em doentes imunocomprometidos e reviu as normas orientadoras de tratamento. As normas orientadoras francesas recomendam valaciclovir 1000 mg 3 vezes por dia (TID), com seguimento cuidadoso [Yeni, 2008]. A IDSA (*Infectious disease society of America*) recomenda valaciclovir 1000 mg TID [Dworkin, 2007] e a *European Conference on Infections in Leukemia* recomenda a mesma dosagem de valaciclovir durante pelo menos 7 dias [Styczynski, 2009].

O CDC defende a implementação imediata de terapêutica antivírica em todos os doentes imunossuprimidos com herpes zoster, no espaço de 1 semana após o início do exantema ou em qualquer altura, antes da formação completa de crosta nas lesões. Valaciclovir oral 1000 mg TID durante 7 a 10 dias é uma opção de tratamento recomendada para o herpes zoster dermatomal agudo localizado nos doentes infectados pelo VIH. Se as lesões cutâneas forem extensas ou se se suspeitar de envolvimento visceral, deve iniciar-se o tratamento com aciclovir IV, que deve continuar até a melhoria clínica se tornar visível [Balfour, 1983]. É aceitável mudar de aciclovir IV para a terapêutica antivírica oral (para completar um regime de tratamento de 10 a 14 dias) quando cessa a formação de novas lesões cutâneas e os sinais e sintomas da infecção visceral pelo VVZ estão a melhorar [CDC, 2009].

O CHMP aprovou o texto e considerou aceitável a posologia 1000 mg três vezes por dia.

Secção 4.3 Contra-indicações

Alguns Estados-Membros têm uma contra-indicação adicional para a gravidez e o aleitamento. Alguns Estados-Membros têm uma contra-indicação adicional para vírus resistentes ao aciclovir.

O Titular da AIM manteve uma declaração de precaução adequada na Secção 4.6 Gravidez e aleitamento, no RCM harmonizado da UE. O Titular da AIM considerava que a utilização do valaciclovir na gravidez não deveria ser contra-indicada.

O CHMP aprovou a proposta do Titular da AIM. Considerou que estava em conformidade com as normas orientadoras actualmente aplicáveis e que reflectia com precisão os dados disponíveis.

O CHMP aprovou a proposta do Titular da AIM no sentido de não incluir a resistência viral na Secção 4.3. A resistência viral é diferente de uma patologia devido à qual, por motivos de segurança, o fármaco não deve ser administrado. Deve ser feita uma distinção entre riscos de segurança e a redução da eficácia.

O CHMP aprovou também contra-indicações relativas à hipersensibilidade ao ACV, VACV ou formulações do VACV.

Secção 4.6 Gravidez

O nível de informação difere entre os Estados-Membros. São apresentados tipos de dados semelhantes, mas o nível de pormenores factuais varia substancialmente. Também existem diferenças a nível das recomendações de utilização.

A avaliação do perfil de benefício-risco relativamente à utilização do valaciclovir em indicações específicas e em cada mulher grávida ou a amamentar, caso a caso, é da responsabilidade do médico assistente.

O CHMP aprovou a proposta do Titular da AIM de indicar nesta secção que o valaciclovir só deve ser utilizado na gravidez se os benefícios potenciais do tratamento forem superiores aos riscos potenciais.

Conforme foi solicitado, o Titular da AIM procedeu a uma revisão das informações disponíveis desde o encerramento do Registo de Gravidezes. Além disso, o Titular da AIM avaliou relatos de gravidez e resultados de gravidez disponíveis na Base de Dados da Segurança Clínica Mundial (*Worldwide Clinical Safety Database*) do Titular da AIM. É difícil quantificar a extensão da exposição nesta população. A análise da literatura publicada não revelou novas preocupações de segurança significativas para os bebés ou para as mães. Uma percentagem significativa das anomalias congénitas descritas nos artigos foi consistente com os efeitos adversos fetais da infecção intra-uterina pelo CMV.

O CHMP considerou a nova proposta aceitável. Contudo, foi recomendada a introdução de alterações menores no texto, dado que a experiência acumulada relativa ao tratamento com valaciclovir e aciclovir durante a gravidez foi quantificada (caracterizada como limitada ou moderada, respectivamente), sendo que os valores históricos correspondentes derivados do relatório final do estudo do Registo de Gravidezes foram inseridos para ilustrar os dados disponíveis.

