

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Valaciclovir Teva 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene valaciclovir hidrocloreuro dihidrato equivalente a 500 mg de valaciclovir. Para 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 mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- En pacientes inmunocompetentes:
 - Tratamiento de herpes zóster en pacientes de más de 50 años de edad: valaciclovir reduce la duración de la infección grave y la proporción de pacientes con dolor asociado a zóster.
 - Valaciclovir está indicado para el tratamiento de las infecciones genitales iniciales y recurrentes por herpes simple.
 - Valaciclovir está indicado para la prevención de infecciones genitales recurrentes por herpes simple en pacientes con al menos 6 recurrencias al año.
- Valaciclovir está indicado para la profilaxis y tratamiento de infecciones debidas a citomegalovirus (CMV), en particular después de un trasplante renal, excepto después de trasplantes de pulmón.

4.2. Posología y forma de administración

Vía de administración

Vía oral

Los comprimidos deben ingerirse con una cantidad suficiente de líquido (por ej. un vaso de agua), con o sin alimento.

Adultos

Infecciones por herpes zóster

Prevención de dolor asociado a zóster:

- 1000 mg (dos comprimidos de 500 mg) de valaciclovir 3 veces al día durante 7 días. El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible después del inicio de la infección, dentro de las 72 horas de la aparición de las lesiones cutáneas.

Infecciones por herpes simple

Tratamiento de infecciones genitales por herpes simple en pacientes inmunodeprimidos:

- Para el episodio inicial 500 mg dos veces al día durante 10 días.
- Para episodios recurrentes 1000 mg (dos comprimidos de 500 mg) al día, en una o dos tomas durante 5 días.

El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible en el curso de la infección, preferiblemente en la fase prodrómica o cuando empiecen a aparecer las lesiones.

Supresión de infecciones genitales recurrentes por herpes simple:

- 500 mg al día en una o dos tomas.

Cuando falla la administración de una dosis única de 500 mg por día, o si las recurrencias son frecuentes o muy sintomáticas, se han obtenido mejores resultados dividiendo la dosis diaria en dos, es decir, administrando 250 mg dos veces al día.

Para esta indicación, la eficacia (utilidad) de continuar con el tratamiento debe reevaluarse después de 6 a 12 meses.

Adultos y adolescentes de 12 años y más

Infecciones por citomegalovirus

Profilaxis de infección y enfermedad causada por citomegalovirus (CMV):

- 2.000 mg de valaciclovir 4 veces al día.

El tratamiento deberá iniciarse tan pronto como sea posible después del trasplante de órgano.

La dosis de valaciclovir deberá adaptarse en función del aclaramiento de creatinina (ver a continuación la segunda tabla).

La duración habitual del tratamiento es 90 días, aunque puede ser necesario un tratamiento más largo en los pacientes de alto riesgo.

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis a menos que la función renal esté significativamente alterada (Ver Insuficiencia renal, a continuación). Debe mantenerse una hidratación adecuada.

Insuficiencia renal

Prevención de dolor asociado a zóster, supresión y tratamiento de infecciones genitales por herpes simple:

La dosis debe ajustarse en función del aclaramiento de creatinina:

Aclaramiento de creatinina	Dosis
15-30 ml/min	<ul style="list-style-type: none">• Prevención del dolor asociado a zóster: 500 mg x 2 dos veces al día.• Supresión y tratamiento de infecciones genitales por herpes simple: no se requiere ajuste de dosis.
< 15 ml/min	<ul style="list-style-type: none">• Prevención del dolor asociado a zóster: 500 mg x 2 una vez al día.• Tratamiento de infecciones genitales por herpes simple: 500 mg al día.• Supresión de infecciones genitales por herpes simple: 250 mg al día. <p>En pacientes sometidos a hemodiálisis, la dosis debe administrarse después de que se haya realizado la hemodiálisis.</p>

Los pacientes sometidos a hemodiálisis deben recibir la misma dosis que los pacientes con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min. Los días de diálisis, debe administrarse la dosis después de la diálisis.

Profilaxis de infección y enfermedad causada por cytomegalovirus (CMV)

La dosis se debe ajustar en función del aclaramiento de creatinina, que se debe controlar con frecuencia, en especial durante los periodos en los que la función renal cambia rápidamente, es decir, inmediatamente después de trasplantes o injertos..

Aclaramiento de creatinina	Dosis
50-75 ml/min	1.500 mg 4 veces al día
25-50 ml/min	1.500 mg 3 veces al día
10-25 ml/min	1.500 mg dos veces al día
<10 ml/min	1.500 mg al día

En pacientes sometidos a hemodiálisis, la dosis deberá administrarse después de que se haya realizado la hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

No es necesario modificar la dosis en pacientes con cirrosis leve o moderada (función hepática mantenida).

Los datos farmacocinéticos en pacientes con cirrosis avanzada (función hepática alterada y evidencia de derivación portalsistémica) no indican la necesidad de un ajuste de dosis. No obstante, la experiencia clínica es limitada.

Respecto a las dosis más altas recomendadas para la prevención de infección y enfermedades causadas por CMV, ver sección 4.4.

Niños menores de 12 años de edad

Valaciclovir no está recomendado para su uso en niños menores de 12 años de edad debido a que no se dispone de datos en cuanto a seguridad y eficacia.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a valaciclovir, aciclovir o a alguno de los excipientes.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Estado de hidratación

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

Uso en caso de insuficiencia renal y ancianos

La dosis deberá adaptarse en función del aclaramiento de creatinina (ver sección 4.2). Los ancianos y pacientes con antecedentes de insuficiencia renal tienen mayor riesgo de desarrollar alteraciones neurológicas (ver sección 4.8). Si se producen alteraciones neurológicas, debe interrumpirse el tratamiento. En caso de reanudar el tratamiento, se debe reducir la dosificación.

Insuficiencia hepática o trasplante de hígado

No se dispone de datos sobre el uso de altas dosis (8 g al día) en pacientes con insuficiencia hepática. Por lo tanto, en estos pacientes se debe administrar con precaución dosis altas de valaciclovir.

Uso en herpes genital

El tratamiento con valaciclovir reduce el riesgo de transmisión de herpes genital. No cura el herpes genital ni elimina completamente el riesgo de transmisión. Además del tratamiento con valaciclovir, se recomienda que los pacientes utilicen prácticas de sexo seguro (concretamente el uso de preservativo).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se debe tener precaución al combinar valaciclovir con medicamentos nefrotóxicos, en particular los inmunosupresores ciclosporina, tacrolimus, micofenolato de mofetilo, y especialmente en caso de insuficiencia renal, y se debe realizar una monitorización regular. Esto se aplica también para otros medicamentos como aminoglucósidos, organoplatinados, medios de contraste yodados, metotrexato, pentamidina, foscarnet.

Aciclovir se elimina en su mayor parte inalterado en la orina por secreción tubular activa. Tras la administración de valaciclovir, todo medicamento administrado concurrentemente y que compita con este mecanismo de eliminación (ej. cimetidina, probenecid o micofenolato de mofetilo) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de aciclovir. Los pacientes que reciben dosis altas de valaciclovir (8g/día) para la profilaxis frente a CMV, deben tener precaución en cuanto a la administración concomitante con esta clase de productos. Sin embargo, después de la administración de 1 g de valaciclovir, no es necesario un ajuste de la dosis debido al amplio índice terapéutico de aciclovir. Cuando se administran dosis altas de valaciclovir, se pueden considerar para el tratamiento de la producción excesiva de ácido gástrico o descenso de uratos, otros productos que no interaccionen con sustancias que se excreten por vía renal.

4.6. Embarazo y Lactancia

Embarazo:

Los datos de un gran número de embarazadas no indican efectos adversos, en el embarazo ni en la salud del feto/recién nacido tras el tratamiento con aciclovir, metabolito activo de valaciclovir. Sin embargo, sólo los estudios epidemiológicos permitirían probar la ausencia de daño de este agente en el embarazo. Los estudios en animales no han mostrado toxicidad reproductiva en especies individuales a dosis altas (ver sección 5.3).

Valaciclovir no deberá utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

No hay datos para justificar el uso a largo plazo de valaciclovir en herpes recurrente en mujeres embarazadas, en particular al final del embarazo.

Lactancia

Aciclovir, el principal metabolito del valaciclovir se excreta en la leche materna (ver sección 5.2).

Si es necesario el tratamiento sistémico de la madre para una infección grave, se debe interrumpir la lactancia debido al riesgo de infección. Por el contrario, puede continuarse con la lactancia en caso de tratamiento local.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de valaciclovir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Los efectos adversos están clasificados por frecuencia, utilizando la siguiente convención:

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 ($\leq 1/10.000$), desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

- Muy raras: Trombocitopenia, leucopenia / neutropenia (especialmente en pacientes inmunocomprometidos).

Trastornos del sistema inmunológico

- Muy raras: Anafilaxis.

Trastornos psiquiátricos

- Raras: Alteración de la consciencia, confusión, alucinaciones.
- Muy raras: Agitación, síntomas psicóticos.

Trastornos del sistema nervioso

- Frecuentes: Cefalea.
- Raras: Mareos, somnolencia, disminución del conocimiento.
- Muy raras: Temblor, ataxia, disartria, convulsiones, encefalopatía, coma.

Las reacciones adversas anteriores normalmente se observan en pacientes con insuficiencia renal que reciben dosis mayores que las recomendadas o en pacientes con otros factores de predisposición (especialmente en ancianos, ver sección 4.4). Estas alteraciones neurológicas son frecuentes en pacientes con órganos trasplantados que reciben altas dosis de valaciclovir para la profilaxis y enfermedades debidas a infección por CMV.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- Poco frecuentes: Disnea.

Trastornos gastrointestinales

- Frecuentes: Náuseas.
- Raras: molestias abdominales, vómitos, diarrea.

Trastornos hepatobiliares

- Muy raras: Aumento reversible de niveles séricos de enzimas hepáticas y bilirrubina.

Estos son ocasionalmente descritos como hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Poco frecuentes: Erupciones, incluyendo fotosensibilidad.
- Raras: Prurito.
- Muy raras: Urticaria, angioedema.

Trastornos renales y urinarios

- Raras: Alteración renal.
- Muy raras: Aumento de urea y creatinina en sangre, fracaso renal agudo, algunas veces con precipitación de cristal en el lumen del túbulo, particularmente en ancianos o pacientes con insuficiencia renal cuando las dosis utilizadas exceden la dosis recomendada.

En pacientes gravemente inmunodeprimidos, existen informes (de los ensayos clínicos) de insuficiencia renal, anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia (a veces en combinación), particularmente en aquellos pacientes con enfermedad del virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

avanzado , que reciben dosis altas (8 g diarios) de valaciclovir durante períodos prolongados de tiempo. . Estos hallazgos se han observado en pacientes no tratados con valaciclovir que presentan las mismas condiciones subyacentes o concurrentes.

4.9. Sobredosis

Valaciclovir se metaboliza rápida y completamente a aciclovir.

La administración intravenosa de una dosis alta de aciclovir (80 mg/kg) corresponde a una dosis de valaciclovir de aproximadamente 15 g.

Síntomas

Se han notificado pocos casos de sobredosis con valaciclovir.

La administración oral de dosis de hasta 20g de aciclovir no produjo efectos adversos.

La administración repetida y accidental de dosis elevadas de aciclovir por vía oral durante un periodo de varios días condujo a trastornos gastrointestinales (náuseas y vómitos) y neurológicos (dolor de cabeza y confusión).

La administración intravenosa de una dosis elevada de aciclovir produjo una elevación en los niveles de creatinina sérica con insuficiencia renal secundaria a la precipitación de cristales en el lumen del túbulo. Después de una sobredosis intravenosa, se han descrito trastornos neurológicos (confusión, alucinaciones, agitación, epilepsia y coma).

Se ha observado que el uso de dosis inadaptadas a la función renal en insuficiencia renal produce deterioro de la consciencia, desde confusión con alucinaciones hasta coma.

Tratamiento

Se debe vigilar la posible aparición de signos de toxicidad.. La hemodiálisis aumenta significativamente la eliminación del aciclovir de la sangre y puede, por lo tanto, considerarse como una opción de tratamiento en el caso de sobredosis sintomática.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Código ATC: J05A B11

Valaciclovir es el éster L-valina de aciclovir, medicamento antiviral activo. Se metaboliza rápida y completamente a aciclovir por una hidrolasa.

Aciclovir es un inhibidor específico de los herpes virus con actividad *in vitro* frente a los virus herpes simple (VHS) tipo 1 y tipo 2, 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 etapa de la fosforilación requiere la actividad de un enzima viral específico. En el caso del VHS, VVZ y VEB, este 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.

El proceso de fosforilación se completa (conversión de mono a di y trifosfato) por kinasas celulares. El aciclovir trifosfato inhibe competitivamente la ADN polimerasa viral, la incorporación de este

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

Esta selectividad dual asegura que el aciclovir no interfiera con el metabolismo de las células sanas. La extensa monitorización de pacientes que recibían tratamiento o profilaxis con aciclovir, ha revelado que es extremadamente rara una reducción de la sensibilidad viral a aciclovir en individuos inmunodeprimidos y sólo se ha encontrado, con escasa frecuencia, en individuos gravemente inmunodeprimidos, como es el caso de pacientes que habíansido sometidos a trasplantes de órganos sólidos o médula ósea, o en pacientes que recibían quimioterapia para procesos malignos o personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La resistencia se debe normalmente a deficiencias fenotípicas de timidina kinasa lo que origina un virus con una profunda desventaja en el huésped natural. Se ha descrito con poca frecuencia una sensibilidad reducida a aciclovir como resultado de alteraciones, 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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral, valaciclovir presenta una buena absorción y se convierte rápida y casi completamente en aciclovir por un marcado efecto de primer paso, que es principalmente hepático. Las concentraciones máximas obtenidas de aciclovir son 10 y 37 $\mu\text{mol/l}$ (2,2 a 8,3 $\mu\text{g/ml}$) tras la administración de dosis únicas de 250 mg y 2.000 mg y se alcanza aproximadamente en 1 a 2 horas después de la administración. La biodisponibilidad de aciclovir a partir de valaciclovir es del 54% y no se ve afectada por el alimento. Las concentraciones plasmáticas máximas de valaciclovir son solo el 4% de las de aciclovir. Valaciclovir no puede detectarse a las 3 horas después de haberse administrado. Los perfiles plasmáticos de valaciclovir y aciclovir son similares después de dosis única y repetida.

La unión de aciclovir y valaciclovir a proteínas plasmáticas es muy baja (aproximadamente el 15%). Aciclovir se distribuye rápidamente a todos los tejidos, especialmente al hígado, riñones, músculos y pulmones. También se difunde a secreciones vaginales, fluido cerebroespinal y fluido vesicular herpético.

En pacientes con función renal normal, la semivida de eliminación de aciclovir después de una dosis única o múltiple es de aproximadamente 3 horas. En los pacientes con una enfermedad renal terminal, la semivida de eliminación de aciclovir tras la administración de valaciclovir es aproximadamente 14 horas. Menos del 1% de la dosis administrada de valaciclovir se recupera en orina como sustancia activa inalterada. Valaciclovir se elimina por la orina principalmente como aciclovir y su metabolito, la 9-(carboxi-metoximetil)-guanina,.

En ancianos, en pacientes con cirrosis y VIH positivos, el perfil farmacocinético de aciclovir tras la administración de valaciclovir no es significativamente diferente. En pacientes con insuficiencia renal grave no dializados, la concentración máxima de aciclovir es aproximadamente el doble y su semivida de eliminación se incrementa por un factor de 5. En pacientes con órganos trasplantados tratados con 2000 mg de valaciclovir 4 veces al día, las concentraciones plasmáticas máximas de aciclovir son similares o superiores a las de los voluntarios sanos que reciben la misma dosis. Las áreas bajo la curva son apreciablemente superiores. Al final del embarazo, el área bajo la curva de la concentración plasmática de aciclovir frente al tiempo para 1.000 mg de valaciclovir es aproximadamente el doble que después de la administración de 1.200 mg/día de aciclovir. El embarazo no modifica las características farmacocinéticas de valaciclovir.

Con una dosificación materna de valaciclovir de 500 mg dos veces al día, la cantidad de sustancia excretada por la leche materna 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 suero de la madre, la leche materna, ni en la orina del niño.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Mutagenicidad

Los resultados de las pruebas de mutagenicidad *in vivo* e *in vitro* indican que es poco probable que valaciclovir produzca alteraciones genéticas en el hombre.

Carcinogenicidad

Valaciclovir no fue carcinogénico en bio-ensayos realizados en ratones y ratas.

Teratogenicidad

Valaciclovir no es teratogénico en ratas y conejos.

Fertilidad

Valaciclovir no afectó la fertilidad en las ratas machos o hembras a las que se les administró la dosis por vía oral.

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

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.
C/Anabel Segura, 11. Edificio Albatros B, 1ª planta
28108 Alcobendas. Madrid

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70027

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO