FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Valaciclovir Teva 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene valaciclovir hidrocloruro equivalente a 500 mg de valaciclovir.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película blanco, biconvexo, oblongo, grabado con "VL", ranura y "D" por una cara y liso por la otra.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Infecciones por virus varicela zoster (VVZ) – herpes zoster
Valaciclovir está indicado para el tratamiento del herpes zoster y zoster oftálmico en adultos inmunocompetentes (ver sección 4.4).
Valaciclovir está indicado para el tratamiento del herpes zoster en pacientes adultos con inmunosupresión de leve a moderada (ver sección 4.4).

Infecciones por virus herpes simple (VHS)
Valaciclovir está indicado

- para el tratamiento y supresión de las infecciones por el VHS de la piel y membranas mucosas, incluyendo

  - tratamiento del primer episodio de herpes genital en adultos y adolescentes inmunocompetentes y en adultos inmunocomprometidos
  - tratamiento de las recurrencias de herpes genital en adultos y adolescentes inmunocompetentes y en adultos inmunocomprometidos
  - supresión del herpes genital recurrente en adultos y adolescentes inmunocompetentes y en adultos inmunocomprometidos
- tratamiento y supresión de infecciones oculares recurrentes por el VHS en adultos y adolescentes inmunocompetentes y en adultos inmunodeprimidos (ver sección 4.4)

No se han realizado ensayos clínicos en pacientes infectados por VHS inmunocomprometidos por otras causas diferentes a la infección por VIH (ver sección 5.1).

Infecciones por citomegalovirus (CMV):

Valaciclovir está indicado para la profilaxis de la infección por CMV y para enfermedades tras el trasplante de órganos sólidos en adultos y adolescentes (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.2. Posología y forma de administración

Infecciones por virus varicela-zoster (VVZ) – herpes zoster y zoster oftálmico
Se debe recomendar a los pacientes que comiencen el tratamiento lo antes posible tras el diagnóstico del herpes zoster. No hay datos acerca de tratamientos iniciados después de 72 horas tras el comienzo de la erupción del herpes zoster.

Adultos inmunocompetentes
La dosis en adultos inmunocompetentes es 1.000 mg tres veces al día durante siete días (dosis diaria total de 3.000 mg). Esta dosis se debe reducir en función del aclaramiento de creatinina (ver "Insuficiencia renal" abajo).

Adultos inmunocomprometidos
La dosis en pacientes inmunocomprometidos es de 1.000 mg tres veces al día durante al menos siete días (dosis diaria total de 3.000 mg) y durante 2 días después de que las lesiones se hayan convertido en costras. Esta dosis se debe reducir en función del aclaramiento de creatinina (ver "Insuficiencia renal" abajo).

En pacientes inmunocomprometidos, se sugiere tratamiento antiviral para pacientes que presenten una semana de formación de vesículas o en cualquier momento antes de que cicatricen las lesiones.

Tratamiento de infecciones por virus herpes simple (VHS) en adultos y adolescentes (≥12 años)

Adultos inmunocompetentes y adolescentes (≥12 años)
La dosis es de 500 mg de valaciclovir dos veces al día (dosis diaria total de 1.000 mg). Esta dosis se debe reducir en función del aclaramiento de creatinina (ver "Insuficiencia renal" abajo).

Para episodios recurrentes, el tratamiento debería durar de tres a cinco días. Para episodios iniciales, que pueden ser más graves, el tratamiento podrá extenderse a diez días. La dosis debe empezar tan pronto como sea posible. Para episodios recurrentes de herpes simple, esto idealmente debería de ser durante el periodo prodrómico o inmediatamente después de la aparición de los primeros signos o síntomas. Valaciclovir puede prevenir el desarrollo de la lesión cuando se toma al inicio de los primeros signos y síntomas de una recurrencia por VHS.

Herpes labial
Para herpes labiales (calenturas), valaciclovir 2.000 mg dos veces al día durante un día es el tratamiento eficaz en adultos y adolescentes. La segunda dosis se debe tomar en torno a 12 h tras la primera dosis (no antes de 6 h). Esta dosis se debe reducir en función del aclaramiento de creatinina (ver "Insuficiencia renal" abajo).
Cuando se utiliza esta pauta posológica, el tratamiento no debe sobrepasar un día, dado que se ha demostrado que no proporciona beneficio clínico adicional. El tratamiento debe iniciarse con la aparición de los primeros síntomas de las calenturas (p.ej. hormigueo, picor o quemazón).

Adultos inmunocomprometidos
Para el tratamiento de VHS en adultos inmunocomprometidos, la dosis es de 1.000 mg dos veces al día durante al menos 5 días, tras evaluar la gravedad de la manifestación clínica y el estado inmunológico del paciente. Para episodios iniciales, que pueden ser más graves, el tratamiento puede tener que alargarse hasta diez días. El tratamiento debe empezar lo antes posible. Esta dosis se debe reducir en función del aclaramiento de creatinina (ver "Insuficiencia renal" abajo). Para un beneficio clínico máximo, el

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

tratamiento debe empezar dentro de las primeras 48 horas. Se aconseja una monitorización estricta de la evolución de las lesiones.

Supresión de infecciones recurrentes por virus herpes simple (VHS) en adultos y adolescentes (≥12 años)

Adultos y adolescentes (≥12 años) inmunocompetentes
La dosis es de 500 mg de valaciclovir una vez al día. Algunos pacientes con recurrencias muy frecuentes (≥ 10/año en ausencia de tratamiento) pueden beneficiarse de la dosis diaria de 500 mg dividida en dos tomas (250 mg dos veces al día). Esta dosis se debe reducir en función del aclaramiento de creatinina (ver "Insuficiencia renal" abajo). El tratamiento se debe reevaluar después de 6 a 12 meses de tratamiento.

Adultos inmunocomprometidos

La dosis es de 500 mg de valaciclovir dos veces al día. Esta dosis se debe reducir en función del aclaramiento de creatinina (ver "Insuficiencia renal" abajo). El tratamiento se debe reevaluar después de 6 a 12 meses de tratamiento.

Profilaxis de la infección y enfermedad por citomegalovirus (CMV) en adultos y adolescentes (≥12 años)

La dosis de valaciclovir es de 2.000 mg cuatro veces al día, e iniciarse tan pronto como sea posible tras el trasplante. Esta dosis se debe reducir de acuerdo al aclaramiento de creatinina (ver "Insuficiencia renal" abajo).

La duración del tratamiento será normalmente de 90 días, pero puede ser necesario alargarla en pacientes de alto riesgo.

Poblaciones especiales

Niños
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de valaciclovir en niños menores de 12 años.

Pacientes de edad avanzada
Se debe considerar la posibilidad de insuficiencia renal en pacientes de edad avanzada y la dosis se debe ajustar de acuerdo con esto (ver "Insuficiencia renal" abajo). Se debe mantener un nivel adecuado de hidratación.

Insuficiencia renal
Se aconseja tener precaución al administrar valaciclovir a pacientes con la función renal alterada. Se debe mantener un nivel adecuado de hidratación. La dosis de valaciclovir se debe reducir en pacientes con la función renal alterada, como se muestra en la Tabla 1 a continuación.

En pacientes sometidos a hemodiálisis intermitente, la dosis de valaciclovir se debe administrar tras haber realizado la hemodiálisis. El aclaramiento de creatinina se debe monitorizar con frecuencia, especialmente durante periodos en los que la función renal esté cambiando rápidamente, por ejemplo, inmediatamente después de un trasplante renal o injerto. La dosis de valaciclovir debe ajustarse de acuerdo con esto.

Insuficiencia hepática
Los estudios a dosis única de 1.000 mg de valaciclovir en pacientes adultos muestran que no es necesaria la modificación de dosis en pacientes con cirrosis leve o moderada (función de síntesis hepática mantenida).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los datos farmacocinéticos en pacientes adultos con cirrosis avanzada no indican la necesidad de ajustar la dosis (función de síntesis hepática disminuida y evidencia de derivación porto-sistémica); sin embargo, la experiencia clínica es limitada. Para dosis más altas (4.000 mg o más al día), ver sección 4.4.

TABLA 1: AJUSTE DE DOSIS PARA PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

Indicación Terapéutica	**Aclaramiento de creatinina (ml/min)**	**Dosis de valaciclovir[a]**
Infecciones por virus varicela-zoster (VVZ)		
Tratamiento de herpes zoster en adultos inmunocompetentes e inmunocomprometidos	≥ 50 30 a 49 10 a 29 < 10	1.000 mg tres veces al día 1.000 mg dos veces al día 1.000 mg una vez al día 500 mg una vez al día
Infecciones por virus herpes simple (VHS)		
Tratamiento de infecciones por VHS		
- adultos y adolescentes inmunocompetentes	≥ 30 < 30	500 mg dos veces al día 500 mg una vez al día
- adultos inmunocomprometidos	≥ 30 < 30	1.000 mg dos veces al día 1.000 mg una vez al día
Tratamiento de herpes labial (calenturas) en adultos y adolescentes inmunocompetentes (pauta de 1 día alternativo)	≥ 50 30 a 49 10 a 29 < 10	2.000 mg dos veces al día 1.000 mg dos veces al día 500 mg dos veces al día 500 mg dosis única
Supresión de infecciones por VHS		
- adultos y adolescentes inmunocompetentes	≥ 30 < 30	500 mg una vez al día [b] 250 mg una vez al día
- adultos inmunodeprimidos	≥ 30 < 30	500 mg dos veces al día 500 mg una vez al día
Infecciones por citomegalovirus (CMV)		
Profilaxis de CMV en receptores adultos y adolescentes de trasplantes de órganos sólidos	≥ 75 50 a < 75 25 a < 50 10 a < 25 < 10 o en diálisis	2.000 mg cuatro veces al día 1.500 mg cuatro veces al día 1.500 mg tres veces al día 1.500 mg dos veces al día 1.500 mg una vez al día