Secção 4.8 Efeitos indesejáveis

O CHMP pediu ao Titular da AIM que fundamentasse todas as frequências propostas e que submetesse, com dados de apoio adequados, uma secção 4.8 revista, em conformidade com a norma orientadora relativa ao RCM.

Foi pedido ao Titular da AIM que tivesse em conta os eventos adversos, independentemente da significância estatística.

O Titular da AIM reviu a secção 4.8 em conformidade. No caso dos EA identificados a partir de notificações espontâneas, a frequência será referida como “desconhecido”, conforme solicitado. Relativamente aos EA identificados em ensaios clínicos, foi atribuída uma categoria de frequência com base na frequência global observada em ensaios clínicos.

De acordo com o solicitado, o Titular da AIM incluiu uma afirmação introdutória na Secção 4.8 destinada a esclarecer a dimensão da amostra/exposição a partir de ensaios clínicos. A dimensão da amostra da base de dados de ensaios clínicos baseia-se em dados agregados derivados de estudos essenciais do valaciclovir para 4 indicações diferentes. Estes estudos foram seleccionados como os mais representativos do perfil de segurança do medicamento para a população em geral exposta ao valaciclovir e abrangem cerca de 5855 indivíduos. Os 5855 indivíduos são incluídos da seguinte forma: tratamento do herpes zoster (n=967); tratamento do herpes genital (n=1160 com dose alta e n=1203 com dose baixa); supressão do herpes genital (n=1009 com dose alta e n=269 com dose baixa); tratamento do herpes labial (n=609 com dose alta e n=638 com dose baixa).

Conforme solicitado, o Titular da AIM recalculou as categorias de frequência das reacções adversas (RA) no caso das reacções identificadas a partir dos dados pós-comercialização, de forma a ter em conta as normas orientadoras revistas relativas ao RCM.

O Titular da AIM esclareceu que a base de dados de ensaios clínicos, constituída pelos dados agregados dos ensaios clínicos para quatro indicações, conforme descrito acima, foi utilizada para recalcular as frequências das RA identificadas no enquadramento pós-comercialização. A selecção dos estudos incluídos nesta base de dados de ensaios clínicos reflecte o perfil de segurança do medicamento para a população em geral exposta ao valaciclovir.

O Titular da AIM apresentou, numa tabela das respostas documentadas, as frequências recalculadas das RA, relativamente às RA identificadas a partir da experiência de pós-comercialização e das análises de apoio. Nas situações em que existiam incidências diferentes entre os estudos, optou-se pela abordagem mais conservadora, ou seja, a categoria de frequência baseou-se na incidência mais alta.

O CHMP pediu ao Titular da AIM que fornecesse uma estimativa da frequência da resistência nos doentes imunocompetentes e imunocomprometidos nos diferentes ensaios clínicos, para colocar em perspectiva relativamente aos dados pós-comercialização.

A prevalência do VHS resistente ao aciclovir permaneceu baixa e estável, apesar do aumento da utilização clínica de agentes antivíricos contra os vírus do herpes durante praticamente três décadas. Uma combinação única de factores relacionados com o vírus, o hospedeiro e o fármaco explica por que é que não emergiu resistência na população em geral e também por que razão é improvável que a utilização do valaciclovir aumente a prevalência do VHS resistente ao aciclovir.

Conforme determinado pelo ensaio de redução de placas, constatou-se que a resistência do VHS ao aciclovir, o metabolito activo do valaciclovir, é inferior a 1 % nos indivíduos imunocompetentes e cerca de 5 a 6 % nos indivíduos imunocomprometidos. Estes dados demonstram que o potencial de desenvolvimento de resistência não prejudicou o perfil de benefício/risco estabelecido do valaciclovir.

A incidência da resistência ao aciclovir é estável, não mudou nas quase três décadas em que o aciclovir tem estado disponível e não é diferente entre os doentes tratados e os indivíduos não tratados.

