



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 8268

10 de mayo de 2014

BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007550-14-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto VALTREX / VALACICLOVIR, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, VALACICLOVIR 500 mg; VALACICLOVIR 1 g, autorizado por el Certificado N° 44.859.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 130 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1886/14.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **8 2 6 8**

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 17 a 70, desglosando de fojas 17 a 34, para la Especialidad Medicinal denominada VALTrex / VALACICLOVIR, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, VALACICLOVIR 500 mg; VALACICLOVIR 1 g, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 44.859 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-007550-14-4

DISPOSICIÓN Nº

nc

8 2 6 8

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

M d



8 2 6 8

PROYECTO DE PROSPECTO

VALTRES[®] 500 mg – 1 g
VALACICLOVIR 500 mg – 1 g
Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA

Industria Española/Brasileira (empaque 1° y 2°)

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

	500 mg	1 g
Valaciclovir (como Clorhidrato)	500,000 mg	1,000 g
Celulosa microcristalina.....	70,000 mg	140,000 mg
Crospovidona	28,000 mg	56,000 mg
Povidona K90	22,000 mg	44,000 mg
Estearato de magnesio	4,000 mg	8,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,000 mg	4,000 mg
Concentrado color blanco YS-1-18043.....	14,000 mg	28,000 mg
Cera carnauba.....	0,016 mg	0 024 mg
Agua Purificada	c.s.	c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antivirósico indicado en el tratamiento de las infecciones ocasionadas por los virus Herpes.
(Código ATC: J05AB11).

INDICACIONES:

ADULTOS

Herpes labial (lesiones herpéticas periorales): Valtrex[®] está indicado para el tratamiento de lesiones herpéticas periorales. La eficacia de Valtrex[®] cuando el tratamiento es iniciado luego del desarrollo de los signos clínicos de una lesión herpética perioral (por ej: Pápulas, vesículas o úlceras) no ha sido establecida.

Herpes Genital:

Episodio inicial: Valtrex[®] está indicado para el tratamiento del episodio inicial de Herpes genital en pacientes inmunocompetentes adultos. La eficacia de Valtrex[®] cuando el tratamiento es iniciado luego de 72 horas después de la aparición de signos y síntomas no ha sido establecida.

Episodios recurrentes: Valtrex[®] está indicado para el tratamiento de episodios recurrentes de Herpes genital en pacientes adultos inmunocompetentes. La eficacia del tratamiento con Valtrex[®] cuando es iniciado luego de 24 horas de la aparición de los signos y síntomas no ha sido establecida.

Terapia supresiva: Valtrex[®] está indicado para terapia supresiva crónica de episodios recurrentes de Herpes genital en adultos inmunocompetentes y en infectados por VIH. La eficacia y seguridad de Valtrex[®] para la supresión de Herpes genital más allá de 1 año en pacientes inmunocompetentes y más allá de 6 meses en pacientes infectados por VIH no han sido establecidas.

Reducción de la Transmisión: Valtrex[®] está indicado para la reducción de la transmisión de Herpes genital en pacientes adultos inmunocompetentes. La eficacia de Valtrex[®] para la reducción de transmisión de Herpes genital más allá de 8 meses en parejas discordantes no ha sido establecida. La eficacia de Valtrex[®] para la reducción de transmisión de herpes genital en individuos con múltiples parejas y parejas no heterosexuales no ha sido establecida. Deberían llevarse a cabo prácticas de sexo seguro en combinación con la terapia supresiva con Valtrex[®] (Ver las Guías para el Tratamiento de enfermedades de transmisión sexual del Centro de control y prevención de Enfermedades)

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Carrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

M

Herpes Zoster: Valtrex® está indicado para el tratamiento del Herpes Zoster (culebrilla) en pacientes inmunocompetentes adultos. La eficacia de Valtrex® cuando el tratamiento es iniciado luego de 72 horas después de la aparición de la erupción y la eficacia y seguridad de Valtrex® para el tratamiento de herpes diseminado no han sido establecidas.

NIÑOS

Herpes labial (lesiones herpéticas periorales): Valtrex® está indicado para el tratamiento de lesiones herpéticas periorales en pacientes pediátricos \geq de 12 años de edad. La eficacia de Valtrex® cuando el tratamiento es iniciado luego del desarrollo de los signos clínicos de una lesión herpética perioral (por ej: Pápulas, vesículas o úlceras) no ha sido establecida.

Varicela: Valtrex® está indicado para el tratamiento de varicela en pacientes pediátricos inmunocompetentes de 2 a <18 años de edad. Basándose en la información de eficacia de estudios clínicos con aciclovir oral, el tratamiento con Valtrex® deberá ser iniciado dentro de las 24 horas después de la aparición de la erupción (Ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Estudios Clínicos).

LIMITACIONES DE USO

La eficacia y seguridad de Valtrex® no ha sido establecida en:

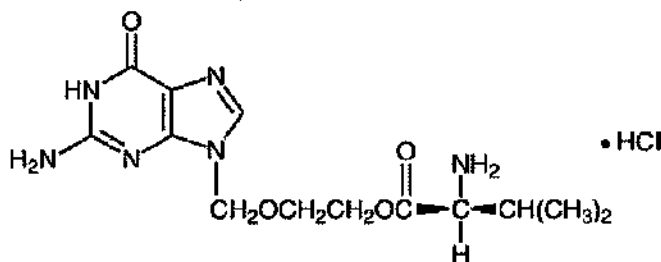
- Pacientes inmunocomprometidos que no sean por la supresión de herpes genital en pacientes infectados por VIH con un recuento de CD4+ \geq 100 células/mm³.
- Pacientes <12 años de edad con herpes labial (lesiones herpéticas periorales).
- Pacientes <2 años de edad o \geq 18 años de edad con varicela.
- Pacientes <18 años de edad con herpes genital.
- Pacientes <18 años de edad con herpes zoster.
- Neonatos e infantes como terapia supresiva luego de una infección neonatal por herpes simple.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

Descripción:

El valaciclovir, un antivírico, es la sal clorhidrato del éster L-valilo de aciclovir.

El nombre químico de valaciclovir clorhidrato es L-valina, 2-[(2-amino-1,6-dihidro-6-oxo-9H-purin-9-ilo)metoxi] etil éster, monohidroclorado. Tiene la siguiente fórmula estructural:



Valaciclovir clorhidrato es un polvo blanco a blancuzco con fórmula molecular C₁₃H₂₀N₆O₄•HCl y un peso molecular de 360,80. La solubilidad máxima en agua a 25°C es 174 mg/ml. Los pKa para valaciclovir clorhidrato son 1,90; 7,47 y 9,43.

Mecanismo de acción:

Valaciclovir es un nucleósido análogo inhibidor de la ADN polimerasa. Valaciclovir clorhidrato es rápidamente convertido a aciclovir el cual ha demostrado actividad antiviral contra HSV tipos 1 (HSV-1) y 2 (HSV-2) y VZV tanto en cultivos celulares como *in vivo*.

La actividad inhibidora de aciclovir es altamente selectiva debido a su afinidad por la enzima timidinaquinasa (TK) codificada por HSV y VZV. Esta enzima viral convierte aciclovir en aciclovir monofosfato, un nucleótido análogo. El monofosfato es además convertido en difosfato por la guanilato quinasa celular y en trifosfato por un número de enzimas celulares. En ensayos bioquímicos, el trifosfato de aciclovir inhibe la replicación del ADN viral. Esto se logra de tres maneras: 1) inhibición competitiva de

M

la ADN polimerasa viral, 2) incorporación y terminación de la cadena en crecimiento del ADN viral, y 3) inactivación de la ADN polimerasa viral. La mayor actividad antiviral de aciclovir contra HSV comparado con VZV se debe a la eficiente fosforilación mediante la TK viral.

Actividades antivirales: La relación cuantitativa entre la susceptibilidad de cultivos celulares de herpes virus a antivirales y la respuesta clínica al tratamiento no ha sido establecida en humanos, y no se han estandarizado las pruebas de sensibilidad viral. Los resultados de ensayos de sensibilidad, expresado como la concentración de droga requerida para inhibir en un 50% el crecimiento de virus en cultivo celular (EC_{50}), varían mucho dependiendo de un número de factores. Empleando ensayos de reducción de placas, los valores EC_{50} contra aislamientos de virus herpes simple varían entre 0,09 y 60 μ M (0,02 a 13,5 mcg/ml) para HSV-1 y entre 0,04 y 44 μ M (0,01 a 9,9 mcg/ml) para HSV-2. Los valores EC_{50} para aciclovir contra la mayoría de las cepas de laboratorio y clínicas para VZV varían entre 0,53 y 48 μ M (0,12 a 10,8 mcg/ml). Aciclovir también demostró actividad contra la cepa vacunal Oka para VZV con un EC_{50} medio de 6 μ M (1,35 mcg/ml).

Resistencia: La resistencia de HSV y VZV a aciclovir puede resultar de cambios cualitativos y cuantitativos en la TK y/o ADN polimerasa viral. Aislaciones clínicas de VZV con susceptibilidad reducida a aciclovir se han recuperado de pacientes con SIDA. En estos casos, se han recuperado mutantes de VZV TK deficientes.

La resistencia de HSV y VZV a aciclovir ocurre por los mismos mecanismos. Mientras la mayoría de los mutantes resistentes a aciclovir aislados hasta ahora de pacientes inmunocomprometidos han sido mutantes TK deficientes, otras mutaciones involucrando el gen TK viral (TK parcial y TK alterada) y ADN polimerasa han sido aislados también. Los mutantes TK negativos pueden causar enfermedad severa en pacientes inmunocomprometidos. La posibilidad de resistencia viral a valaciclovir (y por lo tanto a aciclovir) debe ser considerada en pacientes que demuestran una respuesta clínica pobre durante el tratamiento.

Farmacocinética:

La farmacocinética de valaciclovir y aciclovir luego de una administración oral de **Valtrex**[®] ha sido investigada en 14 estudios con voluntarios que implicaron 283 adultos y en 3 estudios que implicaron 112 sujetos pediátricos de 1 mes a <12 años de edad.

Farmacocinética en Adultos:

Absorción y Biodisponibilidad: Tras su administración por vía oral, valaciclovir es rápidamente absorbido del tracto gastrointestinal y es casi completamente convertido en aciclovir y L-valina por el metabolismo de primer paso intestinal y/o hepático.

La biodisponibilidad absoluta del aciclovir luego de la administración de **Valtrex**[®] es del 54,5%±9,1% determinado luego de una dosis oral de 1 gramo de **Valtrex**[®] y una dosis intravenosa de 350 mg de aciclovir en 12 voluntarios sanos. La biodisponibilidad de aciclovir de la administración de **Valtrex**[®] no es alterada por la administración con comida (30 minutos luego de un desayuno de 873 Kcal, que incluyó 51 gramos de grasa).

Estimaciones de los parámetros farmacocinéticos de aciclovir luego de la administración de **Valtrex**[®] a voluntarios adultos sanos se presentan en la **Tabla 1**. Hubo un aumento menos proporcional a la dosis en la concentración máxima de aciclovir ($C_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva de concentración de aciclovir en función del tiempo (ABC) luego de la administración de dosis única y múltiple (4 veces al día) de **Valtrex**[®] con dosis entre 250 mg y 1 gramo.

No hay acumulación de aciclovir luego de la administración de valaciclovir a los regímenes de dosis recomendados en adultos con función renal normal.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos medios (±DS) de aciclovir plasmático luego de la administración de Valtrex[®] en voluntarios adultos sanos.

Dosis	Administración de dosis única (N=8)		Administración de dosis múltiple ^a (N=24, 8 por rama de tratamiento)	
	$C_{m\acute{a}x}$ (±DS) (mcg/ml)	ABC (±DS) (hs•mcg/ml)	$C_{m\acute{a}x}$ (±DS) (mcg/ml)	ABC (±DS) (hs•mcg/ml)

8203



100 mg	0,83 ($\pm 0,14$)	2,28 ($\pm 0,40$)	NH	NH
250 mg	2,15 ($\pm 0,50$)	5,76 ($\pm 0,60$)	2,11 ($\pm 0,33$)	5,66 ($\pm 1,09$)
500 mg	3,28 ($\pm 0,83$)	11,59 ($\pm 1,79$)	3,69 ($\pm 0,87$)	9,88 ($\pm 2,01$)
750 mg	4,17 ($\pm 1,14$)	14,11 ($\pm 3,54$)	NH	NH
1.000 mg	5,65 ($\pm 2,37$)	19,52 ($\pm 6,04$)	4,96 ($\pm 0,64$)	15,70 ($\pm 2,27$)

^a Administrado 4 veces al día durante 11 días.

NH = No hecho.

Distribución: El enlase del valaciclovir con las proteínas plasmáticas es de 13,5% a 17,9%. La unión de aciclovir a proteínas plasmáticas es de 9% a 33%.

Metabolismo: Valaciclovir es convertido en aciclovir y L-valina mediante metabolismo del primer paso intestinal y/o hepático. Aciclovir es convertido a una pequeña cantidad de metabolitos inactivos mediante la aldehído oxidasa y mediante la alcohol y aldehído deshidrogenasa. Ni valaciclovir ni aciclovir son metabolizados por enzimas del citocromo P450. Las concentraciones plasmáticas de valaciclovir sin convertir son bajas y transitorias, generalmente convirtiéndose en no cuantificables en 3 horas luego de la administración. Las concentraciones plasmáticas pico de valaciclovir son generalmente menores a 0,5 mcg/ml a todas las dosis. Luego de la administración de una dosis única de 1 gramo de **Valtrex**[®], las concentraciones plasmáticas medias de valaciclovir observadas fueron 0,5; 0,4 y 0,8 mcg/ml en pacientes con disfunción hepática, insuficiencia renal, y voluntarios sanos que recibieron concomitantemente cimetidina y probenecid, respectivamente.

Eliminación: La disposición farmacocinética de aciclovir derivado de valaciclovir es consistente con la experiencia previa de aciclovir intravenoso y oral. Luego de la administración oral de una dosis única de 1 gramo de valaciclovir marcado radiactivamente a 4 sujetos sanos, se recuperó el 46% y 47% de la radioactividad administrada en orina y heces, respectivamente, tras 96 horas. Aciclovir representó el 89% de la radioactividad excretada en orina. El clearance renal de aciclovir luego de la administración de una dosis única de 1 gramo de **Valtrex**[®] a 12 voluntarios sanos fue aproximadamente 255 ± 86 ml/min el cual representa el 42% del total de clearance aparente plasmático de aciclovir. La vida media de eliminación plasmática del aciclovir promedia típicamente 2,5 a 3,3 horas en todos los estudios de **Valtrex**[®] en voluntarios con función renal normal.

Poblaciones específicas:

Insuficiencia renal: Se recomienda la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y Uso en Poblaciones Específicas**).

Luego de la administración de **Valtrex**[®] a voluntarios con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD, del inglés End-Stage Renal Disease), la vida media promedio de aciclovir es de 14 horas aproximadamente. Durante la hemodiálisis, la vida media de aciclovir es aproximadamente 4 horas. Un tercio de aciclovir aproximadamente en el cuerpo es removido por diálisis durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas. El clearance plasmático aparente de aciclovir en pacientes dializados fue $86,3 \pm 21,3$ ml/min/1,73 m² comparado con $679,16 \pm 162,76$ ml/min/1,73 m² en voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática: La administración de **Valtrex**[®] a pacientes con insuficiencia hepática moderada (cirrosis comprobada por biopsia) o severa (con y sin ascitis y cirrosis comprobada por biopsia) indicó que la tasa pero no el grado de conversión de valaciclovir a aciclovir es reducida, y la vida media de aciclovir no se ve afectada. No se recomienda una modificación de la dosis en pacientes con cirrosis.

Enfermedad por VIH: En 9 pacientes con enfermedad por VIH y recuento celular CD4+ <150 células/mm³ que recibieron **Valtrex**[®] a una dosis de 1 gramo cuatro veces al día durante 30 días, la farmacocinética de valaciclovir y aciclovir no fueron diferentes de la observada en voluntarios sanos.

Personas mayores: Luego de la administración de una dosis única de 1 gramo de **Valtrex**[®] en personas mayores voluntarias sanas, la vida media de aciclovir fue $3,11 \pm 0,51$ horas, comparado con $2,91 \pm 0,63$ horas en jóvenes adultos voluntarios sanos. La farmacocinética de aciclovir luego de una dosis única y múltiple oral de **Valtrex**[®] en personas mayores voluntarias varía con la función renal. Puede requerirse una reducción de la dosis en personas mayores, dependiendo del estado renal subyacente del paciente (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y Uso en Poblaciones Específicas**).

Yay
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 María Victoria Carrague
 Co-Directora Técnica
 M.P. 15571

m

Niños: Se ha evaluado la farmacocinética de aciclovir en un total de 98 pacientes pediátricos (1 mes a <12 años de edad) luego de la administración de la primera dosis de una suspensión extemporánea oral de valaciclovir (Ver **Uso en Poblaciones Específicas y REACCIONES ADVERSAS**). Estimaciones de los parámetros farmacocinéticos de aciclovir luego de una dosis de 20 mg/kg se proveen en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Estimaciones de los parámetros farmacocinéticos plasmáticos de aciclovir medios (±DS) luego de la administración de una primera dosis de 20 mg/kg de valaciclovir suspensión oral a pacientes pediátricos versus una dosis única de 1 gramo de Valtrex® a adultos.

Parámetro	Pacientes pediátricos (suspensión oral 20 mg/kg)			Adultos Dosis sólida de 1 gramo de Valtrex® ^a (N=15)
	1 - <2 años (N=6)	2 - <6 años (N=12)	6 - <12 años (N=8)	
ABC (mcg•hs/ml)	14,4 (±6,26)	10,1 (±3,35)	13,1 (±3,43)	17,2 (±3,10)
C _{máx} (mcg/ml)	4,03 (±1,37)	3,75 (±1,14)	4,71 (±1,20)	4,72 (±1,37)

^a Estimaciones históricas usando un esquema de muestra de farmacocinética pediátrica.

Interacciones medicamentosas:

Cuando se coadministra **Valtrex®** con antiácidos, cimetidina y/o probenecid, digoxina, o diuréticos tiazídicos en pacientes con función renal normal, los efectos no se consideran clínicamente significativos (ver abajo). Por lo tanto, cuando **Valtrex®** es coadministrado con estas drogas en pacientes con función renal normal, no se recomiendan ajustes de dosis.

Antiácidos: La farmacocinética de aciclovir luego de una dosis única de **Valtrex®** (1 gramo) no se alteró por la coadministración de una dosis única de antiácidos (Al³⁺ o Mg⁺⁺).

Cimetidina: La C_{máx} y ABC de aciclovir luego de una dosis única de **Valtrex®** (1 gramo) se incrementaron en un 8% y 32%, respectivamente, luego de una dosis única de cimetidina (800 mg).

Cimetidina más probenecid: La C_{máx} y ABC de aciclovir luego de una dosis única de **Valtrex®** (1 gramo) se incrementaron en un 30% y 78%, respectivamente, luego de una combinación de cimetidina y probenecid, principalmente debido a la reducción del clearance renal de aciclovir.

Digoxina: La farmacocinética de digoxina no fue afectada por la coadministración de **Valtrex®** 1 gramo tres veces al día, y la farmacocinética de aciclovir luego de una dosis única de **Valtrex®** (1 gramo) no fue alterada por la coadministración de digoxina (2 dosis de 0,75 mg).

Probenecid: La C_{máx} y ABC luego de una dosis única de **Valtrex®** (1 gramo) se incrementaron en un 22% y 49%, respectivamente, luego de probenecid (1 gramo).

Diuréticos tiazídicos: La farmacocinética de aciclovir luego de una dosis única de **Valtrex®** (1 gramo) no se alteró por la coadministración de dosis múltiples de diuréticos tiazídicos.

Estudios Clínicos:

Herpes Labial (lesiones herpéticas periorales):

Dos estudios clínicos doble ciego, controlados por placebo fueron llevados a cabo en 1.856 adultos y adolescentes (≥12 años de edad) sanos con antecedentes de lesiones herpéticas periorales. Los pacientes iniciaron el tratamiento con los primeros síntomas y previo a cualquier signo de lesión herpética perioral. La mayoría de los pacientes iniciaron el tratamiento dentro de las 2 horas del inicio de los síntomas. Los pacientes fueron randomizados a **Valtrex®** 2 gramos dos veces al día el Día 1 seguido de placebo en el Día 2, **Valtrex®** 2 gramos dos veces al día el Día 1 seguido de 1 gramo dos veces al día el Día 2, o placebo el Día 1 y 2.

La duración media de los episodios de lesiones herpéticas periorales fue alrededor de 1 día menos en sujetos tratados comparado con placebo. El régimen de 2 días no ofreció un beneficio adicional sobre el régimen de 1 día.

No se observó una diferencia significativa entre sujetos tratados con **Valtrex®** o placebo en la prevención de la progresión de las lesiones herpéticas periorales más allá de la etapa papular.

M

Infecciones de Herpes Genital:

Episodio inicial: 643 adultos inmunocompetentes con episodio inicial de herpes genital que presentaron dentro de las 72 horas de la aparición de los síntomas fueron randomizados en un estudio doble ciego para recibir durante 10 días **Valtrex**[®] 1 gramo dos veces al día (n=323) o aciclovir oral 200 mg 5 veces al día (n=320). Para ambos grupos de tratamiento: la mediana del tiempo de curación de la lesión fue de 9 días, la mediana del tiempo de cese del dolor fue de 5 días, la mediana del tiempo de cese de diseminación viral fue de 3 días.

Episodios recurrentes: Se llevaron a cabo tres estudios doble ciego (dos de ellos controlados por placebo) en adultos inmunocompetentes con herpes genital recurrente. Los pacientes iniciaron el tratamiento dentro de las 24 horas del primer signo o síntoma de un episodio recurrente de herpes genital.

En un estudio, los pacientes fueron randomizados para recibir 5 días de tratamiento con **Valtrex**[®] 500 mg dos veces al día (n=360) o placebo (n=259). La mediana del tiempo para la curación de la lesión fue de 4 días en el grupo tratado con **Valtrex**[®] 500 mg versus 6 días en el grupo placebo, y la mediana del tiempo de cese de diseminación viral en pacientes con al menos un cultivo positivo (42% de la población total en estudio) fue de 2 días en el grupo tratado con **Valtrex**[®] 500 mg versus 4 días en el grupo placebo. La mediana del tiempo de cese del dolor fue de 3 días en el grupo tratado con **Valtrex**[®] 500 mg versus 4 días en el grupo placebo. Los resultados que soportan la eficacia fueron replicados en el segundo estudio.

En un tercer estudio, los pacientes fueron randomizados para recibir **Valtrex**[®] 500 mg dos veces al día durante 5 días (n=398) o **Valtrex**[®] 500 mg dos veces al día durante 3 días (y un placebo dos veces al día durante 2 días adicionales) (n=402). La mediana del tiempo de cura de la lesión fue alrededor de 4 días y medio en ambos grupos de tratamiento. La mediana del tiempo de cese del dolor fue alrededor de 3 días en ambos grupos de tratamiento.

Terapia supresiva: Se llevaron a cabo dos estudios clínicos, uno en adultos inmunocompetentes y otro en adultos infectados por VIH.

Un estudio doble ciego, de 12 meses, controlado por placebo y activo enroló adultos inmunocompetentes con un antecedente de 6 o más recurrencias por año. Los resultados para la población total en estudio se muestran en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Tasas de recurrencia en adultos inmunocompetentes a los 6 y 12 meses.

Resultado	6 meses			12 meses		
	Valtrex [®] 1 gramo una vez al día (n=269)	Aciclovir oral 400 mg dos veces al día (n=267)	Placebo (n=134)	Valtrex [®] 1 gramo una vez al día (n=269)	Aciclovir oral 400 mg dos veces al día (n=267)	Placebo (n=134)
Libre de recurrencias	55%	54%	7%	34%	34%	4%
Recurrencias	35%	36%	83%	46%	46%	85%
Desconocido ^a	10%	10%	10%	19%	19%	10%

^a Incluye pérdida de seguimiento, discontinuaciones debido a reacciones adversas y retiro consentido.

Sujetos con 9 o menos recurrencias por año mostraron resultados comparables con **Valtrex**[®] 500 mg una vez al día.

En un segundo estudio, 293 adultos infectados por VIH en terapia retroviral estable con antecedentes de 4 o más recurrencias de herpes ano-genital por año fueron randomizados para recibir **Valtrex**[®] 500 mg dos veces al día (n=194) o placebo (n=99) durante 6 meses. La mediana de duración del herpes genital recurrente en sujetos enrolados fue de 8 años, y la mediana del número de recurrencias en el

año previo al enrolamiento fue de 5. En general, la mediana de pre-estudio del ARN de VIH-1 fue de $2,6 \log_{10}$ copias/ml. Entre los pacientes tratados con **Valtrex**[®], la mediana de pre-estudio del recuento de CD4+ fue de 336 células/mm³; 11% tuvieron <100 células/mm³, 16% tuvieron 100 a 199 células/mm³, 42% tuvieron 200 a 499 células/mm³, y 31% tuvieron ≥ 500 células/mm³. Los resultados para la población total en estudio se muestran en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Tasas de recurrencia en adultos infectados por VIH a los 6 meses.

Resultado	Valtrex [®] 500 mg dos veces al día (n=194)	Placebo (n=99)
Libre de recurrencias	65%	26%
Recurrencias	17%	57%
Desconocido ^a	18%	17%

^a Incluye pérdida de seguimiento, discontinuación debido a reacciones adversas y retiro consentido.

Reducción de la transmisión de herpes genital: Un estudio doble ciego, controlado por placebo para evaluar la transmisión de herpes genital fue llevado a cabo en 1.484 parejas adultas monogámicas, heterosexuales, inmunocompetentes. Las parejas fueron discordantes para la infección por HSV-2. El compañero portador tenía un antecedente de 9 o menos episodios de herpes genital por año. Ambos compañeros fueron aconsejados sobre prácticas de sexo seguro y fueron advertidos de usar condones durante el período en estudio. Los compañeros portadores fueron randomizados para tratamiento con **Valtrex**[®] 500 mg una vez al día o placebo una vez al día durante 8 meses. El criterio de eficacia primaria fue la adquisición sintomática de HSV-2 en compañeros susceptibles. La adquisición general de HSV-2 fue definida como adquisición sintomática de HSV-2 y/o seroconversión para HSV-2 en compañeros susceptibles. Los resultados de eficacia se resumen en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Porcentaje de compañeros susceptibles que adquirieron HSV-2 definido por los criterios primarios y secundarios seleccionados.

Criterio	Valtrex ^{®a} (n=743)	Placebo (n=741)
Adquisición sintomática de HSV-2	4 (0,5%)	16 (2,2%)
Seroconversión para HSV-2	12 (1,6%)	24 (3,2%)
Adquisición general de HSV-2	14 (1,9%)	27 (3,6%)

^a Los resultados muestran reducciones en el riesgo del 75% (adquisición sintomática HSV-2), 50% (seroconversión para HSV-2), y 48% (adquisición general de HSV-2) con **Valtrex**[®] versus placebo. Los resultados individuales pueden variar basados en la consistencia de las prácticas de sexo seguro.

Herpes zoster:

Se llevaron a cabo dos estudios randomizados doble ciego en adultos inmunocompetentes con herpes zoster localizado. **Valtrex**[®] fue comparado con placebo en pacientes menores de 50 años de edad, y con aciclovir oral en pacientes mayores de 50 años de edad. Todos los pacientes fueron tratados dentro de las 72 horas de aparición de la erupción por zoster. En pacientes menores de 50 años de edad, la mediana del tiempo de cese de formación de una nueva lesión fue de 2 días para aquellos tratados con **Valtrex**[®] comparado con 3 días para aquellos tratados con placebo. En pacientes mayores de 50 años de edad, la mediana del tiempo de cese de nuevas lesiones fue de 3 días en pacientes tratados tanto con **Valtrex**[®] como con aciclovir oral. En pacientes menores de 50 años de edad, no se encontró diferencia con respecto a la duración del dolor luego de la curación (neuralgia post-herpética) entre los tratados con **Valtrex**[®] y placebo. En pacientes mayores de 50

años de edad, entre el 83% que reportaron dolor luego de la curación (neuralgia post-herpética), la mediana de duración del dolor luego de la curación (intervalo de confianza del 95%) en días fue: 40 (31, 51), 43 (36, 55), y 59 (41, 77) para **Valtrex**[®] 7 días, **Valtrex**[®] 14 días y aciclovir oral 7 días, respectivamente.

Varicela:

El uso de **Valtrex**[®] para el tratamiento de varicela en pacientes pediátricos de 2 a <18 años de edad se basa en los datos de seguridad farmacocinéticos de dosis única y dosis múltiple de un estudio abierto con valaciclovir y soportado por datos de seguridad y eficacia extrapolados de 3 estudios randomizados, doble ciego, controlados por placebo que evaluaron aciclovir oral en pacientes pediátricos.

El estudio de seguridad farmacocinético a dosis única y dosis múltiple enroló a 27 pacientes pediátricos de 1 a <12 años de edad con infección VZV sospechada clínicamente. Cada sujeto fue dosificado con valaciclovir suspensión oral, 20 mg/kg tres veces al día durante 5 días. Las exposiciones sistémicas a aciclovir en pacientes pediátricos luego de la administración de valaciclovir suspensión oral fueron comparadas con exposiciones sistémicas a aciclovir históricas en adultos inmunocompetentes que recibieron una forma farmacéutica sólida de valaciclovir o aciclovir para el tratamiento de herpes zoster. Las exposiciones medias proyectadas diarias en pacientes pediátricos a lo largo de todos los grupos etarios (1 a <12 años de edad) fueron menores ($C_{máx}$: ↓13%, ABC: ↓30%) que las exposiciones medias diarias históricas en adultos tratados con valaciclovir 1 gramo tres veces al día, pero fueron mayores (ABC diario: ↑50%) que las exposiciones medias diarias históricas en adultos tratados con aciclovir 800 mg 5 veces al día. Las exposiciones proyectadas diarias en pacientes pediátricos fueron mayores (ABC diario aproximadamente 100% mayor) que las exposiciones observadas en pacientes pediátricos inmunocompetentes tratados con aciclovir 20 mg/kg 4 veces al día para el tratamiento de varicela. Basado en los datos farmacocinéticos y de seguridad de este estudio y la seguridad y eficacia extrapolada de estudios de aciclovir, valaciclovir oral 20 mg/kg 3 veces al día durante 5 días (no excediendo 1 gramo 3 veces al día) es recomendado para el tratamiento de varicela en pacientes pediátricos 2 a <18 años de edad. Debido a que la eficacia y seguridad de aciclovir para el tratamiento de varicela en niños <2 años de edad no ha sido establecida, los datos de eficacia no pueden ser extrapolados para soportar el tratamiento con valaciclovir en niños <2 años de edad con varicela. Tampoco se recomienda valaciclovir para el tratamiento de herpes zoster en niños debido a que no se dispone de datos de seguridad de hasta 7 días de duración (Ver **Uso en Poblaciones Específicas**).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

- **Valtrex**[®] puede administrarse independientemente de las comidas.
- Valaciclovir suspensión oral (25 mg/ml o 50 mg/ml) puede ser preparada extemporáneamente de **Valtrex**[®] comprimidos 500 mg para uso en pacientes pediátricos para los cuales la forma farmacéutica sólida no es apropiada (Ver **Preparación extemporánea de suspensión oral**).

Recomendaciones posológicas para Adultos

Herpes labial (lesiones herpéticas periorales): La dosis recomendada de **Valtrex**[®] para el tratamiento de las lesiones herpéticas periorales es 2 gramos dos veces por día durante 1 día separados por 12 horas. La terapia debe iniciarse con los síntomas más tempranos de las lesiones herpéticas periorales (hormigueo, picazón, ardor).

Herpes Genital:

Episodio inicial: La dosis recomendada de **Valtrex**[®] para el tratamiento del episodio inicial del Herpes genital es de 1 gramo dos veces por día durante 10 días. La terapia fue más efectiva cuando es administrado dentro de las 48 horas de la aparición de signos y síntomas.

Episodios Recurrentes: La dosis recomendada de **Valtrex**[®] para el tratamiento del Herpes genital recurrente es de 500 mg dos veces por día durante 3 días. Iniciar el tratamiento ante el primer signo o síntoma de un episodio.

8261



Terapia supresiva: La dosis recomendada de **Valtrex**[®] para terapia supresiva crónica del Herpes genital recurrente es 1 gramo una vez por día en pacientes con función inmune normal. En pacientes con una historia de 9 o menos recurrencias por año, una dosis alternativa es 500 mg una vez al día.

En pacientes infectados con VIH con recuentos de CD4+ ≥ 100 células/mm³, la dosis recomendada de **Valtrex**[®] para terapia supresiva crónica del Herpes genital recurrente es 500 mg dos veces por día.

Reducción de la transmisión: La dosis recomendada de **Valtrex**[®] para la reducción de la transmisión del Herpes genital en pacientes con una historia de 9 o menos recurrencias por año es 500 mg una vez por día para el paciente portador de la infección.

Herpes Zoster: La dosis recomendada de **Valtrex**[®] para el tratamiento de Herpes Zoster es 1 gramo tres veces por día durante siete días. El tratamiento debe iniciarse con el signo o síntoma más temprano de Herpes Zoster, y es más efectivo cuando se inicia dentro de las 48 hs de establecida la erupción.

Recomendaciones posológicas para Niños

Herpes labial (lesiones herpéticas periorales): La dosis recomendada de **Valtrex**[®] para el tratamiento de las lesiones herpéticas periorales en pacientes \geq de 12 años de edad es 2 gramos dos veces por día durante 1 día separados por 12 horas. La terapia debe iniciarse con los síntomas más tempranos de las lesiones herpéticas periorales (hormigueo, picazón, ardor).

Varicela: La dosis recomendada de **Valtrex**[®] para el tratamiento de varicela en pacientes inmunocompetentes pediátricos de 2 a <18 años de edad es 20 mg/kg administrados 3 veces al día por 5 días. La dosis total no debe exceder 1 gramo 3 veces por día. El tratamiento debe iniciarse con el signo o síntoma más temprano (Ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Farmacocinética y Estudios Clínicos y Uso en poblaciones específicas).

Preparación extemporánea de suspensión oral

Ingredientes y preparación según USP-NF: **Valtrex**[®] comprimidos 500 mg, sabor cereza, y vehículo estructurado para suspensión USP-NF (VES). Valaciclovir suspensión oral (25 mg/ml o 50 mg/ml) debe ser preparada en lotes de 100 ml.

Preparar la suspensión al momento de la dispensación como se indica a continuación:

- Preparar el VES de acuerdo a USP-NF.
- Utilizando un mortero, moler el número requerido de **Valtrex**[®] comprimidos 500 mg hasta que se produce un polvo fino (5 comprimidos de **Valtrex**[®] para la suspensión 25 mg/ml; 10 comprimidos de **Valtrex**[®] para la suspensión 50 mg/ml).
- Agregar gradualmente alícuotas de VES de aproximadamente 5 ml al mortero y triturar el polvo hasta que se produce una pasta. Asegurarse que el polvo se ha humedecido adecuadamente.
- Continuar agregando alícuotas de VES de aproximadamente 5 ml al mortero, mezclando entre las adiciones, hasta que se produce una suspensión concentrada, a una cantidad total mínima de 20 ml de VES y una cantidad total máxima de 40 ml de VES tanto para la suspensión de 25 mg/ml como para la de 50 mg/ml.
- Transferir la mezcla a un matraz aforado de 100 ml adecuado.
- Transferir el sabor cereza* al mortero y disolver en aproximadamente 5 ml de VES. Una vez disuelto, agregar al matraz aforado.
- Enjuagar el mortero al menos tres veces con alícuotas de aproximadamente 5 ml de VES, transferir los enjuagues al matraz aforado entre adiciones.
- Llevar la suspensión a volumen (100 ml) con VES y agitar vigorosamente para mezclar.
- Transferir la suspensión a un frasco color ámbar para medicamentos con cierre de seguridad para niños.
- La suspensión preparada debe ser etiquetada con la siguiente información "Agitar bien antes de su uso. Conservar la suspensión entre 2°C y 8°C en heladera. Descartar luego de 28 días."

*La cantidad de sabor cereza agregado debe ser de acuerdo a lo indicado por el proveedor del sabor cereza.

M

8 2 6 8



Pacientes con insuficiencia renal:

Las dosis recomendadas para pacientes adultos con función renal reducida se proveen en la **Tabla 6** (Ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Farmacocinética y Uso en Poblaciones Específica**). No se dispone de datos para el uso de **Valtrex®** en pacientes pediátricos con clearance de creatinina <50 ml/min/1,73 m².

Tabla 6. Recomendaciones de dosis de Valtrex® para adultos con insuficiencia renal.

Indicaciones	Régimen posológico normal (Clearance de creatinina ≥50 ml/min)	Clearance de creatinina (ml/min)		
		30 – 49	10 – 29	<10
Herpes labial (lesiones herpéticas periorales) No superar 1 día de tratamiento	Dos dosis de 2 gramos separadas 12 horas entre sí.	Dos dosis de 1 gramo separadas 12 horas entre sí.	Dos dosis de 500 mg separadas 12 horas entre sí.	Una dosis única de 500 mg.
Herpes genital <i>Episodio inicial</i>	1 gramo cada 12 horas.	No reducir.	1 gramo cada 24 horas.	500 mg cada 24 horas.
Herpes genital <i>Episodios recurrentes</i>	500 mg cada 12 horas.	No reducir.	500 mg cada 24 horas.	500 mg cada 24 horas.
Herpes genital <i>Terapia supresiva</i>				
Pacientes inmunocompetentes	1 gramo cada 24 horas.	No reducir.	500 mg cada 24 horas.	500 mg cada 24 horas.
Dosis alternativa para pacientes inmunocompetentes con ≤9 recurrencias al año	500 mg cada 24 horas.	No reducir.	500 mg cada 48 horas.	500 mg cada 48 horas.
Pacientes infectados por VIH	500 mg cada 12 horas.	No reducir.	500 mg cada 24 horas.	500 mg cada 24 horas.
Herpes zoster	1 gramo cada 8 horas.	1 gramo cada 12 horas.	1 gramo cada 24 horas.	500 mg cada 24 horas.

Hemodiálisis: Los pacientes que requieren hemodiálisis deben recibir la dosis recomendada de **Valtrex®** después de la hemodiálisis. Durante la hemodiálisis, la vida media de aciclovir después de la administración de **Valtrex®** es de aproximadamente 4 hs. Cerca de un tercio de aciclovir en el cuerpo es removido mediante una sesión de hemodiálisis de 4 hs.

Diálisis peritoneal: No hay información específica para la administración de **Valtrex®** en pacientes que reciben diálisis peritoneal. Se ha estudiado el efecto de la diálisis peritoneal crónica ambulatoria (DPCA) y la hemofiltración/diálisis arteriovenosa continua (HDAVC) sobre la farmacocinética de aciclovir. La remoción de aciclovir luego de DPCA y HDAVC es menos pronunciada que la que

M

provoca la hemodiálisis, y los parámetros farmacocinéticos se parecen mucho a los observados en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERSD) que no reciben hemodiálisis. Por lo tanto, no se requieren dosis suplementarias de **Valtrex**[®] después de DPCA y HDAVC.

CONTRAINDICACIONES:

Valtrex[®] está contraindicado en pacientes que han demostrado una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa (por ejemplo, anafilaxis) al valaciclovir, aciclovir o a cualquier componente de su fórmula (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Púrpura trombocitopénica trombótica/Síndrome urémico hemolítico (PTT/SUH)

En pacientes con enfermedad avanzada por VIH y en pacientes con trasplante alogénico de médula ósea y trasplante renal, que participaron en estudios clínicos de **Valtrex**[®] a dosis de 8 gramos por día, se han reportado PTT/SUH, en algunos casos resultantes en muerte. El tratamiento con **Valtrex**[®] debe discontinuarse si aparecen signos clínicos, síntomas, y anomalías de laboratorio consistentes con PPT/SUH.

Falla renal aguda

Se han reportado casos de falla renal aguda en:

- Pacientes mayores con o sin función renal disminuida. Se debe tener precaución cuando se administra **Valtrex**[®] a pacientes mayores, y se recomienda una reducción de la dosis para aquellos con función renal alterada (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y Uso en Poblaciones Específicas**).
- Los pacientes con enfermedad renal subyacente quienes recibieron dosis mayores a la recomendada de **Valtrex**[®] para su nivel de función renal. Se recomienda una reducción de la dosis cuando se administra **Valtrex**[®] a pacientes con insuficiencia renal (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y Uso en Poblaciones Específicas**).
- Pacientes que reciben otros medicamentos nefrotóxicos. Se debe tener precaución cuando se administra **Valtrex**[®] a pacientes que reciben drogas potencialmente nefrotóxicas.
- Pacientes sin una hidratación adecuada. Puede ocurrir precipitación de aciclovir en los túbulos renales cuando la solubilidad (2,5 mg/ml) es superada en el fluido intratubular. Debe mantenerse la hidratación adecuada para todos los pacientes.

En el caso de falla renal aguda y anuria, el paciente puede verse beneficiado con hemodiálisis hasta que se restablezca la función renal (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y REACCIONES ADVERSAS**).

Efectos sobre el Sistema Nervioso Central

Se han reportado reacciones adversas de sistema nervioso central, incluyendo agitación, alucinaciones, confusión, delirio, convulsiones, y encefalopatía, tanto en pacientes adultos como pediátricos con o sin función renal disminuida y en pacientes con enfermedad renal subyacente quienes recibieron dosis mayores a las recomendadas de **Valtrex**[®] para su nivel de función renal. Pacientes mayores son más propensos a tener reacciones adversas de sistema nervioso central. Si ocurren reacciones adversas del sistema nervioso central debe discontinuarse **Valtrex**[®] (Ver **REACCIONES ADVERSAS y Uso en Poblaciones Específicas**).

Interacciones

No se conocen interacciones droga-droga o droga-alimentos con **Valtrex**[®] clínicamente significativas.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

Los datos presentados a continuación incluyen referencias a ABC de aciclovir en estado estacionario observado en humanos tratados con 1 gramo de **Valtrex**[®] administrado oralmente tres veces al día para tratar herpes zoster. Las concentraciones plasmáticas del fármaco en estudios en animales se expresan como múltiplos de la exposición a aciclovir en humanos (Ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Farmacocinética**).

Valaciclovir no fue carcinogénico en bioestudios de carcinogenicidad en vida a dosis única (alimentación forzada) de valaciclovir brindando concentraciones plasmáticas de aciclovir equivalentes a niveles humanos en bioensayos en ratones y 1,4 a 2,3 veces los niveles humanos en bioestudios en ratas. No hubo diferencia significativa en la incidencia de tumores entre animales tratados y control, ni valaciclovir acorta la latencia de tumores.

Valaciclovir fue testeado en 5 ensayos de toxicidad genética. Un ensayo de Ames fue negativo en la ausencia o presencia de activación metabólica. También fueron negativos un estudio *in vitro* citogénico con linfocitos humanos y un estudio citogénico en ratas.

En el ensayo de linfoma en ratones, valaciclovir no fue mutagénico en la ausencia de activación metabólica. En la presencia de activación metabólica (76% a 88% de conversión a aciclovir), valaciclovir fue mutagénico.

Valaciclovir fue mutagénico en un ensayo de micronúcleos en ratones.

Valaciclovir no altera la fertilidad ni la reproducción en ratas a 6 veces los niveles plasmáticos humanos.

Uso en Poblaciones Específicas

Embarazo:

Embarazo categoría B. No existen estudios adecuados y bien controlados de **Valtrex**[®] o aciclovir en mujeres embarazadas. En base a los datos prospectivos del registro del embarazo en 749 embarazos, la tasa general de defectos de nacimiento en infantes expuestos a aciclovir *in utero* parece similar a la tasa para infantes en la población en general. **Valtrex**[®] deberá ser utilizado durante el embarazo solamente si el beneficio potencial se sobrepone al riesgo potencial.

Un registro prospectivo epidemiológico del uso de aciclovir durante el embarazo fue establecido en 1984 y se completó en abril 1999. Hubo 749 embarazos vigilados en mujeres expuestas a aciclovir sistémico durante el primer trimestre del embarazo resultando en 756 resultados. La tasa de ocurrencia de nacimientos defectuosos es aproximada a la observada en la población en general. Sin embargo, el pequeño número del registro no es suficiente para evaluar el riesgo para defectos poco comunes o para permitir conclusiones confiables y definitivas acerca de la seguridad de aciclovir en mujeres embarazadas y sus fetos en desarrollo.

Estudios de reproducción animal llevados a cabo a dosis orales que proveían hasta 10 y 7 veces los niveles plasmáticos humanos durante el periodo de organogénesis mayor en ratas y conejos, respectivamente, no revelaron evidencia de teratogenicidad.

Lactancia:

Luego de la administración oral de una dosis de 500 mg de **Valtrex**[®] a 5 madres lactantes, la concentración máxima ($C_{máx}$) de aciclovir en la leche materna osciló entre 0,5 y 2,3 (mediana 1,4) veces las correspondientes a las concentraciones plasmáticas maternas. El ABC del aciclovir en la leche materna osciló desde 1,4 a 2,6 (mediana 2,2) veces el ABC sérico materno. Una dosis materna de 500 mg de **Valtrex**[®] dos veces al día, podría exponer al lactante a una dosis oral diaria de aciclovir de aproximadamente 0,6 mg/kg/día. Esto podría resultar en menos del 2% de la exposición obtenida luego de la administración de una dosis neonatal estándar de 30 mg/kg/día de aciclovir intravenoso al infante lactante. No se ha detectado valaciclovir en la sangre o leche materna, así como en la orina del lactante. Se recomienda precaución si **Valtrex**[®] es administrado en mujeres durante la lactancia.

Uso pediátrico:

Valtrex[®] está indicado para el tratamiento de lesiones herpéticas periorales en pacientes pediátricos ≥ 12 años de edad y para el tratamiento de varicela en pacientes pediátricos de 2 a < 18 años de edad (Ver **INDICACIONES y POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

El uso de **Valtrex**[®] para el tratamiento de lesiones herpéticas periorales se basa en dos estudios clínicos doble ciego, controlados por placebo en adultos y adolescentes sanos (≥ 12 años de edad) con antecedentes de lesiones herpéticas periorales recurrentes (Ver **Estudios Clínicos**).

El uso de **Valtrex**[®] para el tratamiento de varicela en pacientes pediátricos de 2 a < 18 años de edad se basa en datos de seguridad farmacocinéticos de dosis única y dosis múltiple de un estudio abierto con valaciclovir y soportado por datos de eficacia y seguridad de 3 estudios randomizados, doble ciego, controlados por placebo que evaluaron aciclovir oral en pacientes pediátricos con varicela (Ver

M

FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Farmacocinética y Estudios Clínicos, POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y REACCIONES ADVERSAS).

La eficacia y seguridad de valaciclovir no han sido establecidas en pacientes pediátricos:

- <12 años de edad con lesiones herpéticas periorales.
- <18 años de edad con herpes genital.
- <18 años de edad con herpes zoster.
- <2 años de edad con varicela.
- Para terapia supresiva luego de infección por HSV neonatal.

El perfil farmacocinético y seguridad de valaciclovir suspensión oral en niños <12 años de edad fueron estudiados en 3 estudios abiertos. No se llevaron a cabo evaluaciones de eficacia en ninguno de los tres estudios.

El estudio 1 fue un estudio de farmacocinética a dosis única, seguridad a dosis múltiple en 27 pacientes pediátricos de 1 a <12 años de edad con sospecha clínica de infección por virus varicela zoster (VZV) (Ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Farmacocinética y Estudios Clínicos, POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y REACCIONES ADVERSAS**).

El estudio 2 fue un estudio de seguridad y farmacocinética a dosis única en pacientes pediátricos de 1 mes a <6 años de edad quienes tuvieron una infección activa por herpes virus o quienes estuvieron en riesgo de infección por herpes virus. Se enrolaron 57 sujetos y recibieron una dosis única de 25 mg/kg de valaciclovir suspensión oral. En infantes y niños de 3 meses a <6 años de edad, esta dosis proveyó una exposición a aciclovir sistémico comparable con aquella a una dosis de 1 gramo de valaciclovir en adultos (datos históricos). En infantes de 1 mes a <3 meses de edad, las exposiciones medias a aciclovir resultantes de una dosis de 25 mg/kg fueron mayores ($C_{m\acute{a}x}$: $\uparrow 30\%$, ABC: $\uparrow 60\%$) que las exposiciones a aciclovir luego de una dosis de 1 gramo de valaciclovir en adultos. Aciclovir no está aprobado para terapia supresiva en infantes y niños luego de infecciones por HSV neonatal; por lo tanto valaciclovir no está recomendado para esta indicación debido a que no puede extrapolarse la eficacia de aciclovir.

El estudio 3 fue un estudio de farmacocinética a dosis única, seguridad a dosis múltiple en 28 pacientes pediátricos de 1 a <12 años de edad con sospecha clínica de infección por HSV. Ninguno de los niños enrolados en este estudio tuvo herpes genital. Cada sujeto fue dosificado con valaciclovir suspensión oral, 10 mg/kg dos veces al día durante 3 a 5 días. Exposiciones sistémicas a aciclovir en pacientes pediátricos luego de la suspensión oral de valaciclovir fueron comparadas con exposiciones históricas a aciclovir sistémico en adultos inmunocompetentes tratados con la forma farmacéutica sólida de valaciclovir o aciclovir para el tratamiento de herpes genital recurrente. Las exposiciones promedio proyectadas diarias de aciclovir sistémico en pacientes pediátricos a través de todos los grupos etáreos (1 a <12 años de edad) fueron menores ($C_{m\acute{a}x}$: $\downarrow 20\%$, ABC: $\downarrow 33\%$) comparado con las exposiciones sistémicas a aciclovir en adultos tratados con valaciclovir 500 mg dos veces al día, pero fueron mayores (ABC diario: $\uparrow 16\%$) que las exposiciones sistémicas en adultos tratados con aciclovir 200 mg 5 veces al día. No se dispone de datos suficientes para soportar el uso de valaciclovir para el tratamiento de herpes genital recurrente en este grupo etáreo debido a que es limitada la información clínica sobre herpes genital recurrente en niños pequeños; por lo tanto, no es posible extrapolar los datos de eficacia de adultos a esta población. Más aún, no se ha estudiado valaciclovir en niños de 1 a <12 años de edad con herpes genital recurrente.

Uso en pacientes mayores:

Del número total de sujetos en estudios clínicos de Valtrex[®], 906 tenían 65 años de edad o más, y 352 tenían 75 años de edad o más. En un estudio clínico de herpes zoster, la duración del dolor luego de la curación (neuralgia post-herpética) fue mayor en pacientes de 65 años de edad y mayores comparado con adultos jóvenes. Pacientes mayores son más propensos a tener una función renal disminuida y requieren reducción de la dosis. Los pacientes mayores son también más propensos a tener eventos adversos renales o de sistema nervioso central (Ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Farmacocinética, POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Insuficiencia renal:

M

Se recomienda una reducción de la dosis cuando se administra **Valtrex**[®] a pacientes con insuficiencia renal (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

REACCIONES ADVERSAS:

Las siguientes reacciones adversas serias son discutidas con mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Púrpura Trombocitopénica Trombótica/Síndrome Urémico Hemolítico (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
- Falla renal aguda (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
- Efectos sobre el Sistema Nervioso Central (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas en al menos una indicación en >10% de los pacientes adultos tratados con **Valtrex**[®] y observados más frecuentemente con **Valtrex**[®] comparado con placebo son cefalea, náuseas, y dolor abdominal. La única reacción adversa reportada en >10% de los pacientes pediátricos <18 años de edad fue cefalea.

Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos

Dado que los estudios clínicos se conducen bajo condiciones ampliamente variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de una droga no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otra droga y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Herpes labial (lesiones herpéticas periorales):

En estudios clínicos para el tratamiento de lesiones herpéticas periorales, las reacciones adversas reportadas por pacientes tratados con **Valtrex**[®] 2 gramos dos veces al día (n=609) o placebo (n=609) durante un día, respectivamente, incluyeron cefalea (14%, 10%) y mareos (2%, 1%). Las frecuencias de ALAT anormal (>2 x ULN) fueron 1,8% para los pacientes tratados con **Valtrex**[®] comparado con 0,8% para placebo. Otras anomalías de laboratorio (hemoglobina, leucocitos, fosfatasa alcalina, y creatinina sérica) ocurrieron a frecuencias similares en los dos grupos.

Herpes genital:

Episodio inicial: En un estudio clínico para el tratamiento de episodios iniciales de herpes genital, las reacciones adversas reportadas por ≥5% de los pacientes tratados con **Valtrex**[®] 1 gramo dos veces al día durante 10 días (n=318) o aciclovir oral 200 mg 5 veces al día durante 10 días (n=318), respectivamente, incluyeron cefalea (13%, 10%) y náuseas (6%, 6%). Para la incidencia de anomalías de laboratorio ver la **Tabla 7**.

Episodios recurrentes: En tres estudios clínicos para el tratamiento de episodios recurrentes de herpes genital, las reacciones adversas reportadas por ≥5% de los pacientes tratados con **Valtrex**[®] 500 mg dos veces al día durante 3 días (n=402), **Valtrex**[®] 500 mg dos veces al día durante 5 días (n=1.136) o placebo (n=259), respectivamente, incluyeron cefalea (16%, 11%, 14%) y náuseas (5%, 4%, 5%). Para la incidencia de anomalías de laboratorio ver la **Tabla 7**.

Terapia supresiva:

➤ *Supresión de herpes genital recurrente en adultos inmunocompetentes:* En un estudio clínico para la supresión de infecciones de herpes genital recurrente, las reacciones adversas reportadas por pacientes tratados con **Valtrex**[®] 1 gramo una vez al día (n=269), **Valtrex**[®] 500 mg una vez al día (n=266), o placebo (n=134), respectivamente, incluyeron cefalea (35%, 38%, 34%), náuseas (11%, 11%, 8%), dolor abdominal (11%, 9%, 6%), dismenorrea (8%, 5%, 4%), depresión (7%, 5%, 5%), artralgia (6%, 5%, 4%), vómitos (3%, 3%, 2%) y mareos (4%, 2%, 1%). Para la incidencia de anomalías de laboratorio ver la **Tabla 7**.

➤ *Supresión de herpes genital recurrente en pacientes infectados por VIH:* En pacientes infectados por VIH, las reacciones adversas reportadas frecuentemente para **Valtrex**[®] (500 mg dos veces al día; n=194, mediana de días en tratamiento=172) y placebo (n=99, mediana de días en tratamiento=59), respectivamente, incluyeron cefalea (13%, 8%), fatiga (8%, 5%), y erupción (8%, 1%). Las anomalías de laboratorio post randomización que fueron reportadas más frecuentemente en sujetos tratados con valaciclovir versus placebo incluyeron fosfatasa alcalina elevada (4%, 2%), ALAT

M

elevada (14%, 10%), ASAT elevada (16%, 11%), recuento de neutrófilos disminuido (18%, 10%), y recuento de plaquetas disminuido (3%, 0%), respectivamente.

➤ **Reducción de la transmisión:** En un estudio clínico para la reducción de la transmisión de herpes genital, las reacciones adversas reportadas por pacientes tratados con **Valtrex**[®] 500 mg una vez al día (n=743) o placebo una vez al día (n=741), respectivamente, incluyeron cefalea (29%, 26%), nasofaringitis (16%, 15%), e infección del tracto respiratorio superior (9%, 10%).

Herpes zoster:

En dos estudios clínicos para el tratamiento de herpes zoster, las reacciones adversas reportadas por pacientes tratados con **Valtrex**[®] 1 gramo tres veces al día durante 7 a 14 días (n=967) o placebo (n=195), respectivamente, incluyeron náuseas (15%, 8%), cefalea (14%, 12%), vómitos (6%, 3%), mareos (3%, 2%), y dolor abdominal (3%, 2%). Para la incidencia de anomalías de laboratorio ver la **Tabla 7**.

Tabla 7. Incidencia (%) de anomalías de laboratorio en la población estudiada de herpes zoster y herpes genital.

Anormalidad de laboratorio	Herpes zoster		Tratamiento de herpes genital			Supresión de herpes genital		
	Valtrex [®] 1 gramo 3 veces al día (n=967)	Placebo (n=195)	Valtrex [®] 1 gramo dos veces al día (n=1.194)	Valtrex [®] 500 mg dos veces al día (n=1.159)	Placebo (n=439)	Valtrex [®] 1 gramo una vez al día (n=269)	Valtrex [®] 500 mg una vez al día (n=266)	Placebo (n=134)
Hemoglobina (<0,8 x LLN)	0,8%	0%	0,3%	0,2%	0%	0%	0,8%	0,8%
Leucocitos (<0,75 x LLN)	1,3%	0,6%	0,7%	0,6%	0,2%	0,7%	0,8%	1,5%
Recuento de plaquetas (<100.000/mm ³)	1,0%	1,2%	0,3%	0,1%	0,7%	0,4%	1,1%	1,5%
ASAT (GOT) (>2 x ULN)	1,0%	0%	1,0%	a	0,5%	4,1%	3,8%	3,0%
Creatinina sérica (>1,5 x ULN)	0,2%	0%	0,7%	0%	0%	0%	0%	0%

a Los datos no fueron recolectados apropiadamente.

LLN = Límite inferior normal.

ULN = Límite superior normal.

Experiencia en estudios clínicos en pacientes pediátricos

El perfil de seguridad de **Valtrex**[®] se ha estudiado en 177 pacientes pediátricos de 1 mes a <18 años de edad. De estos pacientes pediátricos 65, de 12 a <18 años de edad, recibieron comprimidos orales durante 1 a 2 días para el tratamiento de lesiones herpéticas periorales. Los 112 pacientes pediátricos restantes, de 1 mes a <12 años de edad, participaron en 3 estudios farmacocinéticos y de seguridad y recibieron valaciclovir suspensión oral. De estos 112 pacientes, 51 recibieron la suspensión oral durante 3 a 6 días. La frecuencia, intensidad, y naturaleza de las reacciones adversas clínicas y anomalías de laboratorio fueron similares a aquellas observadas en adultos.

Pacientes pediátricos de 12 a <18 años de edad (lesiones herpéticas periorales):

En estudios clínicos para el tratamiento de lesiones herpéticas periorales, las reacciones adversas reportadas por pacientes adolescentes tratados con **Valtrex**[®] 2 gramos dos veces al día durante 1 día,

o **Valtrex**[®] 2 gramos dos veces al día durante 1 día seguido de 1 gramo dos veces al día durante 1 día (n=65, en ambos grupos posológicos) o placebo (n=30), respectivamente, incluyeron cefalea (17%, 3%) y náuseas (8%, 0%).

Pacientes pediátricos de 1 mes a <12 años de edad:

Las reacciones adversas reportadas en más de un sujeto a través de los 3 estudios farmacocinéticos y de seguridad en niños de 1 mes a <12 años de edad fueron diarrea (5%), piroxia (4%), deshidratación (2%), herpes simple (2%), y rinorrea (2%). No se observaron cambios clínicamente significativos en los valores de laboratorio.

Vigilancia post-comercialización

Adicionalmente a las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos, los siguientes eventos han sido identificados durante el uso post-comercialización de **Valtrex**[®]. Debido a que son reportados voluntariamente de una población de tamaño desconocido, no se pueden hacer estimaciones de frecuencia. Estos eventos han sido elegidos por inclusión debido a la combinación de su seriedad, frecuencia de reporte, o conexión potencialmente causal a **Valtrex**[®].

General: Edema facial, hipertensión, taquicardia.

Alérgicas: Reacciones de hipersensibilidad agudas incluyendo anafilaxis, angioedema, disnea, prurito, erupción y urticaria (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

Síntomas de Sistema nervioso central: Comportamiento agresivo, agitación, ataxia, coma, confusión, conciencia disminuida, disartria, encefalopatía, manía, y psicosis, incluyendo alucinaciones auditivas y visuales, convulsiones, temblor (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y Uso en Poblaciones Específicas**).

Ojo: Anormalidades visuales.

Gastrointestinal: Diarrea.

Tracto hepatobiliar y páncreas: Anormalidades de enzimas hepáticas, hepatitis.

Renal: Falla renal, dolor renal (puede ser asociado con falla renal) (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y Uso en Poblaciones Específicas**).

Hematológicos: Trombocitopenia, anemia aplásica, vasculitis leucocitoclástica, PTT/SUH (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Piel: Eritema multiforme, erupciones incluyendo fotosensibilidad, alopecia.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Se requiere precaución para prevenir la sobredosis inadvertida (Ver **Uso en Poblaciones Específicas**). Puede ocurrir precipitación de aciclovir en los túbulos renales cuando la solubilidad (2,5 mg/ml) es superada en el fluido intratubular.

En el caso de falla renal aguda y anuria, el paciente puede verse beneficiado por medio de hemodiálisis hasta que se restablezca la función renal (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 - Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

INFORMACIÓN DE CONSIDERACIÓN PARA EL PACIENTE:

Importancia de una hidratación adecuada

Los pacientes deben ser aconsejados de mantener una hidratación adecuada.

Herpes labial (lesiones herpéticas periorales)

Los pacientes deben ser aconsejados de iniciar el tratamiento al síntoma más temprano de una lesión herpética perioral (por ejemplo, hormigueo, picazón o ardor). No hay datos sobre la efectividad del tratamiento iniciado luego del desarrollo de los signos clínicos de una lesión herpética perioral (por ejemplo, pápula, vesícula o úlcera). Los pacientes deben ser instruidos que el tratamiento para las lesiones herpéticas periorales no debe exceder 1 día (2 dosis) y que sus dosis deben ser tomadas aproximadamente a diferencia de 12 horas. Los pacientes deben ser informados que **Valtrex**[®] no es una cura para las lesiones herpéticas periorales.

Herpes genital

Los pacientes deben ser informados que **Valtrex**[®] no es una cura para el herpes genital. Debido a que el herpes genital es una enfermedad de transmisión sexual, los pacientes deben evitar el contacto con lesiones o relaciones sexuales cuando las lesiones y/o síntomas están presentes para evitar el contagio de la pareja. El herpes genital se transmite frecuentemente en la ausencia de síntomas durante la diseminación viral asintomática. Por lo tanto, los pacientes deben ser aconsejados de usar prácticas de sexo seguro en combinación con terapia supresiva con **Valtrex**[®]. Las parejas sexuales de la persona infectada deben ser advertidas que pueden estar infectadas aún si no tienen síntomas. El test serológico específico de tipo de parejas asintomáticas de personas con herpes genital puede determinar si existe el riesgo de adquirir HSV-2.

Valtrex[®] no ha demostrado reducir la transmisión de infecciones de transmisión sexual que no sean por HSV-2.

Si se indica el manejo médico de una recurrencia de herpes genital, los pacientes deben ser advertidos de iniciar el tratamiento al primer signo o síntoma de un episodio.

No hay datos sobre la efectividad del tratamiento iniciado luego de las 72 horas posteriores al inicio de los signos y síntomas de un primer episodio de herpes genital o luego de las 24 horas posteriores al inicio de los signos y síntomas de un episodio de recurrencia.

No hay datos sobre la seguridad o eficacia de terapia supresiva crónica de más de un año de duración en pacientes sanos. No hay datos sobre la seguridad o eficacia de terapia supresiva crónica de más de 6 meses de duración en pacientes infectados por VIH.

Herpes zoster

No hay datos sobre el tratamiento iniciado más de 72 horas posteriores al inicio de la erupción de zoster. Los pacientes deben ser advertidos de iniciar el tratamiento tan pronto sea posible luego del diagnóstico de herpes zoster.

Varicela

Los pacientes deben ser advertidos de iniciar el tratamiento al signo o síntoma más temprano de varicela.

CONSERVACIÓN:

A una temperatura inferior a los 30°C.

PRESENTACIÓN:

Valtrex[®] 500 mg: Envases conteniendo 10, 20, y 42 comprimidos recubiertos.

Valtrex[®] 1 g: Envases conteniendo 21 comprimidos recubiertos.

Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 44.859.

Elaborado por: Glaxo Wellcome S.A., España.

Acondicionado por: GlaxoSmithKline, Brasil.

8 2 6 8



Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A LA DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. (011) 4725-8900.

FDA Mar2010

Fecha de última revisión: .../.../.... Disp. Nº.....

Comercializado en Paraguay por VICENTE SCAVONE & CIA.)

Pastora Céspedes y Don Vicente Scavone, San Lorenzo

D.T. Nancy A. Esteche Reg.Prof. Nº 1014.

Venta Autorizada por el M.S.P. y B.S. Cert.Nº 09400-03-EF

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al

C.N.T. – Emergencias Médicas - Telf.: 204-800

No todas las presentaciones y/o concentraciones se encuentran disponibles en todos los mercados.

M