

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Valaciclovir Aristo 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Valaciclovir Aristo 1000 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Valaciclovir 500 mg comprimidos recubiertos con película.  
Cada comprimido contiene valaciclovir hidrocloreto (hidratado) equivalente a 500 mg de valaciclovir.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

#### Composición cualitativa y cuantitativa

Valaciclovir 500 mg comprimidos recubiertos con película.  
Cada comprimido contiene valaciclovir hidrocloreto (hidratado) equivalente a 500 mg de valaciclovir.

Valaciclovir 1000 mg comprimidos recubiertos con película  
Cada comprimido contiene valaciclovir hidrocloreto (hidratado) equivalente a 1000 mg de valaciclovir.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Valaciclovir 500 mg comprimidos recubiertos con película  
Comprimidos recubiertos azules con forma de cápsula con una ranura parcial en ambos lados con una “F” en un lado y un “9” y un “3” en el otro.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Valaciclovir 1000 mg comprimidos recubiertos con película  
Comprimidos recubiertos azules con forma de cápsula con una ranura parcial en ambos lados con una “F” en un lado y un “8” y un “3” en el otro.

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 (herpes) y zoster oftálmico en adultos inmunocompetentes (ver sección 4.4).

Valaciclovir está indicado para el tratamiento del herpes zoster en pacientes adultos con inmunosupresión leve o moderada (ver sección 4.4).

##### Infecciones por virus herpes simplex (VHS)

Valaciclovir está indicado

- para el tratamiento y supresión de infecciones de la piel y mucosas por el virus herpes simplex incluyendo:
  - tratamiento del primer episodio de herpes genital en pacientes inmunocompetentes
  - recurrencias de herpes genital en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos
  - supresión de herpes genital recurrente en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos
- tratamiento y supresión de infecciones oculares recurrentes por el virus herpes simplex (ver sección 4.4)

No se han realizado estudios 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 infecciones por citomegalovirus y para enfermedades tras el trasplante de órganos sólidos en adultos y adolescentes (ver sección 4.4).

## **4.2. Posología y forma de administración**

### Infecciones por virus de varicela zoster (VVZ)-herpes zoster

Se debe aconsejar a los pacientes que empiecen el tratamiento tan pronto como sea posible después de ser diagnosticados de herpes zoster. No hay datos sobre tratamientos empezados más tarde de 72 horas después del comienzo de la erupción por zoster.

#### Adultos inmunocompetentes

La dosis en pacientes inmunocompetentes es de 1000 mg tres veces al día durante siete días (dosis diaria total de 3000 mg). Esta dosis se debe reducir según el aclaramiento de creatinina (ver Alteración de la función renal más abajo).

#### Adultos inmunocomprometidos

La dosis en adultos inmunocomprometidos es de 1000 mg tres veces al día durante al menos siete días (dosis diaria total de 3000 mg) y durante dos días después de que se forme costra en las lesiones. Esta dosis se debe reducir según el aclaramiento de creatinina (ver Alteración de la función renal más abajo).

En pacientes inmunocomprometidos, se sugiere un tratamiento antiviral en pacientes que se presenten dentro de la primera semana de formación de vesículas o en cualquier momento antes de que se forme costra en toda la lesión.

### Tratamiento de infecciones por virus herpes simplex (VHS) en adultos y adolescentes ( $\geq 12$ años)

#### Adultos inmunocompetentes y adolescentes ( $\geq 12$ años)

La dosis es de 500 mg de valaciclovir dos veces al día (dosis diaria total de 1000 mg). Esta dosis se debe reducir según el aclaramiento de creatinina (Ver Alteración de la función renal más abajo).

Para episodios recurrentes, el tratamiento debe durar de tres a cinco días. Para episodios iniciales, que pueden ser más graves, el tratamiento puede tener que extenderse a diez días. El tratamiento debe empezar lo antes posible. Para episodios recurrentes de herpes simplex, esto debe ser idealmente durante el período prodrómico o inmediatamente después de la aparición de los primeros signos o síntomas. Valaciclovir puede prevenir el desarrollo de lesiones cuando se toma con los primeros signos y síntomas de una recurrencia de virus de herpes simplex.

#### Herpes labial

Para el herpes labial (herpes febril), valaciclovir 2000 mg dos veces al día durante un día es un tratamiento efectivo en adultos y adolescentes. La segunda dosis debe tomarse unas 12 horas (no antes de 6 horas) después de la primera dosis. Esta dosis se debe reducir según el aclaramiento de creatinina (ver Alteración de la función renal más abajo). Cuando se use este régimen de dosis, el tratamiento no debe exceder un día, ya que esto ha demostrado no proporcionar beneficio clínico adicional. El tratamiento se debe iniciar al primer síntoma de herpes febril (por ejemplo hormigueo, picor o ardor).

#### Adultos inmunocomprometidos

Para el tratamiento del virus herpes simplex en pacientes inmunocomprometidos, la dosis es de 1000 mg dos veces al día durante al menos 5 días, tras la evaluación de la gravedad de la condición clínica y el estado inmunológico del paciente. Esta dosis se debe reducir según el aclaramiento de creatinina (ver Alteración de la función renal más abajo). Para obtener el máximo beneficio clínico, el tratamiento debe empezarse en 48 horas. Se recomienda una vigilancia estricta de la evolución de las lesiones.

#### Supresión de infecciones recurrentes por virus herpes simplex (VHS) en adultos y adolescentes ( $\geq 12$ años)

##### Adultos inmunocompetentes y adolescentes ( $\geq 12$ años)

La dosis es de 500 mg de valaciclovir tomados una vez al día. Algunos pacientes con reapariciones muy frecuentes ( $\geq 10$ /año en ausencia de tratamiento) pueden obtener beneficio adicional de la dosis diaria de 500 mg tomada como una dosis dividida (250 mg dos veces al día). Esta dosis se debe reducir según el aclaramiento de creatinina (ver Alteración de la función renal más abajo). El tratamiento se debe re-evaluar 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 según el aclaramiento de creatinina (ver Alteración de la función renal más abajo). El tratamiento se debe re-evaluar después de 6 a 12 meses de tratamiento.

#### Profilaxis de la infección y enfermedad por citomegalovirus (CMV) en adultos y adolescentes ( $\geq 12$ años)

La dosis de valaciclovir es de 2000 mg cuatro veces al día, que debe empezarse lo antes posible tras el trasplante. Esta dosis se debe reducir según el aclaramiento de creatinina (ver Alteración de la función renal más abajo).

La duración del tratamiento generalmente será de 90 días, pero puede necesitar ampliarse en pacientes de alto riesgo.

#### Poblaciones especiales

##### Población pediátrica

No se ha evaluado la eficacia de Valaciclovir en niños menores de 12 años.

##### Pacientes de edad avanzada

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de insuficiencia renal en pacientes de edad avanzada y la dosis se debe ajustar en consecuencia (ver Alteración de la función renal más abajo). Se debe mantener una hidratación adecuada.

##### Insuficiencia renal

Se recomienda precaución cuando se administre valaciclovir a pacientes con la función renal alterada. Se debe mantener una hidratación adecuada. La dosis de valaciclovir se debe reducir en pacientes con la función renal alterada tal y como se muestra en la Tabla 1 más abajo.

En pacientes con hemodiálisis intermitente, la dosis de valaciclovir se debe administrar después de que se haya realizado la hemodiálisis. El aclaramiento de creatinina se debe monitorizar frecuentemente, especialmente en los períodos en que la función renal esté cambiando rápidamente, por ejemplo inmediatamente después de un trasplante renal o injerto. La dosis de valaciclovir debe ajustarse en consecuencia.

### Insuficiencia hepática

Los estudios con una dosis de 1000 mg de valaciclovir en pacientes adultos muestran que la modificación de la dosis no es necesaria en pacientes con cirrosis leve o moderada (función hepática sintética mantenida). Los datos farmacocinéticos en pacientes adultos con cirrosis avanzada (función sintética hepática alterada y evidencia de derivación porto-sistémico) no indican la necesidad de ajuste de dosis; sin embargo la experiencia clínica es limitada. Para dosis más altas (4000 mg o más al día), ver sección 4.4.

Tabla 1: AJUSTE DE DOSIS PARA PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

| Indicaciones terapéuticas   | Aclaramiento de creatinina (mL/min) | Dosis de Valaciclovir <sup>a</sup> |
|---|-------------------------------------|------------------------------------|
| Infecciones por virus varicela zoster (VVZ)   |                                     |                                    |
| <i>Tratamiento de herpes zoster en adultos inmunocompetentes e inmunocomprometidos</i>                                      | ≥ 50                                | 1000 mg tres veces al día          |
|   | 30 a 49                             | 1000 mg dos veces al día           |
|   | 10 a 29                             | 1000 mg una vez al día             |
|   | 10                                  | 500 mg una vez al día              |
| Infecciones por virus herpes simplex (VHS)  |                                     |                                    |
| <i>Tratamiento de infecciones por VHS</i>   |                                     |                                    |
| - adultos inmunocompetentes y adolescentes  | ≥ 30                                | 500 mg dos veces al día            |
|   | < 30                                | 500 mg una vez al día              |
| - adultos inmunocomprometidos   | ≥ 30                                | 1000 mg dos veces al día           |
|   | < 30                                | 1000 mg una vez al día             |
| <i>Tratamiento de herpes labial (herpes febril) en adultos inmunocompetentes y adolescentes (régimen alternativo 1-día)</i> | ≥ 50                                | 2000 mg dos veces en un día        |
|   | 30 a 49                             | 1000 mg dos veces en un día        |
|   | 10 a 29                             | 500 mg dos veces en un día         |
|   | < 10                                | 500 mg en una dosis única          |
| <i>Supresión de infecciones por VHS</i>   |                                     |                                    |
| - adultos inmunocompetentes y adolescentes  | ≥ 30                                | 500 mg una vez al día <sup>b</sup> |
|   | < 30                                | 250 mg una vez al día              |
| - adultos inmunocomprometidos   | ≥ 30                                | 500 mg dos veces al día            |
|   | < 30                                | 500 mg una vez al día              |
| Infecciones por citomegalovirus (CMV)   |                                     |                                    |
| <i>Profilaxis de CMV en receptores de trasplantes de órganos sólidos en adultos y</i>                                       | ≥ 75                                | 2000 mg cuatro veces al día        |
|   | 50 a <75                            | 1500 mg cuatro                     |

|                     |                    |                           |
|---------------------|--------------------|---------------------------|
| <i>adolescentes</i> |                    | veces al día              |
|                     | 25 a < 50          | 1500 mg tres veces al día |
|                     | 10 a < 25          | 1500 mg dos veces al día  |
|                     | < 10 o en diálisis | 1500 mg una vez al día    |

<sup>a</sup> Para pacientes en hemodiálisis intermitente, la dosis se debe dar después de la diálisis los días de diálisis.

<sup>b</sup> Para la supresión de VHS en individuos inmunocompetentes con un historial de  $\geq 10$  reapariciones/año, se pueden obtener resultados mejores con dosis de 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.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Estado de hidratación

Se debe extremar la precaución para asegurar una ingesta adecuada de líquidos en pacientes con riesgo de deshidratación, especialmente los pacientes de edad avanzada.

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

Aciclovir se elimina por aclaramiento renal, por tanto la dosis de valaciclovir se debe reducir 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 se debe considerar la necesidad de reducir la dosis 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 debe monitorizar estrechamente en busca de tales efectos. En los casos comunicados, estas reacciones fueron generalmente reversibles cuando se suspendió 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 (4000 mg o más al día) en pacientes con enfermedad hepática. No se han realizado estudios específicos de valaciclovir en el trasplante de hígado, y por tanto dosis más altas de 4000 mg se deben administrar con precaución en estos pacientes.

#### Uso para el tratamiento del zoster

La respuesta clínica se debe controlar estrechamente, en particular en pacientes inmunocomprometidos. Se debe tener en consideración el tratamiento antiviral por vía intravenosa cuando la respuesta al tratamiento oral se considere insuficiente.

Los pacientes con complicaciones del herpes zoster, es decir, aquellos con implicación visceral, zoster diseminado, neuropatías motoras, encefalitis y complicaciones cerebrovasculares se deben tratar con terapia antiviral intravenosa.

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

#### Transmisión del herpes genital

Se debe aconsejar a los pacientes que eviten tener relaciones sexuales cuando los síntomas estén presentes incluso aunque hayan iniciado el tratamiento con un antiviral. Durante el tratamiento de supresión con agentes antivirales, la frecuencia de diseminación viral se reduce significativamente. Sin embargo, el riesgo de transmisión aún es posible. Por tanto, además del tratamiento con valaciclovir, se recomienda que los pacientes realicen prácticas sexuales seguras.

#### Uso en infecciones oculares por VHS

Se debe vigilar estrechamente la respuesta clínica en estos pacientes. Se debe considerar el tratamiento antiviral por vía intravenosa cuando la respuesta al tratamiento oral es poco probable que sea suficiente.

#### Uso en infecciones por CMV

Los datos sobre la eficacia de valaciclovir en pacientes trasplantados (~200) con alto riesgo de enfermedad por citomegalovirus (por ejemplo un donante positivo en citomegalovirus /receptor negativo en citomegalovirus o empleo de terapia de inducción con globulina antitimocítica) indican que valaciclovir se debe utilizar sólo en estos pacientes cuando por cuestiones de seguridad se excluya el uso de valganciclovir o ganciclovir.

Dosis altas de valaciclovir, como las requeridas en la profilaxis de citomegalovirus pueden resultar en efectos adversos más frecuentes, incluido trastorno en el Sistema Nervioso Central, que los observados con dosis más bajas administradas para otras indicaciones (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser vigilados estrechamente en busca de cambios en la función renal, y se debe ajustar las dosis en consonancia (ver sección 4.2).

#### Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

DRESS, que puede amenazar la vida o ser mortal, se ha notificado en asociación con el tratamiento con valaciclovir. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y se debe monitorizar estrechamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de DRESS, se debe retirar el 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 se debe reiniciar en ningún momento.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La combinación de valaciclovir con medicamentos nefrotóxicos debe usarse con precaución, especialmente en caso de insuficiencia renal y se debe realizar una monitorización regular de la función renal. Esto se aplica también en la administración concomitante de aminoglucósidos, compuestos de organoplatino, medios de contraste yodados, metotrexato, pentamidina, foscarnet, ciclosporina y tacrolimus.

Aciclovir se elimina inalterado principalmente en la orina por secreción tubular activa. Después de la administración de 1000 mg de valaciclovir, cimetidina y probenecid reducen el aclaramiento renal de aciclovir y aumentan el AUC de aciclovir alrededor de un 25% y un 45%, respectivamente, mediante la inhibición de la secreción renal activa de aciclovir.

Cimetidina y probenecid tomados junto con valaciclovir aumentaron el AUC de aciclovir un 65%. Otros medicamentos (incluido por ejemplo tenofovir) administrados al mismo tiempo, que compiten con o inhiben la secreción tubular activa pueden aumentar las concentraciones en plasma de la sustancia administrada concomitantemente.

En pacientes que reciban concentraciones mayores de valaciclovir (por ejemplo a dosis para el tratamiento de zoster o la profilaxis de citomegalovirus), se requiere precaución durante la administración concomitante con medicamentos que inhiben la secreción tubular renal activa.

Se han mostrado aumentos en las AUCs plasmáticas de aciclovir y del metabolito inactivo de micofenolato de metilo, un agente inmunosupresor utilizado en pacientes trasplantados, cuando se coadministran estos medicamentos. No se observan cambios en los picos de concentración o en las AUCs en la coadministración de valaciclovir y micofenolato de mofetilo en voluntarios sanos. La experiencia clínica con el uso de esta combinación es limitada.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Hay una cantidad limitada de datos sobre el uso de valaciclovir y una cantidad moderada de datos sobre el uso de aciclovir en el embarazo disponibles a partir de los registros de embarazo que han documentado las consecuencias en mujeres expuestas a valaciclovir o a aciclovir (el metabolito activo de valaciclovir) oral o intravenoso; 111 y 1246 resultados (29 y 756 expuestas durante el primer trimestre de embarazo, respectivamente) y la experiencia post-comercialización no indican malformaciones o toxicidad fetal o neonatal. Los estudios en animales no muestran toxicidad reproductiva para valaciclovir (ver sección 5.3). Valaciclovir sólo debe utilizarse en el embarazo si los beneficios potenciales del tratamiento superan 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 esperan efectos en los recién nacidos/lactantes ya que la dosis ingerida por el niño es menor del 2% de la dosis terapéutica de aciclovir intravenoso para el tratamiento de herpes neonatal (ver sección 5.2). Valaciclovir debe utilizarse con precaución durante la lactancia y sólo cuando esté clínicamente indicado.

### Fertilidad

Valaciclovir no afectó a la fertilidad en ratas cuando se administró por vía oral. Se ha observado en ratas y perros atrofia testicular y aspermatogenesis a dosis altas parenterales de aciclovir. No se realizaron estudios de fertilidad en humanos con valaciclovir, pero no se comunicaron cambios en el recuento de espermatozoides, motilidad o morfología en 20 pacientes después de 6 meses de tratamiento diario con de 400 a 1000 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. El estado clínico de los pacientes y el perfil de reacciones adversas de valaciclovir deben tenerse en cuenta a la hora de considerar la capacidad del paciente para conducir o manejar maquinaria. Además, no se puede predecir un efecto perjudicial a partir de la farmacología del principio activo.

## **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas más frecuentes en al menos una indicación comunicadas por pacientes tratados con valaciclovir en ensayos clínicos fueron cefalea y náuseas. Reacciones adversas más graves como púrpura trombocitopénico trombótico/ síndrome urémico hemolítico, fallo renal agudo y alteraciones neurológicas se verán con mayor detalle en otras secciones de la Ficha Técnica.

Las reacciones adversas se enumeran a continuación por órganos corporales y por frecuencia.

Para la clasificación de las reacciones adversas se usan las siguientes categorías de frecuencia:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000, \leq 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000, \leq 1/1.000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

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

Para las reacciones adversas identificadas durante la postcomercialización, pero no observadas en los ensayos clínicos, se ha utilizado el valor más conservador del punto estimado (“regla del tres”) para asignar la categoría de frecuencia de la reacción adversa. Para reacciones adversas identificadas como asociadas

con valaciclovir, la incidencia del estudio se ha utilizado para asignar la categoría de frecuencia de las reacciones adversas. La base de datos de ensayos clínicos de seguridad se basa en 5855 individuos expuestos a valaciclovir en ensayos clínicos cubriendo varias indicaciones (tratamiento de herpes zoster, tratamiento /supresión de herpes genital y tratamiento de herpes febril).



|  |          |
|--|----------|
| <b>Datos de los ensayos clínicos Trastornos del sistema nervioso</b> |          |
| frecuentes:  | Cefalea. |
| Trastornos gastrointestinales  |          |
| Frecuentes:  | Náuseas  |

#### Datos postcomercialización

|  |  |
|--|--|
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>   |  |
| Poco frecuentes:   | Leucopenia, trombocitopenia  |
| La leucopenia se comunica fundamentalmente en pacientes inmunocomprometidos  |  |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>   |  |
| Raras:   | Anafilaxis   |
| <b>Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso</b>   |  |
| Frecuentes:  | Mareo  |
| Poco frecuentes:   | Confusión, alucinaciones, disminución de la conciencia, temblor, agitación   |
| Raras:   | Ataxia, disartria, convulsiones, encefalopatía, coma, síntomas psicóticos.   |
| Los trastornos neurológicos, en ocasiones graves, pueden estar relacionados con encefalopatía e incluir confusión, agitación, convulsiones, alucinaciones, coma. Estos acontecimientos son generalmente reversibles y se han visto normalmente en pacientes con insuficiencia renal o con otros factores predisponentes (ver sección 4.4). En pacientes con trasplante de órganos que recibieron dosis altas (8 g al día) de Valaciclovir para la profilaxis de citomegalovirus, tuvieron lugar reacciones neurológicas con mayor frecuencia que con dosis menores utilizadas para otras indicaciones. |  |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>   |  |
| Poco frecuentes:   | Disnea   |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>   |  |
| Frecuentes:  | Vómitos, diarrea   |
| Poco frecuentes:   | Molestias abdominales  |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>   |  |
| Poco frecuentes:   | Aumentos reversibles en las pruebas de función hepática (por ejemplo bilirrubina, enzimas hepáticas)   |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>   |  |
| Frecuentes:  | Erupciones incluyendo fotosensibilidad, prurito.   |
| Poco frecuentes:   | Urticaria  |
| Raras:   | Angioedema   |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>  |  |
| Poco frecuentes:   | Dolor renal  |
| Raras:   | Insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda (especialmente en pacientes de edad avanzada o en pacientes con insuficiencia renal que reciben dosis mayores que las recomendadas) |
| El dolor renal puede estar asociado a fallo renal.<br>También se ha comunicado la precipitación intratubular de cristales de aciclovir en el riñón. Debe asegurarse una ingesta adecuada de líquido durante el tratamiento (ver sección 4.4)   |  |

#### Información adicional en poblaciones especiales

Se han comunicado en ensayos clínicos casos de insuficiencia renal, anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia (a veces en combinación) en pacientes adultos gravemente inmunocomprometidos, en particular en aquellos con enfermedad VIH avanzada, que estén recibiendo dosis altas (8 g al día) de valaciclovir durante períodos prolongados. Estos hallazgos también han sido observados en pacientes no tratados con valaciclovir que tengan las mismas enfermedades subyacentes o simultáneas.

## 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, agitación, disminución del estado de conciencia y coma, en pacientes que recibieron sobredosis de valaciclovir. También pueden producirse náuseas y vómitos. Se requiere precaución para evitar una sobredosificación involuntaria. Muchos de los casos comunicados implicaron pacientes con insuficiencia renal y personas mayores que recibieron dosis repetidas, debido a la falta de una reducción adecuada de la dosis.

#### Tratamiento

Debe observarse estrechamente a los pacientes en busca de signos de toxicidad. La hemodiálisis aumenta significativamente la eliminación de aciclovir de la sangre y puede, por tanto, ser considerada una opción de manejo en el caso de una sobredosis sintomática.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Nucleósidos y nucleótidos, excluidos los inhibidores de la transcriptasa inversa.

Código ATC: J05A B11

#### Mecanismo de acción

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

Valaciclovir, en humanos, se convierte rápida y casi completamente en aciclovir y valina, probablemente por la enzima llamada valaciclovir hidrolasa.

Aciclovir es un inhibidor específico de los herpes virus con actividad *in vitro* frente a los virus herpes simplex (VHS) tipo 1 y tipo 2, virus varicela zoster (VVZ), citomegalovirus (CMV), Virus EpsteinBarr (VEB), y virus herpes humano 6 (VHH-6).

Aciclovir inhibe la síntesis de ADN del herpes virus una vez que ha sido fosforilado a la forma activa trifosfato.

La primera etapa de la fosforilación requiere la actividad de un enzima virus-específica. En el caso del VHS, VVZ y VEB esta enzima es la timidina kinasa viral (TK), que se encuentra presente sólo en las células infectadas por el virus. La selectividad se mantiene en el CMV con la fosforilación, por lo menos parcialmente, siendo mediada por la fosfotransferasa producto del gen UL97. Este requerimiento para la 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 kinasas celulares. Aciclovir trifosfato inhibe competitivamente la ADN polimerasa viral, y la incorporación de este nucleósido da como

resultado la terminación obligada de la cadena, interrumpiendo la síntesis del ADN viral y bloqueando de esta forma la replicación viral.

### Efectos farmacodinámicos

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

La monitorización de aislados clínicos de VHS y VVZ obtenidos en pacientes que estaban recibiendo tratamiento con aciclovir o profilaxis ha revelado que el virus con sensibilidad reducida a aciclovir es extremadamente raro en el huésped inmunocompetente y se encuentra poco frecuentemente en individuos poco comprometidos por ejemplo receptores de trasplantes de médula ósea o de órganos, pacientes recibiendo quimioterapia para enfermedades malignas y personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia (VIH).

### Eficacia clínica y seguridad

#### *Infección por Virus de Varicela Zoster*

Valaciclovir acelera la resolución del dolor: reduce la duración y la proporción de pacientes con dolor asociado a zoster, que incluye neuralgia aguda y, en pacientes mayores de 50 años, también neuralgia post-herpética. Valaciclovir reduce el riesgo de complicaciones oculares de zoster oftálmico.

Generalmente se considera de forma estándar la terapia intravenosa para el tratamiento de zoster en pacientes inmunocomprometidos, sin embargo, datos limitados indican un beneficio clínico de valaciclovir en el tratamiento de infección de VVZ (herpes zoster) en determinados pacientes inmunocomprometidos, incluidos aquellos con cáncer de órganos sólidos, VIH, enfermedades autoinmunes, linfoma, leucemia y trasplantes de células madre.

#### *Infección por Virus Herpes Simplex*

Valaciclovir se debe administrar para infecciones oculares por VHS de acuerdo con las directrices de tratamiento adecuadas.

Se realizaron estudios del tratamiento y supresión de herpes genital con valaciclovir en pacientes coinfectados con VIH/VHS con un recuento medio de CD4 de  $>100$  células/mm<sup>3</sup>. Valaciclovir 500 mg dos veces al día fue superior a 1000 mg una vez al día para la supresión de las recurrencias sintomáticas. En relación a la duración del episodio de herpes, valaciclovir 1000 mg dos veces al día fue comparable a aciclovir oral 200 mg cinco veces al día para el tratamiento de las recurrencias. Valaciclovir no se ha estudiado en pacientes con deficiencia inmunológica grave.

Se ha documentado la eficacia de valaciclovir en el tratamiento de otras infecciones de la piel por VHS.

Valaciclovir ha mostrado eficacia en el tratamiento de herpes labial (herpes febril), mucositis debida a quimioterapia o radioterapia, reactivación del VHS tras técnicas de rejuvenecimiento facial y herpes *gladiatorum*. En base a la experiencia histórica de aciclovir, valaciclovir parece ser tan efectivo como aciclovir para el tratamiento del eritema multiforme, eczema herpético y panadizo herpético.

Valaciclovir ha demostrado reducir el riesgo de transmisión del herpes genital en adultos inmunocompetentes cuando se toma como terapia supresiva combinada con prácticas sexuales seguras. Se realizó un estudio doble ciego, controlado con placebo en 1484 parejas heterosexuales adultas inmunocompetentes discordantes en infección con VHS-2. Los resultados mostraron reducciones significativas en el riesgo de transmisión: 75% (adquisición del VHS-2 sintomático), 50 % (seroconversión del VHS-2) y 48% (adquisición global del VHS-2) para valaciclovir comparado con placebo. Entre los individuos que participaron en un subestudio de diseminación viral, valaciclovir redujo significativamente

la diseminación un 73% en comparación con placebo (ver sección 4.4 para información adicional sobre la reducción de la transmisión).

#### Infección por citomegalovirus (ver sección 4.4)

La profilaxis de CMV con valaciclovir en individuos que han recibido un trasplante de órganos sólidos (riñón, corazón) disminuye la aparición de rechazo agudo, infecciones oportunistas y otras infecciones por herpes virus (VHS, VVZ). No hay un estudio comparativo directo frente a valganciclovir para definir el manejo terapéutico óptimo de pacientes con trasplante de órganos sólidos.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Valaciclovir es un profármaco de aciclovir. La biodisponibilidad de aciclovir procedente de valaciclovir es de alrededor de 3,3 a 5,5 veces mayor que la observada clásicamente para aciclovir oral. Después de la administración oral, valaciclovir presenta una buena absorción, y rápidamente se convierte en aciclovir y valina prácticamente en su totalidad. Esta conversión está mediada probablemente por una enzima aislada del hígado humano llamada valaciclovir hidrolasa. La biodisponibilidad de aciclovir a partir de 1000 mg de valaciclovir es de 54%, y no se reduce con la comida. La farmacocinética de valaciclovir no es proporcional a la dosis. El porcentaje y la duración de la absorción disminuyen con el aumento de dosis, resultando en un aumento en la  $C_{max}$  menor de lo proporcional por encima del rango de dosis terapéutico y una biodisponibilidad reducida a dosis superiores a 500 mg. Los cálculos de los parámetros de farmacocinética de aciclovir después de dosis únicas de 250 a 2000 mg de valaciclovir en individuos sanos con función renal normal se muestran a continuación.

| Parámetro farmacocinético de Aciclovir |                  | 250 mg (N=15)   | 500 mg (N=15)  | 1000 mg (N=15) | 2000 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                                    | h.microgramos/mL | 5,50 ± 0,82     | 11,1 ± 1,75    | 18,9 ± 4,51    | 29,5 ± 6,36   |

$C_{max}$ = concentración pico;  $T_{max}$ = tiempo en la concentración pico,; AUC= curva de 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 inalterado son sólo alrededor de un 4% de los niveles pico de aciclovir, se producen a un tiempo medio de de 30 a 100 minutos post-dosis, y están en el límite de cuantificación o por debajo 3 horas después de la dosis. Los perfiles farmacocinéticos de valaciclovir y aciclovir son similares después de dosis únicas y repetidas. Las infecciones por herpes zoster, herpes simplex y VIH no alteran de forma significativa la farmacocinética de valaciclovir y aciclovir después de la administración oral de valaciclovir comparado con adultos sanos. En receptores de trasplante a los que se administró valaciclovir 2000 mg 4 veces al día, los picos de concentración de aciclovir son parecidas o mayores que aquellas en voluntarios sanos que están recibiendo la misma dosis. Las AUCs diarias estimadas son apreciablemente mayores.

### Distribución

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

## Metabolismo o Biotransformación

Después de la administración oral, valaciclovir se convierte en aciclovir y L-valina por metabolismo de primer paso intestinal y/o metabolismo hepático. Aciclovir se convierte en pequeña medida en los metabolitos 9(carboximetoxi)metilguanina (CMMG) mediante la alcohol y aldehído deshidrogenasa y a 8-hidroxi-aciclovir (8-OH-ACV) mediante la aldehído oxidasa. Aproximadamente el 88% de la exposición plasmática combinada total es atribuible a aciclovir, 11% a CMMG y 1% a 8-OH-ACV. Ni valaciclovir ni aciclovir se metabolizan por enzimas del citocromo P450.

## Eliminación

Valaciclovir se elimina por la orina principalmente como aciclovir (más del 80% de la dosis recuperada) y el metabolito de aciclovir CMMG (alrededor de 14% de la dosis recuperada). El metabolito 8-OH-ACV se detecta sólo en pequeñas cantidades en la orina (<2% de la dosis recuperada). Menos del 1% de la dosis administrada de valaciclovir se recupera en orina como medicamento inalterado. En pacientes con función renal normal la semivida de eliminación plasmática de aciclovir después de dosis únicas y dosis múltiples es de aproximadamente 3 horas.

## Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

### Poblaciones especiales

#### Insuficiencia renal

La eliminación de aciclovir está correlacionada con la función renal, y la exposición a aciclovir aumentará con el aumento de la insuficiencia renal. En pacientes con una enfermedad renal terminal, la media de la semivida de eliminación de aciclovir después de la administración de valaciclovir es aproximadamente 14 horas, comparada con las 3 horas para la función renal normal (ver sección 4.2)

Se estudió la exposición a aciclovir y a sus metabolitos CMMG y 8-OH-ACV en plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR) en el estado estacionario después de la administración de dosis múltiples de valaciclovir a 6 individuos con función renal normal (media de aclaramiento de creatinina 111 mL/min, rango 91-144 mL/min) que recibieron 2000 mg cada 6 horas y 3 individuos con insuficiencia renal grave (media CLr 26 mL/min, rango 17-31 mL/min) que recibieron 1500 mg cada 12 horas. Tanto en plasma como en LCR, las concentraciones de aciclovir, CMMG y 8-OH-ACV estuvieron en una media de 2, 4 y 5-6 veces mayor, respectivamente, en insuficiencia renal en comparación con la función renal normal.

#### Insuficiencia hepática

Los datos farmacocinéticos indican que la insuficiencia hepática disminuye el porcentaje de conversión de valaciclovir a aciclovir pero no la duración de la conversión. La semivida de aciclovir no está afectada.

#### Mujeres embarazadas

Un estudio de la farmacocinética de valaciclovir y aciclovir durante fases tardías del embarazo indica que el embarazo no afecta la farmacocinética de valaciclovir.

#### Transferencia a la leche materna

Después de la administración oral de una dosis de 500 mg de valaciclovir, los picos de concentraciones de aciclovir (C<sub>max</sub>) en la leche materna oscilaron de 0,5 a 2,3 veces las concentraciones maternas de aciclovir sérico. La concentración media de aciclovir en leche materna fue de 2,24 microgramos/ml (9,95 micromoles/L). Con una dosis materna de valaciclovir de 500 mg dos veces al día, este nivel podría exponer al lactante a una dosis diaria oral de aciclovir de aproximadamente 0,61 mg/kg/día. La semivida de eliminación de aciclovir de la leche materna fue similar a la del plasma. No se detectó valaciclovir sin modificar en el suero de la madre, leche materna o en la orina del niño.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos no revelaron peligro especial para humanos en base a los estudios convencionales de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Valaciclovir no afectó a la fertilidad en ratas machos o hembras administrado por vía oral. Valaciclovir no fue teratogénico en ratas o conejos. Valaciclovir se metaboliza casi completamente a aciclovir. La administración subcutánea de aciclovir en pruebas aceptadas internacionalmente no produjo efectos teratogénicos en ratas o conejos. En estudios adicionales en ratas, se observaron anomalías fetales y toxicidad materna en dosis subcutáneas que produjeron niveles de aciclovir en plasma de 100 microgramos/mL (>10 veces mayor que una dosis única de valaciclovir de 2000 mg en humanos con función renal normal).

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

#### Núcleo

Celulosa microcristalina  
Crospovidona (Tipo A)  
Povidona K90  
Estearato magnésico

#### Recubrimiento

Opadry Azul 13B50578  
(Hipromelosa, laca de aluminio índigo carmín (E132), Dióxido de Titanio (E171), Macrogol 400, Polisorbato)

### 6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

### 6.3. Periodo de validez

3 años.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters transparentes de PVC/PVdC Aluminio o en un frasco de HDPE con cierre PP

#### Envase con blister:

500 mg: 5, 10, 21, 24, 30, 42, 50, 90 y 112 comprimidos

1000 mg: 5, 10, 14, 21, 24, 30, 42, 50 y 90 comprimidos

#### Frasco de HDPE:

500 mg & 1000 mg: 30 y 500 comprimidos

Puede que no se comercialicen todos los tamaños de envases.

### 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Straße 8-10  
13435 Berlin  
Alemania

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

73301- Valaciclovir Aristo 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
73302- Valaciclovir Aristo 1000 mg comprimidos recubiertos con película EFG

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

Fecha de la primera autorización : 02 de febrero de 2011  
Fecha de la última renovación: 31 de diciembre de 2013

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Julio 2020