O CHMP concluiu que o Titular da AIM forneceu uma justificação exaustiva da frequência da resistência nos indivíduos imunocompetentes e imunocomprometidos nos ensaios clínicos.

A conclusão resume que a prevalência do VHS resistente ao aciclovir não mudou significativamente durante as três últimas décadas. A resistência ao VHS nos indivíduos imunocompetentes é baixa, inferior a 1 %, e corresponde a cerca de 5-6 % nos indivíduos imunossuprimidos, o que também é considerado um valor reduzido. Estas observações fundamentam a segurança do tratamento do VHS em ambos os grupos, ainda que a possibilidade de aumento da resistência deva ser continuamente observada.

Secção 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

O CHMP concordou em inserir nesta secção uma referência ao valaciclovir para reduzir o risco de transmissão do herpes genital em adultos imunocompetentes, quando tomado como terapêutica supressora e combinado com práticas sexuais mais seguras.

O êxito da quimioterapia ou transplante é muitas vezes comprometido pela infecção durante o período da imunossupressão, após o tratamento ou a reactivação por cirurgia de vírus latentes é particularmente comum (Bustamante, 1991; Houglund, 2001).

O CHMP registou que os estudos que fundamentam a utilização segura e eficaz do valaciclovir foram realizados apenas em doentes com VIH e, na sua maioria, em doentes sem depleção grave de CD4. Contudo, o valaciclovir demonstrou ser eficaz no tratamento do herpes labial, mucosite causada por quimioterapia ou radioterapia, reactivação do VHS por ressurgimento facial e herpes gladiatorum.

Outras secções do RCM

O CHMP pediu ao Titular da AIM que avaliasse todas as outras secções dos RCM aprovados a nível nacional na UE e sugeriu alterações apropriadas no texto onde existiam divergências.

O Titular da AIM apresentou uma proposta para a harmonização dos RCM do valaciclovir, tendo em conta todas as apresentações farmacêuticas e todas as dosagens actualmente aprovadas em pelo menos um EM europeu. Foi submetida documentação específica tendo em consideração os dados actualizados.

O CHMP considerou satisfatórias as respostas e a justificação apresentadas pelo Titular da AIM.

Conforme foi pedido pelo Titular da AIM, o Módulo de Qualidade foi igualmente harmonizado.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO

Considerando que

- o âmbito da consulta foi a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da rotulagem e do folheto informativo,

- o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Valtrex e nomes associados (ver Anexo I).

ANEXO III

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO
INFORMATIVO**

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Valtrex e nomes associados (ver Anexo I) 250 mg comprimidos revestidos por película
Valtrex e nomes associados (ver Anexo I) 500 mg comprimidos revestidos por película
Valtrex e nomes associados (ver Anexo I) 1000 mg comprimidos revestidos por película

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

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 a azul 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 a azul numa face com “GX CF2”

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Infecções pelo Virus Varicela-Zoster (VVZ) – herpes zoster

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

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

Infecções pelo Virus Herpes simplex (VHS)

Valtrex está indicado

- para o tratamento e supressão de infecções 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

- Tratamento e supressão de infecções oculares recorrentes por VHS (ver secções 4.4)

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

Infecções por Citomegalovírus (CMV)

Valtrex está indicado na profilaxia da infecção 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

Infecções por Virus Varicela-Zoster (VVZ) – herpes zoster e zoster oftálmico

Os doentes devem ser aconselhados a iniciar o tratamento tão breve quanto possível após diagnóstico de infecção 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 infecções por Virus 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 severos, 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 prodromico 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 infecção 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 severos, 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 infecções por Virus 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 infecções 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

Crianças

A eficácia de Valtrex em crianças com menos de 12 anos de idade não foi avaliada.