[a] para pacientes en hemodiálisis intermitente la dosis se debe administrar tras la diálisis los días de diálisis.
[b] Para la supresión de VHS en sujetos inmunocompetentes con una historia de ≥ 10 repeticiones/año se pueden obtener mejores resultados con 250 mg dos veces al día.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a valaciclovir o aciclovir o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Síndrome de reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Se han notificado casos asociados al tratamiento con valaciclovir de DRESS, el cual puede poner en peligro la vida o causar la muerte del paciente. En el momento de la prescripción, los pacientes deben ser informados de los signos y síntomas y monitorizados estrechamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas indicativos de DRESS, se debe suspender el tratamiento con valaciclovir de inmediato y considerar un tratamiento alternativo (según corresponda). Si el paciente ha desarrollado DRESS con el uso de valaciclovir, el tratamiento con valaciclovir no debe reiniciarse en este paciente en ningún momento.

Estado de hidratación
Se debe asegurar (o cuidar) una ingesta adecuada de líquidos en pacientes con riesgo de deshidratación, especialmente los ancianos.

Uso en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada

Aciclovir se elimina por aclaramiento renal, por tanto se debe reducir la dosis de valaciclovir en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2). Es probable que los pacientes de edad avanzada tengan la función renal reducida y por tanto la necesidad de reducir la dosis se debe considerar en este grupo de pacientes. Tanto los pacientes de edad avanzada como los pacientes con insuficiencia renal tienen un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos neurológicos y se deben monitorizar estrechamente para mostrar estos efectos. En los casos notificados, estas reacciones fueron generalmente reversibles al interrumpir el tratamiento (ver sección 4.8).

Uso de dosis más altas de valaciclovir en insuficiencia hepática y trasplante de hígado

No hay datos disponibles sobre el uso de dosis más altas de valaciclovir (4.000 mg o más al día) en pacientes con enfermedad hepática. No se han llevado a cabo estudios específicos con valaciclovir en pacientes trasplantados de hígado, y por tanto se debe tener precaución cuando se administran dosis más altas de 4.000 mg de valaciclovir a estos pacientes.

Uso para tratamiento del zoster

La respuesta clínica se debe controlar estrechamente, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. Se debe tener en cuenta el tratamiento antiviral intravenoso cuando se considere que el tratamiento por vía oral puede ser insuficiente.
Los pacientes con complicaciones del herpes zoster, es decir, aquellos con implicación de las vísceras, zoster diseminado, neuropatías motoras, encefalitis y complicaciones cerebrovasculares se deben tratar con tratamiento antiviral intravenoso.

Además, los pacientes inmunocomprometidos con zoster oftálmico, o aquellos con un riesgo muy elevado de diseminación de la enfermedad e implicación de los órganos, se deben tratar con terapia antiviral intravenosa.

Transmisión de herpes genital

Se debe aconsejar a los pacientes evitar las relaciones sexuales cuando están presentes los síntomas, aunque se haya iniciado el tratamiento antiviral. Durante el tratamiento supresor con agentes antivirales, la frecuencia de eliminación viral se reduce de forma significativa. Sin embargo, el riesgo de transmisión

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

todavía es posible. Por tanto, además del tratamiento con valaciclovir, se recomienda que los pacientes utilicen prácticas sexuales más seguras.

Uso en infecciones oftálmicas por VHS
La respuesta clínica se debe vigilar estrechamente en estos pacientes. Se debe tener en cuenta el tratamiento intravenoso cuando sea probable que el tratamiento oral no sea suficiente.

