

Cloridrato de Valaciclovir, para o que é indicado e para o que serve?

Cloridrato de Valaciclovir é indicado para o tratamento de [herpes-zóster](#).

O tratamento com Cloridrato de Valaciclovir acelera a resolução da dor:

- Estudos mostram que esse medicamento reduz a proporção de pacientes com dor associada ao *herpes-zóster* (inclusive [neuralgia](#) aguda e dor pós-herpética) e a duração dessa dor.

Cloridrato de Valaciclovir é indicado para o tratamento de infecções de pele e mucosa causadas pelo vírus herpes simples, entre elas o [herpes genital](#) inicial e recorrente.

Cloridrato de Valaciclovir é indicado para o tratamento de herpes labial (vesículas).

Quando administrado no início dos sinais e sintomas de recorrência do herpes simples, Cloridrato de Valaciclovir pode prevenir o desenvolvimento de [lesões](#). Este medicamento é indicado para a prevenção (supressão) de infecções recorrentes por herpes simples de pele e mucosas, entre elas o herpes labial e genital.

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

Quais as contraindicações do Cloridrato de Valaciclovir?

O uso de Cloridrato de Valaciclovir é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a Cloridrato de Valaciclovir , [aciclovir](#) ou qualquer componente da fórmula.

Como usar o Cloridrato de Valaciclovir?

Uso oral.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Posologia do Cloridrato de Valaciclovir

Tratamento do *herpes-zóster*, incluindo *zóster* oftálmica

A dose de Cloridrato de Valaciclovir para adultos é de 1.000 mg 3 vezes ao dia durante 7 dias.

Tratamento da infecção por herpes simples

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

A dose de Cloridrato de Valaciclovir para adultos é de 500 mg 2 vezes ao dia.

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

Cloridrato de Valaciclovir pode prevenir o desenvolvimento de lesões quando administrado no início dos sinais e sintomas da recorrência de VHS.

Alternativamente, para herpes labial (vesícula), Cloridrato de Valaciclovir 2 g (4 comprimidos) 2 vezes ao dia (12/12 horas) por um dia de tratamento é efetivo. A segunda dose deve ser tomada 12 horas (não antes de 6 horas) após a primeira dose. Quando utilizado esse regime o tratamento não deve exceder 1 dia, uma vez que não foi demonstrada nenhum benefício clínico adicional. Comece o tratamento

no aparecimento dos primeiros sintomas da vesícula (ardência, [coceira](#) ou formigamento).

Prevenção (supressão) da recorrência de infecção por herpes simples

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

Em pacientes adultos imunocompetentes, a dose de Cloridrato de Valaciclovir é de 500 mg 1 vez ao dia.

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

Profilaxia da infecção ou da doença por citomegalovírus (CMV)

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

A dose de Cloridrato de Valaciclovir é de 2 g 4 vezes ao dia e deve ser iniciada o mais breve possível após o transplante. Deve-se reduzi-la de acordo com o *clearance* de creatinina.

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

Pacientes com [insuficiência renal](#)

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

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

A dose de Cloridrato de Valaciclovir deve ser reduzida em pacientes com função renal significativamente prejudicada, conforme apresentado na tabela abaixo:

Indicação terapêutica	<i>Clearance</i> de creatinina mL/min	Dose de Cloridrato de Valaciclovir
-----------------------	--	--

<i>Herpes-zóster</i>	15-30	1 g, 2 vezes ao dia (12/12 horas)
	Menos de 15	1 g, 1 vez ao dia
Herpes simples (tratamento)	Menos de 15	500mg, 1 vez ao dia
Prevenção (supressão) de herpes simples - Pacientes imunocomprometidos	Menos de 15	500mg, 1 vez ao dia

A dose de Cloridrato de Valaciclovir recomendada para pacientes que fizeram [hemodiálise](#) intermitente é aquela utilizada em indivíduos cujo *clearance* de creatinina é menor que 15 mL/min. A medicação deve ser administrada após a hemodiálise.

Profilaxia de citomegalovírus (CMV)

Deve-se ajustar a dose de Cloridrato de Valaciclovir em pacientes com função renal prejudicada, conforme apresentado na tabela abaixo:

<i>Clearance</i> de creatinina mL/min	Dose de Cloridrato de Valaciclovir
75 ou mais	2g, 4 vezes ao dia
de 50 a menos de 75	1,5g, 4 vezes ao dia
de 25 a menos de 50	1,5g, 3 vezes ao dia
De 10 a menos de 25	1,5g, 2 vezes ao dia
Menos de 10 ou diálise #	1,5g, 1 vez ao dia

#Em pacientes submetidos a hemodiálise, Cloridrato de Valaciclovir deve ser administrado após a realização de hemodiálise.

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

Pacientes com [insuficiência hepática](#)

Estudos com dose unitária de 1g de Cloridrato de Valaciclovir mostraram que a modificação da dose não é necessária em pacientes com [cirrose](#) leve ou moderada

(função de síntese hepática mantida). Dados farmacocinéticos de pacientes com cirrose avançada (função de síntese hepática prejudicada e evidências de derivação portossistêmica) não indicam a necessidade de ajuste de dose; no entanto, a experiência clínica é limitada. Sobre doses mais altas (4 g/dia ou mais).

Crianças

Não há dados disponíveis sobre o uso de Cloridrato de Valaciclovir em crianças.

Idosos

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

Quais as reações adversas e os efeitos colaterais do Cloridrato de Valaciclovir?

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

Dados dos estudos clínicos

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

Dados pós-comercialização

- Reações incomuns ($>1/1.000$ e $<1/100$): [dispneia](#), erupções (inclusive por fotossensibilidade).
- Reações raras ($>1/10.000$ e $<1/1.000$): [vertigem](#), confusão, alucinação, redução do nível de consciência; [desconforto abdominal](#), [vômito](#), [diarreia](#); prurido; insuficiência renal.
- Reações muito raras ($<1/10.000$): [leucopenia](#) (principalmente em pacientes imunocomprometidos), trombocitopenia; anafilaxia; distúrbios neurológicos e psiquiátricos (agitação, tremor, ataxia, disartria, sintomas psicóticos, convulsões, encefalopatia, coma)*; aumento reversível de

enzimas hepáticas (ocasionalmente descritos como [hepatite](#)); [urticária](#), angioedema; [insuficiência renal aguda](#); dor renal (que pode estar associada com insuficiência renal).

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

Outros distúrbios

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

Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da ANVISA.

Superdose: o que acontece se tomar uma dose do Cloridrato de Valaciclovir maior do que a recomendada?

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

Tratamento

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

Em caso de [intoxicação](#) ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Interação medicamentosa: quais os efeitos de tomar Cloridrato de Valaciclovir com outros remédios?

Não foi identificada nenhuma interação clinicamente significativa.

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

Com a administração de 1g de Cloridrato de Valaciclovir, a [cimetidina](#) e a probenecida aumentam a ASC do aciclovir por esse mecanismo e reduzem seu *clearance* renal. No entanto, em virtude do amplo índice terapêutico do aciclovir, não é necessário ajuste de dosagem.

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

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

Quais cuidados devo ter ao usar o Cloridrato de Valaciclovir?

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

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

Uso em pacientes com insuficiência renal e idosos

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

Uso de altas doses do Cloridrato de Valaciclovir em insuficiência hepática e transplante de fígado

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

Uso em herpes genital

Cloridrato de Valaciclovir não cura o herpes genital ou elimina completamente o risco de transmissão. Além da terapia com Cloridrato de Valaciclovir, recomenda-se que os pacientes adotem práticas de sexo seguro.

Fertilidade

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

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

Gravidez e lactação

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

O principal metabólito do Cloridrato de Valaciclovir é o aciclovir, excretado no leite materno.

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

O Cloridrato de Valaciclovir em sua forma inalterada não foi detectado no plasma ou leite materno nem na urina do neonato.

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

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

Categoria B de risco na gravidez.

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

Qual a ação da substância do Cloridrato de Valaciclovir?

Resultados de Eficácia

O uso de Cloridrato de Valaciclovir em duas tomadas diárias foi igual ou superior ao uso do aciclovir em 5 tomadas diárias tanto para o tratamento da primoinfecção sintomática pelo herpes quanto para o tratamento dos episódios posteriores. O uso de 500mg de Cloridrato de Valaciclovir duas vezes ao dia, por 5 dias, reduziu a média de duração dos episódios e a média do tempo necessário para cura das lesões em dois dias, comparado com o placebo. O Cloridrato de Valaciclovir também foi superior em tempo de cura e em tempo de resolução do episódio em 75% dos pacientes, além de abortar o surgimento de lesões em 31% dos pacientes.

A média de tempo de liberação de partículas virais no grupo Cloridrato de Valaciclovir foi 50% menor que a do grupo placebo.

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

O uso de Cloridrato de Valaciclovir 500mg em dose única diária demonstrou ausência de recorrência em 69% dos pacientes contra apenas 9,5% dos pacientes em uso de placebo, ou seja, o uso de Cloridrato de Valaciclovir foi capaz de impedir a recorrência em um número 7,3 vezes maior de pacientes que o placebo (69% no grupo Cloridrato de Valaciclovir e apenas 9,5% no grupo placebo).

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

Com relação ao tratamento de *herpes-zóster*, Cloridrato de Valaciclovir mostrou eficácia superior em vários desfechos clínicos quando comparado ao uso do aciclovir: resolução mais rápida da dor associada (dor aguda), menor duração e incidência de pacientes com dor pós-herpética, menor incidência de dor persistente por mais de 6 meses após o episódio.