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 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 |
|--|--|---|
| Infecções por Virus Varicela-Zoster (VVZ) | | |
| <i>Tratamento do herpes zoster (zona) em adultos imunocompetentes e imunocomprometidos</i> | ≥ 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 |
| Infecções por Virus Herpes Simplex (VHS) | | |
| <i>Tratamento de infecções por VHS</i> | | |
| - adultos e adolescents 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 |
| <i>Tratamento de herpes labial em adultos e adolescents imunocompetentes (regime alternativo de 1 dia)</i> | ≥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 |
| <i>Supressão de infecções por VHS</i> | | |
| - adultos e adolescents 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 |
| Infecções por Citomegalovirus (CMV) | | |
| <i>Profilaxia de CMV em adultos e adolescentes receptores de transplantes de órgãos sólidos</i> | ≥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 |

^aPara doentes em hemodiálise intermitente, a dose deve ser dada após as sessões de diálise, no próprio dia.

^bPara a supressão de VHS em doentes imunocompetentes com historial de ≥10 recorrências/ano, podem ser obtidos melhores resultados com 250mg duas vezes por dia.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade a valaciclovir ou a aciclovir, ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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 de fígado

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de doses mais elevadas de valaciclovir ($\geq 4000\text{mg}/\text{dia}$) 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/receptor CMV-negativo ou utilização de terapêutica de indução de globulina anti-timocítica), indicam que o valaciclovir só deve ser usado nestes doentes quando as preocupações de segurança excluam 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 interacção

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, organoplatininas, meios de contraste iodados, metotrexato, pentamidina, foscarnet, ciclosporina e tacrolimus.

O aciclovir é eliminado na urina, principalmente sob a forma inalterada, por secreção tubular activa

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%, respectivamente, por inibição da secreção renal activa do aciclovir. A cimetidina e a probenicida 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 activa 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 activa.

Foram demonstrados aumentos na AUC plasmática de aciclovir e do metabolito inactivo do micofenolato de mofetil, um agente imunossupressor usado em doentes sujeitos a transplante, quando estes fármacos são co-administrados. Não foram observadas alterações nas concentrações máximas ou nas AUCs, aquando da co-administração 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 activo do valaciclovir - oral ou intravenoso; 111 e 1246 resultados (29 e 756 exposições durante o primeiro trimestre de gravidez, respectivamente)) 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 (Aleitamento)

O aciclovir, o principal metabolito do valaciclovir, é excretado no leite materno. Contudo, em doses terapêuticas, 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 administrado por via oral não afectou 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 efectuados 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 efectuados estudos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. O estado clínico do doente e o perfil de reacções 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 actividades a partir da farmacologia da substância activa.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções adversas (RAs) mais comumente notificadas em pelo menos uma indicação, em doentes tratados com Valtrex em ensaios clínicos, foram dor de cabeça e náusea. As RAs mais graves como púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico, insuficiência renal aguda e

perturbações neurológicas 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 são:

| | |
|------------------|--------------------------|
| Muito frequentes | ≥1 em 10, |
| Frequentes | ≥1 em 100, <1 em 10, |
| Pouco frequentes | ≥1 em 1000, <1 em 100, |
| Raros | ≥1 em 10000, <1 em 1000, |
| Muito raros | <1 em 10 000. |

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 todos os outros eventos adversos, foram utilizados os dados espontâneos de pós-comercialização como uma base para a distribuição por frequência. Não existe um denominador robusto quando se trata de notificações espontâneas. Uma categoria de frequência de reacções adversas de “Desconhecido” tem sido atribuída nestes casos.

Dados de ensaios clínicos

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: cefaleia

Doenças gastrointestinais

Frequentes: náusea

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.

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 factores 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 reacções 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: vômito, diarreia

Pouco frequentes: desconforto abdominal

Afecções 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

Doenças renais e urinárias

Pouco frequentes: cólica renal

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).

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 infecção 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.

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 vômitos. 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

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

Mecanismo de acção

O valaciclovir, fármaco antivírico, é o ester 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 actividade *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 activa de trifosfato.

A primeira fase da fosforilação requer a actividade de um enzima específico do vírus. No caso do VHS, VVZ e VEB esta enzima é a timidina quinase vírica (TK), presente apenas nas células infectadas pelo vírus. A selectividade é mantida no CMV com a fosforilação, pelo menos em parte, sendo mediada pelo gene da fosfotransferase, codificado por UL97. Esta necessidade de activação do aciclovir por um enzima específico do vírus explica em grande parte a sua selectividade.

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 infectados com o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH).