Uso en infecciones por CMV

Los datos acerca de la eficacia de valaciclovir de pacientes trasplantados (~200) con alto riesgo de enfermedad por CMV (por ejemplo, donante CMV positivo/receptor CMV negativo o uso de terapia de inducción con globulina antitimocítica) indican que valaciclovir sólo se debe usar en estos pacientes cuando por razones de seguridad se excluye la utilización de valganciclovir o ganciclovir.
Las altas dosis de valaciclovir requeridas para la profilaxis de CMV puede dar lugar a una mayor frecuencia de reacciones adversas, incluyendo trastornos en el SNC, que las observadas con dosis más bajas administradas para otras indicaciones (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser estrechamente vigilados por posibles cambios en la función renal y se debe ajustar la dosis de acuerdo con ello (ver sección 4.2).

Excipiente

Sodio
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La combinación de valaciclovir con medicamentos nefrotóxicos debe usarse con precaución, especialmente en sujetos con la función renal deteriorada y hay que garantizar un control regular de la función renal. Esto aplica a la administración concomitante con aminoglucósidos, compuestos organoplatinos, medios de contraste yodados, metotrexato, pentamidina, foscarnet, ciclosporina y tacrolimus.

Aciclovir se elimina inalterado principalmente en la orina, vía secreción tubular renal activa. Tras la administración de 1.000 mg de valaciclovir, cimetidina y probenecid reducen el aclaramiento renal de aciclovir e incrementan el AUC de aciclovir en un 25 y un 45% respectivamente, por inhibición de la secreción renal activa de aciclovir. Cimetidina y probenecid tomados junto con valaciclovir aumentaron el AUC de aciclovir en torno a un 65%. Otros medicamentos (incluyendo por ejemplo tenofovir) administrados concomitantemente, que compiten o inhiben la secreción tubular activa, pueden aumentar las concentraciones de aciclovir por este mecanismo. De manera similar, la administración de valaciclovir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la sustancia administrada concomitantemente.

En pacientes que reciban dosis más altas de valaciclovir (por ejemplo para tratamiento del herpes zoster o para profilaxis de CMV), se requiere tener precaución durante la administración concomitante con fármacos que inhiban la secreción tubular renal activa.

Se han mostrado aumentos en las AUCs plasmáticas de aciclovir y del metabolito inactivo de micofenolato de mofetilo, un agente inmunosupresor usado en pacientes trasplantados, cuando estos fármacos son co-administrados. No se observan cambios en los picos de concentración o AUCs con la co-administración de valaciclovir y micofenolato de mofetilo en voluntarios sanos. La experiencia clínica que hay con el uso de esta combinación es limitada.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay escasos datos sobre el uso de valaciclovir durante el embarazo y los pocos datos existentes acerca del uso de aciclovir en embarazo están disponibles de los registros de embarazo que han documentado los resultados en embarazadas expuestas a valaciclovir o a aciclovir oral o intravenoso (el metabolito activo de valaciclovir); 111 y 1.246 resultados (29 y 756 expuestos durante el primer trimestre de embarazo y la experiencia postcomercialización no indican malformaciones o toxicidad fetal o neonatal.
Los estudios en animales no muestran toxicidad para la reproducción de valaciclovir (ver sección 5.3).
Valaciclovir sólo se debe usar durante el embarazo si los beneficios potenciales del tratamiento compensan el riesgo potencial.

Lactancia

Aciclovir, el principal metabolito de valaciclovir, se excreta en la leche materna. Sin embargo, a dosis terapéuticas de valaciclovir no se preveen efectos en los recién nacidos o niños a los que se está dando lactancia materna ya que la dosis ingerida por el niño es menor de un 2% de la dosis terapéutica de aciclovir intravenoso para el tratamiento del herpes neonatal (ver sección 5.2). Valaciclovir se debe usar con precaución durante la lactancia y sólo cuando esté indicado clínicamente.

Fertilidad

Valaciclovir no afectó a la fertilidad en ratas a las que se les administró por vía oral. A dosis más altas de aciclovir parenteral, se han observado atrofia testicular y aspermatogénesis en ratas y perros. No se realizaron estudios de fertilidad en humanos con valaciclovir, pero no se notificaron cambios en el recuento de esperma, motilidad o morfología de los espermatozoides en 20 pacientes tras 6 meses de tratamiento diario con 400 mg a 1.000 mg de aciclovir.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de valaciclovir al considerar la capacidad del paciente para conducir o utilizar maquinaria. Además, no se puede predecir un detrimento de dichas actividades de la farmacología de la sustancia activa.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas (RAs) más comúnmente notificadas en al menos una indicación por los pacientes tratados con valaciclovir en ensayos clínicos fueron cefalea y náuseas. Las RAs más graves como púrpura trombótica trombocitopénica / síndrome hemolítico urémico, fallo renal agudo y trastornos neurológicos y DRESS (ver sección 4.4) se detallan más en otras secciones del etiquetado.

Las reacciones adversas se listan a continuación según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas. Se utiliza la siguiente frecuencia para la clasificación de reacciones adversas:	
Muy frecuentes	≥ 1 /10,
Frecuentes	≥1 /100 a < 1 /10,
Poco frecuentes	≥ 1 /1.000 a < 1 / 100,
Raras	≥ 1 / 10.000 a < 1/1.000,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Muy raras	< 1 / 10.000.
No conocida	No puede estimarse a partir de los datos disponibles

Se han usado datos de ensayos clínicos para asignar las categorías a las RAs si, en los ensayos, hubo evidencia de asociación con valaciclovir.

Para RAs identificadas en la experiencia post-comercialización, pero no observadas en los ensayos clínicos, se ha utilizado el valor de estimado más moderado ("regla de tres") para asignar la categoría de frecuencia de RA. Para RAs identificadas como asociadas a valaciclovir en la experiencia post-comercialización y observadas en ensayos clínicos, se ha utilizado el estudio de la incidencia para asignar las categorías de frecuencia. La base de datos de seguridad de los ensayos clínicos se basa en 5.855 sujetos expuestos a valaciclovir en los ensayos clínicos, para múltiples indicaciones (tratamiento de herpes zoster, tratamiento/supresión de herpes genital y tratamiento de calenturas)

Datos de ensayos clínicos

Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: Cefalea

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: Náuseas

Datos post-comercialización

Trastornos de la sangre y sistema linfático
Poco frecuentes: Leucopenia, trombocitopenia
Leucopenia se notifica principalmente en pacientes inmunocomprometidos.

Trastornos del sistema inmunológico
Raras: Anafilaxis

Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso
Frecuentes: Mareos

Poco frecuentes: Confusión, alucinaciones, disminución del nivel de conciencia, temblor, agitación
Raras: Ataxia, disartria, convulsiones, encefalopatía, coma, síntomas psicóticos, delirio

Trastornos neurológicos, algunas veces graves, pueden estar ligados a encefalopatía e incluyen confusión, agitación, convulsiones, alucinaciones, coma. Estos eventos son generalmente reversibles y normalmente aparecen en pacientes con insuficiencia renal o con otros factores predisponentes (ver sección 4.4). En pacientes a los que se les haya realizado un trasplante de un órgano y reciban altas dosis (8.000 mg al día) de valaciclovir para la profilaxis de CMV, tuvieron lugar reacciones neurológicas más frecuentemente que con dosis más bajas utilizadas para otras indicaciones.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Poco frecuentes : Disnea

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: Vómitos, diarrea
Poco frecuentes: Malestar abdominal

Trastornos hepatobiliares
Poco frecuentes: Aumentos reversibles en los test de función hepática (ej. bilirrubina, enzimas hepáticas)

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo
Frecuentes: Erupciones incluyendo fotosensibilidad, prurito
Poco frecuentes: Urticaria
Raras: Angioedema
No conocida: Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección 4.4)

Trastornos renales y urinarios
Poco frecuentes: Dolor renal, hematuria (asociado frecuentemente con otros trastornos renales)
Raras: Insuficiencia renal, fallo renal agudo (especialmente en pacientes de edad avanzada o en pacientes con insuficiencia renal que reciben dosis más altas de las recomendadas).
No conocida: Nefritis tubulointersticial

El dolor renal puede estar asociado a fallo renal

También se ha notificado la precipitación intratubular de cristales de aciclovir en el riñón. Se debe asegurar un adecuado estado de hidratación durante el tratamiento (ver sección 4.4).

Información adicional de poblaciones especiales

Se han notificado casos de insuficiencia renal, anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia (algunas veces en combinación) en pacientes adultos gravemente inmunocomprometidos, particularmente aquellos con enfermedad avanzada por VIH, que reciben altas dosis de valaciclovir (8.000 mg día) durante periodos prolongados en los ensayos clínicos. Estos hallazgos también han sido observados en pacientes no tratados con valaciclovir que tengan las mismas condiciones concomitantes o subyacentes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos
Se han notificado casos de fallo renal agudo y síntomas neurológicos, incluyendo confusión, alucinaciones, nivel de conciencia disminuido y coma, en pacientes que reciben sobredosis de valaciclovir. Pueden aparecer también náuseas y vómitos. Se requiere tener precaución para prevenir una sobredosis accidental. Muchos de los casos notificados eran pacientes con insuficiencia renal y pacientes ancianos que recibieron sobredosis repetidas, debido a que no se redujo adecuadamente la dosis.

Tratamiento

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Debe observarse estrechamente a los pacientes por posibles signos de toxicidad. La hemodiálisis aumenta de forma significativa la eliminación de aciclovir de la sangre y puede, por tanto, ser considerada como una opción para el caso de una sobredosis sintomática.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Antivirales para uso sistémico.

Grupo Farmacoterapéutico: Nucleósidos y nucleótidos, excluidos los inhibidores de la transcriptasa reversa.
Código ATC: J05A B11

Mecanismo de acción
Valaciclovir, un antiviral, es el éster L-valina de aciclovir. Aciclovir es un nucleósido análogo de purina (guanina).

Valaciclovir, en humanos, se convierte rápidamente y casi completamente en aciclovir y valina, probablemente por la enzima conocida como valaciclovir hidrolasa.

Aciclovir es un inhibidor específico de los herpes virus con actividad *in vitro* contra virus herpes simple (VHS) tipo 1 y tipo 2, virus varicela zoster (VVZ), citomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (VEB) y virus herpes humano 6 (VHH-6). Aciclovir inhibe la síntesis del DNA del herpes virus una vez que ha sido fosforilado a la forma activa trifosfato.

La primera fase de la fosforilación requiere la actividad de una enzima virus-específica. En el caso de VHS, VVZ y VEB esta enzima es la timidina quinasa viral (TK), que solo está presente en las células infectadas por virus. Se mantiene la selectividad en el CMV con fosforilación, al menos en parte, mediada por la fosfotransferasa, producto del gen UL97. Este requisito de activación de aciclovir por una enzima específica del virus explica ampliamente su selectividad.

El proceso de fosforilación se completa (conversión de mono- a trifosfato) por las quinasas celulares. Aciclovir trifosfato inhibe de forma competitiva la ADN polimerasa viral y la incorporación de este análogo de nucleósido resulta en una terminación obligada de la cadena, interrumpiendo la síntesis del ADN viral y por tanto bloqueando la replicación viral.

Efectos farmacodinámicos
La resistencia a aciclovir es normalmente debida a deficiencias fenotípicas de timidina quinasa lo que origina un virus con una desventaja en el huésped natural. Se ha descrito una sensibilidad reducida a aciclovir como resultado de alteraciones sutiles, bien en la timidina quinasa del virus o en la ADN polimerasa. La virulencia de estas variantes se asemeja a la del virus tipo salvaje.

El control de muestras de VHS y VVZ tomadas de pacientes que recibían tratamiento o profilaxis con aciclovir ha revelado que es extremadamente rara una reducción en la sensibilidad viral a aciclovir en individuos inmunocompetentes y se ha encontrado con escasa frecuencia en individuos gravemente inmunocomprometidos, como por ejemplo aquellos que han sido sometidos a trasplantes de órganos o de médula ósea, pacientes que recibían quimioterapia para enfermedades malignas y personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Eficacia clínica y seguridad

Infección por virus varicela-zoster
Valaciclovir acelera la resolución del dolor: reduce la duración y la proporción de pacientes con dolor asociado al herpes zoster, incluyendo la neuralgia aguda en pacientes de más de 50 años y también neuralgia post-herpética. Valaciclovir reduce el riesgo de complicaciones oculares del zoster oftálmico.

El tratamiento intravenoso se considera estándar para el tratamiento del zoster en pacientes inmunocomprometidos; sin embargo hay datos limitados que indican un beneficio clínico con valaciclovir para el tratamiento de infección por VVZ (herpes zoster) en determinados pacientes inmunocomprometidos incluyendo aquellos con cáncer de órganos sólidos, VIH, enfermedades autoinmunes, linfoma, leucemia y trasplantes de células madre.

Infecciones por virus herpes simple
Valaciclovir se debe administrar para infecciones oculares por VHS de acuerdo a las guías de tratamiento aplicables.

Se realizaron estudios sobre el tratamiento de valaciclovir y supresión del herpes genital en pacientes coinfectados VIH/VHS con una mediana de recuento de CD4 de >100 células/mm^3. Valaciclovir 500 mg dos veces al día fue superior a 1.000 mg una vez al día para la supresión de recurrencias sintomáticas. Valaciclovir 1.000 mg dos veces al día para el tratamiento de recurrencias fue comparable a valaciclovir oral 200 mg cinco veces al día en la duración del episodio de herpes.

Valaciclovir no se ha estudiado en pacientes con deficiencia inmunitaria grave.
La eficacia de valaciclovir para el tratamiento de otras infecciones de la piel por VHS se ha documentado. Valaciclovir ha mostrado eficacia en el tratamiento de herpes labiales (calenturas), mucositis debida a quimioterapia o radioterapia, la reactivación del VHS tras rejuvenecimiento facial y herpes gladiatorum. Basándose en la experiencia histórica de aciclovir, valaciclovir parece ser tan efectivo como aciclovir en el tratamiento de eritema multiforme, eccema herpético y lesión herpética.

Valaciclovir ha demostrado reducir el riesgo de transmisión de herpes genital en adultos inmunocompetentes cuando se toma como tratamiento supresor y se combina con prácticas sexuales seguras. Se realizó un ensayo doble ciego, controlado con placebo en 1.484 parejas de adultos inmunocompetentes heterosexuales y solo uno de los miembros de la pareja tenía el VHS-2. Los resultados mostraron reducciones significativas en el riesgo de transmisión: 75% (contagio sintomático del VHS-2), 50% (seroconversión VHS-2) y un 48% (contagio global del VHS-2) de valaciclovir en comparación con placebo. Entre los sujetos que participaron en un sub-estudio de reproducción viral, valaciclovir redujo significativamente la replicación en un 73% en comparación con placebo (ver sección 4.4 para más información en la reducción de la transmisión).

Infección por citomegalovirus (ver sección 4.4)
La profilaxis de CMV con valaciclovir en pacientes que han recibido un trasplante de órganos sólidos (riñón, corazón) reduce la incidencia de rechazo agudo de injerto, infecciones oportunistas y otras infecciones por herpes virus (VHS, VVZ). No hay estudio comparativo directo versus valganciclovir para definir el manejo óptimo de los pacientes que hayan recibido trasplante de órganos sólidos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Valaciclovir es un profármaco de aciclovir. La biodisponibilidad de aciclovir a partir de valaciclovir es de 3,3 a 5,5 veces mayor que la observada históricamente para aciclovir oral. Tras la administración oral, valaciclovir presenta una buena absorción, rápida y es casi completamente convertido a aciclovir y valina. Esta conversión está mediada probablemente por la valaciclovir hidrolasa, enzima aislada del hígado humano. La biodisponibilidad de aciclovir a partir de 1.000 mg de valaciclovir es del 54%, y no se ve reducida por los alimentos.

La farmacocinética de valaciclovir no es proporcional a la dosis. La tasa de absorción disminuye al aumentar la dosis, resultando en un aumento de la C_{max} menor de lo proporcional en el rango de dosis terapéutica y en una biodisponibilidad reducida a dosis por encima de 500 mg. A continuación se muestran los parámetros farmacocinéticos de aciclovir estimados tras dosis únicas de 250 a 2.000 mg de valaciclovir a sujetos sanos con función renal normal

Parámetros farmacocinéticos de aciclovir		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1.000 mg (N=15)	2.000 mg (N=8)
C_{max}	microgramos/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	microgramos.h./ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

C_{max} = pico de concentración; t_{max} = tiempo para alcanzar el pico de concentración; AUC = área bajo la curva de concentración. Los valores de C_{max} y AUC denotan media ± desviación estándar. Los valores de t_{max} denotan mediana e intervalo

Los picos de concentraciones plasmáticas de valaciclovir son solo un 4% de los niveles de aciclovir, ocurren a un tiempo medio de 30 a 100 min tras la dosis y están en el límite de cuantificación o por debajo 3 h tras la dosis. Los perfiles farmacocinéticos de valaciclovir y aciclovir son similares tras la administración única y repetida. Herpes zoster, herpes simple y VIH no alteran de forma significativa la farmacocinética de valaciclovir y aciclovir tras la administración oral de valaciclovir en comparación con adultos sanos.

En pacientes trasplantados que reciben 2.000 mg de valaciclovir 4 veces al día, los picos de concentración de aciclovir son similares o mayores que en voluntarios sanos que reciben la misma dosis. Las AUC diarias estimadas son notablemente superiores.

Distribución

La unión de valaciclovir a proteínas plasmáticas en muy baja (15%). La penetración en el líquido cefalorraquídeo (LCR), determinada por la relación LCR/AUC plasmática, es independiente de la función renal y fue en torno a un 25% para aciclovir y para el metabolito 8-OH-ACV y en torno al 2,5% para el metabolito CMMG.

Biotransformación

Tras la administración oral, valaciclovir se convierte en aciclovir y *L*-valina por metabolismo de primer paso intestinal y/o hepático. Aciclovir se convierte en pequeña medida en los metabolitos 9 (carboximetoxi) metilguanina (CMMG) por alcohol y aldehído dehidrogenasa y a 8-hidroxi-aciclovir (8-OH-ACV) por la aldehído oxidasa. Aproximadamente el 88% de la exposición plasmática combinada total

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

es atribuibe a aciclovir, un 11% a CMMG y un 1% a 8-OH-ACV. Ni valaciclovir ni aciclovir se metabolizan mediante las enzimas del citocromo P450.