Quando utilizada a dose de 1g ao dia para supressão do herpes genital em pacientes recentemente infectados (< d1 ano de infecção), Cloridrato de Valaciclovir reduziu a liberação de partículas virais em pacientes assintomáticos

ou sintomáticos em 78% quando comparado ao placebo, além de uma redução de 66% em recidivas.

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

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

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

Referências:

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

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

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

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

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

Características Farmacológicas

Propriedades farmacodinâmicas

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

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

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

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

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

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

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral, o Cloridrato de Valaciclovir é bem absorvido e rápida e quase completamente convertido em aciclovir e valina. Essa conversão é provavelmente mediada pela Cloridrato de Valaciclovir hidrolase, uma enzima isolada do fígado humano.

A biodisponibilidade do aciclovir a partir de 1.000 mg do Cloridrato de Valaciclovir oral é de 54% e não é reduzida por [alimentos](#). A farmacocinética de Cloridrato de Valaciclovir não é proporcional à dose. A taxa e a extensão da absorção diminui com o aumento da dose, resultando em um aumento menos proporcional na $C_{m\acute{a}x}$ ao longo da faixa da dose terapêutica e em uma biodisponibilidade reduzida nas doses acima de 500 mg. O pico médio das concentrações plasmáticas do aciclovir é de 10 a 37 μM (2,2 a 8,3 mcg/mL) após dose única de 250 a 2.000 mg do Cloridrato de Valaciclovir em indivíduos sadios com função renal normal e ocorre em um tempo médio de 1 a 2 horas após a dose.

As concentrações plasmáticas máximas do Cloridrato de Valaciclovir ficam em apenas 4% das observadas com o aciclovir e ocorrem em um tempo médio de 30 a 100 minutos após a administração, não sendo quantificáveis 3 horas pós-dosagem. O perfil farmacocinético após dose única de Cloridrato de Valaciclovir ou aciclovir é semelhante ao observado após dose repetida.

O *herpes-zóster* e o herpes simples não alteram significativamente a farmacocinética do Cloridrato de Valaciclovir e do aciclovir após a administração oral de Cloridrato de Valaciclovir.

Distribuição

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

Metabolismo

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

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

Eliminação

Em pacientes com função renal normal, a meia-vida plasmática de eliminação do aciclovir após dosagens únicas ou múltiplas de Cloridrato de Valaciclovir é de aproximadamente 3 horas.

Menos de 1% da dose administrada do Cloridrato de Valaciclovir é recuperado na urina como droga inalterada. O Cloridrato de Valaciclovir é eliminado na urina principalmente sob a forma de aciclovir (mais de 80% da dose recuperada) e de seu metabólito conhecido, a 9-carboximetoximetilguanina (CMMG).

População Especial de Pacientes

Insuficiência Renal

A eliminação de aciclovir está relacionada com a função renal e a exposição de aciclovir aumentará com o aumento da insuficiência renal. Em pacientes no estágio final da doença renal, a da meia vida média de eliminação de aciclovir após a administração de Cloridrato de Valaciclovir é de aproximadamente 14 horas, comparado com aproximadamente 3 horas nos pacientes com função renal normal.

A exposição de aciclovir e seus metabólitos CMMG e 8-OH- ACV no plasma e no fluido cerebrospinal (CSF) foi avaliada após a administração de doses múltiplas

de Cloridrato de Valaciclovir em 6 indivíduos com a função renal normal (*clearance* médio de creatinina 111 mL/min, faixa de 91 a 144 mL/min) recebendo 2000 mg a cada 6 horas e em 3 indivíduos com insuficiência renal severa (*clearance* médio de creatinina 26 mL/min, faixa de 17-31mL/min) recebendo 1500 mg a cada 12 horas. Tanto no plasma como no fluido cerebrospinal, as concentrações de aciclovir, CMMG e 8-OH-ACV foram em média, respectivamente, 2, 4 e 5-6 vezes maior nos indivíduos com insuficiência renal severa quando comparados com os indivíduos com a função renal normal. Não houve diferença na extensão da penetração do fluido cerebrospinal (como determinado pela relação FCE/ASC do plasma) para aciclovir, CMMG e 8-OH-ACV entre as duas populações.

Insuficiência Hepática

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

Mulheres Grávidas

Em estudos sobre a farmacocinética de Cloridrato de Valaciclovir e aciclovir durante a gravidez tardia, o estado estacionário de ASC de aciclovir diário, seguido de Cloridrato de Valaciclovir 1000 mg diariamente foi aproximadamente 2 vezes maior do que aciclovir oral 1200 mg ao dia. Para informações sobre a transferência para o leite materno ver o item Gravidez e lactação.

Infecção por HIV

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

Transplante de órgãos

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