Estudos Clínicos

Infecção por Virus 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 infecções por VVZ (herpes zoster) em determinados doentes imunocomprometidos, incluindo aqueles com neoplasias de órgãos sólidos, HIV, doenças auto-imunes, linfoma, leucemia e transplantes de células estaminais.

Infecção por Virus Herpes Simplex

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

Foram realizados estudos de tratamento e supressão do herpes genital com valaciclovir em doentes co-infectados 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 infecções da pele por VHS tem sido documentada. O valaciclovir mostrou eficácia no tratamento do herpes labial, mucosite devido a quimio ou radioterapia, reactivação 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 eritema multiforme, eczema herpético e panarício herpético.

O valaciclovir demonstrou reduzir o risco de transmissão de herpes genital em adultos imunocompetentes 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 infecção 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 sub-estudo 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).

Infecção por Citomegalovirus (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, infecções oportunistas e outras infecções por vírus herpes (VHS, VVZ). Não existem estudos comparativos directos versus valganciclovir para definir uma gestão terapêutica óptima 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 C_{max} 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) |
|--|------------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|
| C _{max} | microgramas/mL | 2.20 ± 0.38 | 3.37 ± 0.95 | 5.20 ± 1.92 | 8.30 ± 1.43 |
| T _{max} | 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 | h.microgramas/mL | 5.50 ± 0.82 | 11.1 ± 1.75 | 18.9 ± 4.51 | 29.5 ± 6.36 |

C_{max} = concentração máxima; T_{max} = tempo até concentração máxima; AUC = área sob a curva concentração-tempo. Os valores de C_{max} e AUC reflectem a média±desvio padrão. Os valores de T_{max} reflectem 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 infecção por VIH não alteram significativamente a farmacocinética do valaciclovir e do aciclovir após a administração oral de valaciclovir, quando comparada à de adultos saudáveis. As concentrações máximas de aciclovir em indivíduos 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 pelos 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 detectado 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 semi-vida 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 semi-vida 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, respectivamente, 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 semi-vida do aciclovir não é afectada.

Grávidas

Um estudo sobre a farmacocinética do valaciclovir e aciclovir durante o final da gravidez indica que a gravidez não afecta 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 (C_{max}) 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 semi-vida de eliminação do aciclovir do leite materno foi similar à plasmática. Não foi detectado 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, genotoxicidade 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 efectuados no rato, observaram-se anomalias fetais e toxicidade materna, com doses subcutâneas que originaram níveis plasmáticos de 100 µg/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 (E171)

Macrogol

Polissorbato 80 (apenas nos comprimidos de 500 mg e 1000 mg)

Tinta de impressão azul FT203 contendo azul brilhante (E133) (apenas nos comprimidos de 250 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 30°C.

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, 90 ou 112 comprimidos

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Comprimidos de 1000 mg

Embalagens de 21 comprimidos

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

{Nome e Morada}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Valtrex e nomes associados (ver Anexo I) 250 mg comprimidos revestidos por película
[Ver Anexo I – a ser completado nacionalmente]
Valaciclovir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém cloridrato de valaciclovir equivalente a 250 mg de valaciclovir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película
60 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I – a ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE <, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Valtrex e nomes associados (ver Anexo I) 250 mg comprimidos revestidos por película
[Ver Anexo I – a ser completado nacionalmente]
Valaciclovir

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I – a ser completado nacionalmente]

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE <, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Valtrex e nomes associados (ver Anexo I) 500 mg comprimidos revestidos por película
[Ver Anexo I – a ser completado nacionalmente]
Valaciclovir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém cloridrato de valaciclovir equivalente a 500 mg de valaciclovir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película
10 comprimidos
30 comprimidos
42 comprimidos
90 comprimidos
112 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I – a ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE <, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Valtrex e nomes associados (ver Anexo I) 500 mg comprimidos revestidos por película
[Ver Anexo I – a ser completado nacionalmente]
Valaciclovir

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I – a ser completado nacionalmente]

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE <, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Valtrex e nomes associados (ver Anexo I) 1000 mg comprimidos revestidos por película
[Ver Anexo I – a ser completado nacionalmente]
Valaciclovir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém cloridrato de valaciclovir equivalente a 1000 mg de valaciclovir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película
21 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I – a ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE <, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Valtrex e nomes associados (ver Anexo I) 1000 mg comprimidos revestidos por película
[Ver Anexo I – a ser completado nacionalmente]
Valaciclovir

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I – a ser completado nacionalmente]

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE <, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

5. OUTRAS

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Valtrex e nomes associados (ver Anexo I) 250 mg comprimido revestido por película
Valtrex e nomes associados (ver Anexo I) 500 mg comprimido revestido por película
Valtrex e nomes associados (ver Anexo I) 1000 mg comprimido revestido por película
[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]
Valaciclovir

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico

Neste folheto:

1. O que é Valtrex e para que é utilizado
2. Antes de tomar Valtrex
3. Como tomar Valtrex
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Valtrex
6. Outras informações

1. O que é Valtrex e para que é utilizado

Valtrex pertence a um grupo de medicamentos designados de antivirais. Funciona ao matar ou impedir o crescimento de vírus como o herpes simplex (VHS), varicela zoster (VVZ) e citomegalovirus (CMV).

Valtrex pode ser utilizado para:

- tratamento de herpes zoster - zona (em adultos).
- tratamento de infeções por VHS da pele e herpes genital (em adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade). Também pode ser utilizado para ajudar a prevenir o reaparecimento destas infeções.
- tratamento de herpes labial (em adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade).
- prevenção de infeções e doenças por citomegalovirus (CMV) após o transplante de órgãos (em adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade).
- tratamento e prevenção de infeções por VHS do olho

2. Antes de tomar Valtrex

Não tome Valtrex

- Se tem alergia (hipersensibilidade) ao valaciclovir, aciclovir ou a qualquer outro componente de Valtrex (ver lista completa na Secção 6).
- Não tome Valtrex se esta situação se aplica a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Valtrex.

Tome especial cuidado com Valtrex

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Valtrex se:

- Se tem problemas renais
- Se tem problemas hepáticos

- Se tem mais de 65 anos de idade
- Se o seu sistema imunitário estiver enfraquecido

Se não tiver a certeza se as situações acima se aplicam a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Valtrex.

Previna a transmissão de herpes genital a outros

Se estiver a tomar Valtrex para tratar ou prevenir o herpes genital, ou se tiver tido herpes genital no passado, deve praticar sexo seguro, incluindo o uso de preservativos. Isto é importante para prevenir que transmita a infecção a outros. Não deve ter relações sexuais se tiver pústulas ou bolhas genitais.

Ao tomar Valtrex com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, ou tiver tomado recentemente, outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica e/ou medicamentos à base de plantas.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar outros medicamentos que afectam os rins. Estes incluem: aminoglicosídeos, organoplatinas, meios de contraste iodados, metotrexato, pentamidina, foscarnet, ciclosporina, tacrolimus, cimetidina e probenecida.

Informe sempre o seu médico ou farmacêutico sobre outros medicamentos se estiver a tomar Valtrex para o tratamento de herpes zoster (zona) ou após um transplante de órgãos.

Gravidez e Aleitamento

Valtrex não é normalmente recomendado durante a gravidez. Se estiver grávida, ou pensa que poderá estar, ou se estiver a planear ficar grávida, não tome este medicamento sem aconselhamento do seu médico. O seu médico irá decidir sobre o benefício para si contra o risco para o seu bebé de tomar Valtrex durante a gravidez ou a amamentação.

Conduzir ou operar máquinas

Valtrex pode causar efeitos secundários que afectam a sua capacidade para conduzir.

→ Não conduza ou opere máquinas a não ser que tenha a certeza que não é afectado.

3. Como tomar Valtrex

Tomar Valtrex sempre de acordo com as indicações do seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose que deve tomar vai depender do motivo que levou o seu médico a prescrever-lhe Valtrex. O seu médico irá discutir este assunto consigo.

Para o tratamento de zona

- A dose habitual é de 1000 mg (um comprimido de 1000 mg ou dois comprimidos de 500 mg), três vezes ao dia.
- Deve tomar Valtrex durante sete dias.

Para o tratamento de herpes labial

- A dose habitual é de 2000 mg (dois comprimidos de 1000 mg ou quatro comprimidos de 500 mg), duas vezes por dia.
- A segunda dose deve ser tomada 12 horas (não antes de 6 horas) depois da primeira dose.
- Deve tomar Valtrex durante apenas um dia (duas doses).

Para o tratamento de infecções por VHS da pele e herpes genital

- A dose habitual é de 500 mg (1 comprimido de 500 mg ou 2 comprimidos de 250 mg) duas vezes ao dia.

- Para o primeiro episódio de infecção deve tomar Valtrex durante 5 dias ou até 10 dias se o seu médico assim o indicar. Para infecções recorrentes a duração do tratamento é normalmente 3-5 dias.

Para prevenir o reaparecimento de infecções por VHS depois de as ter tido pela primeira vez

- A dose habitual é de 1 comprimido de 500 mg uma vez por dia.
- Algumas pessoas com recorrências frequentes podem beneficiar da toma de 1 comprimido de 250 mg duas vezes por dia.
- Deve tomar Valtrex até que o seu médico lhe diga para parar.

Para prevenir que seja infectado por CMV (*Citomegalovírus*)

- A dose habitual é de 2000 mg (2 comprimidos de 1000 mg ou 4 comprimidos de 500 mg), quatro vezes ao dia.
- Deve tomar cada dose com cerca de 6 horas de intervalo.
- Irá começar a tomar Valtrex assim que for possível após a cirurgia
- Deverá tomar Valtrex durante aproximadamente 90 dias após a cirurgia, até que o seu médico lhe diga para parar.

O seu médico poderá ajustar a dose de Valtrex se:

- Tiver mais do que 65 anos de idade
- Se tiver um sistema imunitário fraco
- Se tiver problemas renais
- ➔ Fale com o seu médico antes de tomar Valtrex se alguma das condições acima descritas se aplica a si

Ao tomar este medicamento

- Tome este medicamento por via oral.
- Engula os comprimidos inteiros com um copo de água.
- Tome Valtrex à mesma hora a cada dia.
- Tome Valtrex de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico.

Se tem mais de 65 anos ou problemas renais

É muito importante que enquanto tomar Valtrex beba água regularmente durante o dia. Isto irá ajudar a reduzir os efeitos secundários que podem afectar o rim ou o sistema nervoso. O seu médico irá acompanhá-lo de perto para detectar sinais destes efeitos secundários. Os efeitos secundários do sistema nervoso podem incluir sensação de confusão ou agitação, ou sensação pouco habitual de sono ou letargia.

Se tomar mais Valtrex do que deveria

Valtrex não é normalmente perigoso, excepto se tomar demasiado durante vários dias. Se tomar demasiados comprimidos, poderá sentir-se indisposto com náuseas, vômitos, confusão, agitação ou sonolência pouco habitual. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tomar demasiado Valtrex. Leve a embalagem do medicamento consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar Valtrex

- Se se esqueceu de tomar Valtrex, tome-o assim que se lembrar. Contudo, se já for quase altura de tomar a próxima dose, não tome a dose esquecida.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, Valtrex pode causar efeitos secundários a algumas pessoas. Os efeitos secundários abaixo podem ocorrer com a toma deste medicamento:

Problemas a que necessita estar atento:

- reacções alérgicas graves (*anafilaxia*). Estas são raras em pessoas a tomar Valtrex. Os sintomas desenvolvem-se rapidamente e incluem:
 - vermelhidão da cara, erupção cutânea com comichão
 - inchaço dos lábios, face, pescoço e garganta, provocando dificuldade em respirar (*angioedema*)
 - queda da pressão sanguínea, provocando colapso
- ➔ Se tiver uma reacção alérgica, pare de tomar Valtrex e consulte um médico imediatamente.

Muito frequentes (afectam mais de 1 em cada 10 pessoas):

- dor de cabeça

Frequentes (afectam até 1 em cada 10 pessoas)

- sentir-se enjoado
- tonturas/vertigens
- vómitos
- diarreia
- reacção cutânea após exposição à luz solar (*fotossensibilidade*)
- erupção cutânea

Pouco frequentes (afectam até 1 em cada 100 pessoas)

- sensação de confusão
- ver ou ouvir coisa que não são reais (*alucinações*)
- sentir-se muito sonolento
- tremores
- sentir-se agitado

Estes efeitos secundários do sistema nervoso ocorrem normalmente em pessoas com problemas renais, em idosos ou em doentes sujeitos a transplante de órgãos a tomar doses elevadas de 8 g ou mais de Valtrex por dia. Estes doentes normalmente recuperam quando a toma de Valtrex é interrompida ou a dose é reduzida.

Outros efeitos secundários pouco frequentes:

- dificuldade em respirar (*dispneia*)
- mal-estar do estômago
- erupção cutânea, por vezes com comichão (*urticária*)
- dores na parte inferior das costas (dor nos rins)

Efeitos secundários pouco frequentes que podem surgir em análises ao sangue:

- redução do número de glóbulos brancos (*leucopenia*)
- redução do número de *plaquetas no sangue*, que são células que ajudam o sangue a coagular (*trombocitopenia*)
- aumento de substâncias produzidas pelo fígado.

Raros (afectam até 1 em cada 1000 pessoas)

- Pouca estabilidade ao andar (desquilíbrio) e falta de coordenação (*ataxia*)
- discurso lento e e fraca articulação das palavras (*disartria*)
- crises epilépticas (convulsões)
- estado mental alterado (*encefalopatia*)
- inconsciência (*coma*)
- pensamentos confusos ou perturbadores

Estes efeitos secundários do sistema nervoso ocorrem normalmente em pessoas com problemas renais, em idosos ou em doentes sujeitos a transplante de órgãos a tomar doses elevadas de 8 g ou mais de

Valtrex por dia. Estes doentes normalmente recuperam quando a toma de Valtrex é interrompida ou a dose é reduzida.

Outros efeitos secundários raros:

- problemas renais em que se passa a produzir pouca ou nenhuma urina.

5. Como conservar Valtrex

- Manter fora do alcance e da vista das crianças.
- Não utilize Valtrex após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade (Exp.) corresponde ao último dia do mês indicado
- Conservar a temperatura inferior a 30°C.
- Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. Outras informações

Qual a composição de Valtrex

- A substância activa é valaciclovir. Cada comprimido contém 250 mg, 500 mg ou 1000 mg de valaciclovir (sob a forma de cloridrato de valaciclovir).

Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina

Crospovidona

Povidona

Estearato de magnésio

Sílica coloidal anidra

Revestimento

Hipromelose

Dióxido de titânio

Macrogol

Polissorbato 80 (apenas nos comprimidos de 500 mg e 1000 mg)

Tinta de impressão azul FT203 contendo azul brilhante (E133) (apenas nos comprimidos de 250 mg e 1000 mg)

Cera de carnaúba

Qual o aspecto de Valtrex e conteúdo da embalagem

- Os comprimidos de Valtrex estão acondicionados em blisters de PVC/Alu.
- Valtrex, comprimidos de 250mg, é fornecido em embalagens de cartão contendo 60 comprimidos revestidos por película. Os comprimidos são brancos e marcados com “GX CE7” num dos lados.
- Valtrex, comprimidos de 500 mg, é fornecido em embalagens de cartão contendo 10, 30, 42, 90 ou 112 comprimidos revestidos por película. Os comprimidos são brancos e marcados com “GX CF1” num dos lados.
- Valtrex, comprimidos de 1000 mg, é fornecido em embalagens de cartão contendo 21 comprimidos revestidos por película. Os comprimidos são brancos e marcados com “GX CF2” num dos lados.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e morada}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Este medicamento está autorizado nos Estados Membros do EEA sob os seguintes nomes:

Áustria, Bulgária, Chipre, República Checa, Estónia, Finlândia, Alemanha, Grécia, Islândia, Irlanda, Letónia, Lituânia, Malta, Noruega, Portugal, Roménia, Eslováquia, Eslovénia, Espanha, Suécia, Reino Unido: Valtrex

França, Bélgica, Dinamarca, Itália, Luxemburgo, Holanda: Zelitrex

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}

[A ser completado nacionalmente]