Eliminación
Valaciclovir se elimina en la orina principalmente como aciclovir (más de un 80% de la dosis recuperada) y el metabolito de aciclovir CMMG (en torno a un 14% de la dosis recuperada). El metabolito 8-OH-ACV se detecta solo en pequeñas cantidades en la orina (menos de un 2% de la dosis recuperada). Menos de un 1% de la dosis administrada de valaciclovir se recupera en orina como fármaco inalterado.
En pacientes con la función renal normal la semivida de eliminación de aciclovir tras dosis única y dosis múltiple es de aproximadamente 3 h.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal
La eliminación de aciclovir depende de la función renal y la exposición a aciclovir aumenta al ser mayor la insuficiencia renal. En pacientes con enfermedad renal terminal la media de la semivida de eliminación de aciclovir tras la administración de valaciclovir es aproximadamente 14 h, en comparación con las 3 horas para la función renal normal (ver sección 4.2).

Se estudió la exposición a aciclovir y sus metabolitos CMMG y 8-OH-ACV en plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR) en el estado estacionario tras administrar dosis múltiples de valaciclovir a 6 sujetos con función renal normal (media de aclaramiento de creatinina 111 ml/min, rango 91-144 ml/min) que recibieron 2.000 mg cada 6 horas y 3 sujetos con insuficiencia renal grave (media de aclaramiento de creatinina 26 ml/min, rango 17-31 ml/min) que recibieron 1.500 mg cada 12 horas. En plasma y líquido cefalorraquídeo las concentraciones de aciclovir, CMMG y 8-OH-ACV fueron de media 2, 4 y 5-6 veces mayores, respectivamente, en insuficiencia renal en comparación con la función renal normal.

Insuficiencia hepática
Los datos farmacocinéticos indican que la insuficiencia hepática disminuye la tasa de conversión de valaciclovir a aciclovir pero no la cantidad convertida. La semivida de aciclovir no se ve afectada.

Mujeres embarazadas
Un estudio de farmacocinética de valaciclovir y aciclovir durante fases avanzadas del embarazo indica que el embarazo no afecta a la farmacocinética de valaciclovir.

Excreción a la leche materna
Tras la administración oral de una dosis de 500 mg de valaciclovir, se obtuvieron unas concentraciones máximas de aciclovir (C_{max}) en leche materna que oscilaban entre 0,5 y 2,3 veces las concentraciones séricas de aciclovir maternas. La mediana de la concentración de aciclovir en leche materna fue de 2,24 microgramos/ml (9,95 micromoles/l). Con una dosis de valaciclovir materna de 500 mg dos veces al día, se expondría al bebé a una dosis oral diaria de aciclovir de 0,61 mg/kg/día. La semivida de eliminación de aciclovir de la leche materna fue similar a la sérica. No se detectó valaciclovir inalterado en el suero materno, leche materna o la orina del niño.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos revelaron que no hay riesgos especiales para los humanos basándose en los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Valaciclovir no afectó a la fertilidad en ratas macho o hembra dosificadas por vía oral.

Valaciclovir no fue teratogénico en ratas o conejos. Valaciclovir se metaboliza casi completamente a aciclovir. La administración subcutánea de aciclovir en ensayos internacionalmente aceptados no produjo efectos teratogénicos en ratas ni en conejos. En estudios adicionales en ratas, se observaron anormalidades fetales y toxicidad materna a dosis subcutáneas que produjeron unos niveles plasmáticos de aciclovir de 100 microgramos/ml (más de 10 veces la dosis única de valaciclovir de 2.000 mg en humanos con función renal normal).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:

Almidón de maíz
Croscarmelosa sódica
Fumarato estearílico de sodio
Celulosa, en polvo

Cubierta pelicular:

Hipromelosa
Dióxido de titanio
Macrogol 400
Polisorbato 80.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Blisters transparentes de PVC/PVdC-Aluminio o blisters OPA/Alu/PVC –Aluminio o blisters PVC/Aclar – Aluminio.
Tamaños de envase: 1, 4, 6, 8, **10,** 24, 30, **42,** 90 y 112 comprimidos recubiertos con película. Envases clínicos de 50 (50x1) comprimidos recubiertos con película.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

6.4. Precauciones especiales de conservación

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva GmbH
Graf-Arco-Str. 3 Ulm, 89079
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70027

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Septiembre 2008/Octubre 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2021

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios