

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Valaciclovir STADA 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Valaciclovir STADA 1.000 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

500 mg:

Cada comprimido contiene 556,240 mg de valaciclovir hidrocloreuro monohidrato, equivalente a 500 mg de valaciclovir.

1.000 mg:

Cada comprimido contiene 1112,48 mg de valaciclovir hidrocloreuro monohidrato, equivalente a 1.000 mg de valaciclovir.

Excipiente(s):

500 mg:

Cada comprimido contiene 55,82 mg de lactosa (equivalentes a 58,76 mg de lactosa monohidrato).

1.000 mg:

Cada comprimido contiene 111,64 mg de lactosa (equivalentes a 117,52 mg de lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos recubiertos con película, de color crema, oblongos y con ranura.

Los comprimidos pueden dividirse en partes iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

##### Infecciones por el virus Varicela zoster (VVZ)- herpes zoster

Valaciclovir STADA está indicado en el tratamiento de herpes zoster y zoster oftálmico en adultos inmunocompetentes (ver sección 4.4).

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

##### Infecciones por el virus Herpes Simple (VHS)

Valaciclovir STADA está indicado:

- Para el tratamiento y la supresión de infecciones por el VHS en la piel y membranas mucosas incluyendo:
  - Tratamiento del primer episodio de herpes genitales en adultos y adolescentes inmunocompetentes y en adultos inmunocomprometidos.
  - Tratamiento de recurrencias de herpes genitales 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 por el VHS (ver sección 4.4).

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

#### Infecciones por Citomegalovirus (CMV)

Valaciclovir STADA está indicado para la profilaxis de infecciones por CMV 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 el virus Varicela zoster (VZV)- herpes zoster

Se debe recomendar a los pacientes que comiencen el tratamiento lo antes posible tras el diagnóstico del herpes zoster. No hay datos disponibles sobre el tratamiento iniciado a partir de 72 horas tras el inicio de la erupción del herpes zoster.

#### *Adultos inmunocompetentes*

La dosis en pacientes inmunocompetentes es de 1.000 mg tres veces al día, durante siete días (dosis diaria total de 3.000 mg). Esta dosis deberá reducirse en función del aclaramiento de creatinina (ver Insuficiencia renal).

#### *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 deberá reducirse en función del aclaramiento de creatinina (ver Insuficiencia renal).

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 del Herpes Simple (VHS) en adultos y adolescentes ( $\geq 12$ años)

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

La dosis es de 500 mg de Valaciclovir STADA dos veces al día (dosis diaria total de 1.000 mg). Esta dosis deberá reducirse en función del aclaramiento de creatinina. (ver Insuficiencia renal).

Para episodios recurrentes, el tratamiento debería durar de 3 a 5 días. En episodios iniciales, que pueden ser más graves, el tratamiento podrá extenderse a 10 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 STADA puede prevenir el desarrollo de lesiones cuando se toma en los primeros signos y síntomas de recurrencia por VHS.

#### *Herpes labial*

Para herpes labiales (calenturas), valaciclovir 2000 mg dos veces al día durante un día es el tratamiento eficaz en adultos y adolescentes. La segunda dosis debe administrarse sobre las 12 horas (no antes de 6 horas) tras la primera dosis. Esta dosis deberá reducirse en función del aclaramiento de creatinina (ver Insuficiencia renal). Cuando se utiliza esta pauta posológica, el tratamiento no deberá exceder de un día, ya que se ha demostrado que no proporciona un beneficio clínico adicional. El tratamiento debe iniciarse con la aparición de los primeros síntomas de las calenturas (por ejemplo, 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. Esta dosis deberá reducirse en función del aclaramiento de creatinina (ver Insuficiencia renal). Para el beneficio clínico máximo, el tratamiento debe ser iniciado dentro de las 48 horas. Se aconseja una monitorización estricta de la evolución de las lesiones.

#### Supresión de infecciones recurrentes por virus Herpes Simple (HVS) en adultos y adolescentes ( $\geq 12$ años)

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

La dosis es de 500 mg de Valaciclovir STADA una vez al día. Para algunos pacientes con recurrencias muy frecuentes ( $\geq 10$ / año en ausencia de tratamiento), pueden beneficiarse de la dosis diaria de 500 mg dividida (250 mg dos veces al día). El tratamiento debe ser reevaluado después de 6-12 meses desde la terapia.

#### *Adultos inmunocomprometidos*

La dosis es de 500 mg de Valaciclovir STADA dos veces al día. Esta dosis deberá reducirse en función del aclaramiento de creatinina (ver Insuficiencia renal). El tratamiento debe ser reevaluado después de 6-12 meses desde la terapia.

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

La dosis de 2.000 mg de Valaciclovir STADA cuatro veces al día, se iniciará tan pronto como sea posible después del trasplante. Esta dosis puede reducirse en función del aclaramiento de creatinina (ver Insuficiencia renal).

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

#### Poblaciones especiales:

##### Pediatrías

La eficacia de Valaciclovir STADA en niños menores de 12 años no ha sido evaluada.

##### Pacientes de edad avanzada

Se debe considerar la posibilidad de insuficiencia renal en pacientes de avanzada edad, y en tal caso, la dosis se debe ajustar de acuerdo con esto (ver Insuficiencia renal).

Se debe mantener un nivel adecuado de hidratación.

##### Insuficiencia renal

Se recomienda tener precaución al administrar Valaciclovir STADA a pacientes con la función renal alterada. Debe mantenerse una hidratación adecuada. La dosis de Valaciclovir STADA debe reducirse en pacientes con la función renal adecuada, tal como se muestra en la tabla 1.

En pacientes sometidos a hemodiálisis intermitente, la dosis de Valaciclovir STADA debe administrarse tras haber realizado la hemodiálisis. El aclaramiento de creatinina debe monitorizarse de forma frecuente, especialmente durante los periodos en los que la función renal está alterada, por ejemplo, tras un trasplante o injerto. La dosis de Valaciclovir STADA debe ajustarse de acuerdo con esto.

##### Insuficiencia hepática

Estudios realizados con dosis única de valaciclovir de 1.000 mg en pacientes adultos, muestran que no es necesaria la modificación de dosis en pacientes con cirrosis leve o moderada (función de síntesis hepática mantenida). Los datos farmacocinéticos en pacientes adultos con cirrosis avanzada (función hepática sintética alterada y evidencia de codo portal-sistémico) no indican la necesidad de un ajuste de dosis; no obstante la experiencia clínica es limitada. Para dosis más altas (4000 mg o más al día), ver sección 4.4.

Tabla 1. AJUSTE DE LA DOSIS PARA PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

<b>Indicación terapéutica</b>	<b>Aclaramiento de creatinina (mL/min)</b>	<b>Dosis de valaciclovir<sup>a</sup></b>
<b>Infecciones por Varicela-Zoster Virus (VZV)</b>		
<i>Tratamiento de herpes zoster en adultos inmunocompetentes e inmunodeprimidos</i>	$\geq 50$ 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
<b>Infecciones por Herpes Simplex Virus (HSV)</b>		
<i>Tratamiento de infecciones VHS</i>		

- adultos y adolescentes inmunocompetentes	$\geq 30$ < 30	500 mg dos veces al día 500 mg una vez al día
- adultos inmunocomprometidos	$\geq 30$ < 30	1.000 mg dos veces al día 1.000 mg una vez al día
<i>Tratamiento de herpes labial (calentura) en adultos y adolescentes inmunocompetentes (régimen alternativo de un día)</i>	$\geq 50$ 30 a 49 10 a 29 <10	2.000mg dos veces en un día 1.000 mg dos veces en un día 500 mg dos veces en un día 500 mg dosis única
<b>Supresión de infecciones por VHS</b>		
- adultos y adolescentes inmunocompetentes	$\geq 30$ < 30	500 mg una vez al día <sup>b</sup> 250 mg una vez al día
- adultos inmunocomprometidos	$\geq 30$ < 30	500 mg dos veces al día 500 mg una vez al día
<b>Infecciones por Cytomegalovirus (CMV)</b>		
<i>Profilaxis CMV en pacientes transplantados adultos o adolescentes</i>	$\geq 75$ 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 administrará tras la diálisis los días de diálisis.  
b. Para la supresión de VHS en pacientes inmunocompetentes con una historia de  $\geq 10$  recurrencias /año, se pueden obtener mejores resultados con 250 mg dos veces al día.

### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a valaciclovir o a alguno de sus excipientes (ver sección 6.1).

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Estado de hidratación

Se debe tener cuidado para asegurar que hay una ingesta de fluidos adecuada en pacientes que están en riesgo de deshidratación, particularmente los pacientes de edad avanzada.

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

Aciclovir es eliminado por aclaramiento renal, por lo 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 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 día) en pacientes con enfermedad hepática. No se han llevado a cabo estudios específicos de valaciclovir en pacientes transplantados del hígado, y por lo tanto se debe tener precaución cuando se administran dosis más altas de 4.000 mg de valaciclovir a estos pacientes.

#### Uso para el tratamiento del zoster

La respuesta clínica se debe controlar estrechamente, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. Se debe considerar la terapia antiviral vía intravenosa cuando la respuesta por vía oral se considere insuficiente.

Los pacientes con complicaciones del herpes zoster, es decir, aquellos con implicación de las vísceras, zoster diseminado, neuropatías motoras, encefalitis o complicaciones cerebrovasculares deben ser tratados con una terapia antiviral intravenosa.

Además, los pacientes inmunocomprometidos con herpes zoster oftálmico o aquellos con un alto riesgo de diseminación de la enfermedad y de la afección de órganos viscerales deben ser tratados con terapia intravenosa antiviral.

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

#### Uso en infecciones oculares 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 CMV

Los datos acerca de la eficacia de valaciclovir en pacientes transplantados (~200) con alto riesgo de enfermedad por CMV (p.ej: donantes CMV-positivos/receptores CMV negativos, o el uso de la terapia de inducción con globulina antitimocítica) indican que el valaciclovir sólo debe utilizarse en estos pacientes cuando por razones de seguridad se excluye el uso de valganciclovir o ganciclovir

Las altas dosis de valaciclovir, requeridas para la profilaxis de CMV pueden 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)

#### Información sobre los excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **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 organoplatinados, 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 entre 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 un 65 %. Otros medicamentos (incluyendo p.ej. tenofovir) administrado 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 incrementar las concentraciones plasmáticas de sustancias administradas 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 transplantados, 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.

## 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 al aciclovir oral o intravenosos (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 prevén 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 espermatogénesis en ratas y perros. No se realizaron estudios de fertilidad en humanos con valaciclovir, pero no se notificaron cambios en el recuento de espermatozoides, motilidad o morfología de los espermatozoides en 20 pacientes tras 6 meses de tratamiento diario con 400 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 frecuentemente 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 se detallan más en otras secciones.

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  $\geq 1/100$  y < 1/10

Poco frecuentes  $\geq 1/1.000$  y < 1/100

Raras  $\geq 1/10.000$  y < 1/1.000

Muy raras < 1/10.000

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 los ensayos clínicos:

##### -Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuente: cefalea

##### - Trastornos gastrointestinales:

Frecuente: náuseas

#### Datos post-comercialización

##### - Trastornos de la sangre y del 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.

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 g 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

##### - Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Vómitos, diarrea

Poco frecuentes: Malestar abdominal

##### - Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: aumentos reversibles en las pruebas de la función hepática (ej. bilirrubina, enzimas hepáticas)

##### - Trastornos de la piel y subcutáneos

Frecuentes: Erupciones incluyendo fotosensibilidad, prurito  
Poco frecuentes: Urticaria  
Raras: Angioedema

#### - Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Dolor renal

Poco frecuentes: 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).

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 g 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:

[www.notificaram.es](http://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

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

Grupo Farmacoterapéutico: Nucleósidos y nucleótidos excluyendo los inhibidores de la transcriptasa inversa, código ATC: J05 A B11.

#### Mecanismo de acción

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



Valaciclovir se convierte de forma rápida y casi completamente en aciclovir y valina en el hombre por el enzima valaciclovir hidrolasa.

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

La primera fase de la fosforilación requiere la actividad de un enzima virus específica. En el caso del VHS, VVZ y VEB, esta enzima es la timidina quinasa viral (TK), que sólo se encuentra presente 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. Esta necesidad de activación del aciclovir por un enzima específica viral explica ampliamente su selectividad.

El proceso de fosforilación se completa (conversión de mono a trifosfato) por las quinatas celulares. Aciclovir trifosfato inhibe competitivamente la ADN polimerasa viral y la incorporación de este análogo de 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 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).

### **Ensayos clínicos**

#### Infección por virus varicela zóster

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 tratamientos 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<sup>3</sup>. 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 sólo 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.

## 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	h.microgramos/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 sólo 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 es 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.

### Metabolismo o 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 es atribuible 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 sólo 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.

### 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 en la leche materna

Tras la administración oral de una dosis de 500 mg de valaciclovir, se obtuvieron unas concentraciones máximas de aciclovir (C<sub>max</sub>) 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.

### **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 anomalías 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 del comprimido:**

Almidón de maíz pre-gelatinizado

Lactosa monohidrato

Povidona

Croscarmelosa sódica

Dióxido de Titanio (E-171)

Estearato de magnesio

#### **Recubrimiento**

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E-171)

Macrogol 400

Polisorbato 80

### **6.2 Incompatibilidades**

No presenta

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

500 mg

Blíster de PVC/PVDCPALU.

Envases de 10, 30, 42 y 90 comprimidos recubiertos con película.

1.000 mg

Blíster de PVC/PVDCPALU.

Envases de 5, 7, 10, 21, 24 y 42 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

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

Laboratorio STADA, S.L.

Frederic Mompou 5

08960 Sant Just Desvern (Barcelona)

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

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

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

05/2014