



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-16335621-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-16335621-APN-DGA#ANMAT 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 e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VALTRESX / VALACICLOVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / VALACICLOVIR 500 mg y 1000 mg; aprobada por Certificado N° 44.859.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VALTRESX / VALACICLOVIR, Forma farmacéutica y concentración:

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / VALACICLOVIR 500 mg y 1000 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-42080411-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-42080504-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.859, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-16335621-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.07.14 11:43:01 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.14 11:43:04 -03:00

VALTRES 500 mg – 1 g
VALACICLOVIR 500 mg – 1 g
Comprimidos recubiertos
Vía Oral

Venta Bajo Receta

Industria Española

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

	500 mg	1 g
Valaciclovir (como Clorhidrato)	500,000 mg	1,000 mg
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)

VALTRES está indicado para el tratamiento de lesiones herpéticas periorales (herpes labial). La eficacia de VALTRES cuando el tratamiento es iniciado luego del desarrollo de los signos clínicos de una lesión herpética perioral (por ejemplo, pápulas, vesículas o úlceras) no ha sido establecida.

Herpes Genital

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

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

Terapia supresiva: VALTRES está indicado para terapia supresiva crónica de episodios recurrentes de herpes genital en adultos inmunocompetentes y en infectados por VIH-1. La eficacia y seguridad de VALTRES 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-1 no han sido establecidas.

Reducción de la Transmisión: VALTRES está indicado para la reducción de la transmisión de herpes genital en pacientes adultos inmunocompetentes. La eficacia de VALTRES para la reducción de transmisión de herpes genital más allá de 8 meses en parejas discordantes no ha sido establecida. La eficacia de VALTRES 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 (Ver las Guías para el Tratamiento de enfermedades de transmisión sexual del Centro de Control y Prevención de Enfermedades)

Herpes Zóster

VALTREX está indicado para el tratamiento del herpes Zóster (culebrilla) en pacientes adultos inmunocompetentes. 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 del herpes zóster diseminado, no han sido establecidas.

NIÑOS

Herpes labial (lesiones herpéticas periorales)

VALTREX está indicado para el tratamiento de lesiones herpéticas periorales en pacientes pediátricos 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 ejemplo, 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 **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – 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-1 con un recuento de células CD4+ ≥ 100 células/mm³.
- Pacientes < 12 años de edad con herpes labial (lesiones herpéticas periorales).
- Pacientes < 2 años de edad o ≥ 18 años de edad con varicela.
- Pacientes < 18 años de edad con herpes genital.
- Pacientes < 18 años de edad con herpes zóster.
- Neonatos e infantes como terapia supresiva luego de una infección neonatal por el virus herpes simple.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

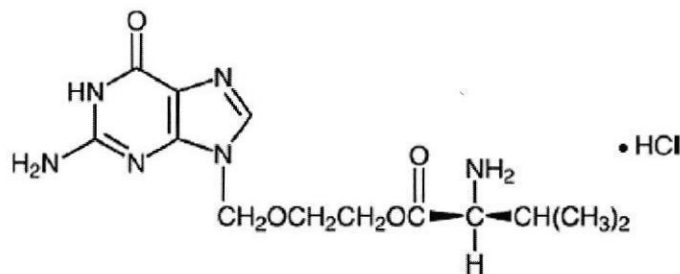
Descripción

VALTREX (valaciclovir clorhidrato) es la sal clorhidrato del éster L-valilo de aciclovir.

VALTREX 500 mg: cada comprimido contiene 556.2 mg de valaciclovir clorhidrato equivalente a 500 mg de base libre.

VALTREX 1 g: cada comprimido contiene 1.112 g de valaciclovir clorhidrato equivalente a 1 g de base libre.

El nombre químico de valaciclovir clorhidrato es L-valina, 2-[(2-amino-1,6-dihidro-6-oxo-9H-purin-9-ilo)metoxi] etil ester, 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 una droga antiviral activa contra los virus α - herpes (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS- Microbiología**)

Propiedades farmacocinéticas

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 clorhidrato 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 de aciclovir luego de la administración de VALTREX es del 54,5%±9,1% como se determina 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 luego 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) (h•mcg/ml)	$C_{m\acute{a}x}$ (±DS) (mcg/ml)	ABC (±DS) (h•mcg/ml)
100 mg	0,83 (±0,14)	2,28 (±0,40)	NH	NH
250 mg	2,15 (±0,50)	5,76 (±0,60)	2,11 (±0,33)	5,66 (±1,09)
500 mg	3,28 (±0,83)	11,59 (±1,79)	3,69 (±0,87)	9,88 (±2,01)
750 mg	4,17 (±1,14)	14,11 (±3,54)	NH	NH
1.000 mg	5,65 (±2,37)	19,52 (±6,04)	4,96 (±0,64)	15,70 (±2,27)

^a Administrado 4 veces al día durante 11 días.

NH = No hecho.

Distribución

El rango de unión del valaciclovir a proteínas plasmáticas es de 13,5% a 17,9%. El rango de 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 sujetos con disfunción hepática, insuficiencia renal, y en sujetos sanos que recibieron concomitantemente cimetidina y probenecid, respectivamente.

Eliminación



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P.: 1816
APODERADA

IF-2020-27192560-APN-DGA#ANMAT

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 radiomarcado 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 VALTRESX a 12 sujetos sanos fue aproximadamente 255±86 ml/min el cual representa el 42% del total del 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 VALTRESX en sujetos con función renal normal.

Poblaciones específicas

Pacientes con insuficiencia renal

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

Luego de la administración de VALTRESX a sujetos 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. Aproximadamente un tercio de aciclovir en el cuerpo es removido por diálisis durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas. El clearance plasmático aparente de aciclovir en sujetos dializados fue 86,3±21,3 ml/min/1,73 m² comparado con 679,16±162,76 ml/min/1,73 m² en sujetos sanos.

Pacientes con insuficiencia hepática

La administración de VALTRESX 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.

Pacientes con enfermedad por VIH-1

En 9 sujetos con enfermedad por VIH-1 y recuento de células CD4+ <150 células/mm³ que recibieron VALTRESX a una dosis de 1 gramo cuatro veces al día durante 30 días, las farmacocinéticas de valaciclovir y aciclovir no fueron diferentes de las observadas en sujetos sanos.

Pacientes de edad avanzada

Luego de la administración de una dosis única de 1 gramo de VALTRESX en sujetos sanos de edad avanzada, la vida media de aciclovir fue 3,11±0,51 horas, comparado con 2,91±0,63 horas en jóvenes adultos sanos. La farmacocinética de aciclovir luego la administración oral de una dosis única y múltiple de VALTRESX en sujetos de edad avanzada varía con la función renal. Puede requerirse una reducción de la dosis en pacientes de edad avanzada, dependiendo del estado renal subyacente del paciente (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y Uso en Poblaciones Específicas**).

Pacientes pediátricos

Se ha evaluado la farmacocinética de aciclovir en un total de 98 sujetos pediátricos (1 mes a <12 años de edad) luego de la administración de la primer 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 medios de aciclovir (±DS) luego de la administración de una primera dosis de 20 mg/kg de valaciclovir suspensión oral a sujetos pediátricos versus una dosis única de 1 gramo de VALTRESX a adultos.

Parámetro	Sujetos pediátricos (suspensión oral 20 mg/kg)	Adultos Dosis sólida de
-----------	---	----------------------------

	1 - <2 años (n=6)	2 - <6 años (n=12)	6 - <12 años (n=8)	1 gramo de VALTRESX ^{®a} (n=15)
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.

Estudios de interacciones medicamentosas

Cuando se coadministra VALTRESX 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 VALTRESX 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 VALTRESX (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 VALTRESX (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 VALTRESX (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 VALTRESX 1 gramo tres veces al día, y la farmacocinética de aciclovir luego de una dosis única de VALTRESX (1 gramo) no fue alterada por la coadministración de digoxina (2 dosis de 0,75 mg).

Probenecid: La C_{máx} y ABC de aciclovir luego de una dosis única de VALTRESX (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 VALTRESX (1 gramo) no se alteró por la coadministración de dosis múltiples de diuréticos tiazídicos.

Microbiología

Mecanismo de acción

Valaciclovir es un desoxinucleósido 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*.

Aciclovir es un desoxinucleósido purínico sintético que se fosforila intracelularmente por la timidinaquinasa viral (TK; pUL23) codificada de HSV o VZV 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 α -herpes. Esto se logra de tres maneras: 1) inhibición competitiva de 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.

Actividad antiviral

La relación cuantitativa entre la susceptibilidad de cultivos celulares de virus herpes 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, expresados como la concentración de droga requerida para inhibir en un 50% el crecimiento de virus en cultivo celular (EC₅₀), varían mucho dependiendo de un número de factores. Empleando ensayos de reducción de placas, los valores EC₅₀ contra aislamientos de virus herpes simple varían entre 0,09 y 60 microM (0,02 a 13,5 mcg/ml) para HSV-1 y entre 0,04 y 44 microM (0,01 a 9,9 mcg/ml) para HSV-2. Los valores EC₅₀ para aciclovir contra la mayoría de las cepas de laboratorio y aislaciones clínicas para VZV varían entre 0,53 y 48 microM (0,12 a 10,8 mcg/ml). Aciclovir también demostró actividad contra la cepa de la vacuna Oka para VZV con un valor de EC₅₀ medio de 6 microM (1,35 mcg/ml).

Resistencia

En cultivo celular: Se aislaron cepas de HSV-1, HSV-2 y VZV resistentes a aciclovir en cultivo celular. HSV y VZV resistentes a aciclovir resultaron de mutaciones en los genes de la timidinkinasa viral (TK, pUL23) y genes de ADN polimerasa viral (POL; pUL30). Los cambios de marco se aislaron comúnmente y resultaron en el truncamiento prematuro del producto HSV TK con la consiguiente susceptibilidad disminuida a aciclovir.

Las mutaciones en el gen TK viral puede conducir a la pérdida completa de la actividad TK (TK negativa), niveles reducidos de actividad TK (TK parcial) o alteración en la capacidad de TK viral para fosforilar la droga sin una pérdida equivalente en la capacidad de fosforilar timidina (TK alterado).

Pacientes infectados con HSV: Se evaluaron los aislamientos clínicos de HSV-1 y HSV-2 obtenidos de pacientes que fallaron en el tratamiento de sus infecciones por el virus del α -herpes para detectar cambios genotípicos en los genes TK y POL y resistencia fenotípica a aciclovir. Se identificaron aislamientos de HSV con mutaciones de desplazamiento de marco y sustituciones asociadas a resistencia en TK y POL. La posibilidad de resistencia viral a aciclovir debe ser considerada en pacientes que no responden o experimentan una eliminación viral recurrente durante el tratamiento.

Resistencia cruzada

Se ha observado resistencia cruzada entre los aislamientos de HSV que tienen mutaciones de cambio de marco y sustituciones asociadas a la resistencia, que confiere una susceptibilidad reducida a penciclovir, famciclovir y foscarnet.

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.

Infecciones de herpes genital

Episodio inicial

643 adultos inmunocompetentes con episodio inicial de herpes genital que presentaron dentro de las 72 horas 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, y 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 sujetos iniciaron el tratamiento dentro de las 24 horas del primer signo o síntoma de un episodio recurrente de herpes genital.

En un estudio, los sujetos 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 sujetos 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 sujetos 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-1.

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.

Los 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-1 en terapia antirretroviral 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 log₁₀ copias/ml. Entre los pacientes tratados con VALTREX, la mediana de pre-estudio del recuento de células 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 zóster

Se llevaron a cabo dos estudios randomizados doble ciego en adultos inmunocompetentes con herpes zóster localizado. VALTREX fue comparado con placebo en sujetos menores de 50 años de edad, y con aciclovir oral en sujetos mayores de 50 años de edad. Todos los sujetos fueron tratados dentro de las 72 horas de la aparición de la erupción por zóster. En sujetos 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 sujetos 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 sujetos 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 sujetos 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 (IC 95%) en días fue: 40 (31, 51), 43 (36, 55), y 59 (41, 77) para VALTREX por 7 días, VALTREX por 14 días y aciclovir oral por 7 días, respectivamente.

Varicela

El uso de VALTREX para el tratamiento de la varicela en sujetos pediátricos de 2 a <18 años de edad se basa en los datos de farmacocinética a dosis única y seguridad a 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 farmacocinética a dosis única y seguridad a dosis múltiple enroló a 27 sujetos 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 sujetos 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 zóster. Las exposiciones medias proyectadas diarias en sujetos 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 sujetos pediátricos fueron mayores (ABC diario aproximadamente 100% mayor) que las exposiciones observadas en sujetos 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 zóster 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 MODO 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 (por ejemplo, hormigueo, picazón, ardor).

Herpes Genital

Episodio inicial: La dosis recomendada de VALTREX para el tratamiento del episodio inicial del herpes genital es 1 gramo dos veces por día durante 10 días. La terapia fue más efectiva cuando se administró 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 500 mg dos veces por día durante 3 días. Iniciar el tratamiento ante el primer signo o síntoma de un episodio.

Terapia supresiva: La dosis recomendada de VALTREX para la 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-1 con recuentos de células 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 Zóster

La dosis recomendada de VALTREX para el tratamiento de herpes zóster es 1 gramo tres veces por día durante siete días. El tratamiento debe iniciarse con el signo o síntoma más temprano de herpes zóster, 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 pediátricos \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 (por ejemplo, hormigueo, picazón, ardor).

Varicela

La dosis recomendada de VALTREX para el tratamiento de varicela en pacientes pediátricos inmunocompetentes 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 **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas, 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.

Instrucciones para preparar la suspensión al momento de la dispensación

- Preparar el VES de acuerdo a USP-NF.
- Utilizando un mortero, moler el número requerido de VALTREX comprimidos 500 mg hasta que se produzca 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 produzca 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 produzca 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 la 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.

Pacientes con insuficiencia renal

Las dosis recomendadas para pacientes adultos con función renal reducida se proveen en la Tabla 6 (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas y Uso en Poblaciones Específicas**). 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 por 12 horas entre sí.	Dos dosis de 1 gramo separadas por 12 horas entre sí.	Dos dosis de 500 mg separadas por 12 horas entre sí.	Una dosis única de 500 mg.
Herpes genital Episodio inicial	1 gramo cada 12 horas.	No reducir.	1 gramo cada 24 horas.	500 mg cada 24 horas.
Herpes genital Episodios recurrentes	500 mg cada 12 horas.	No reducir.	500 mg cada 24 horas.	500 mg cada 24 horas.
Herpes genital				

Terapia supresiva				
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-1	500 mg cada 12 horas.	No reducir.	500 mg cada 24 horas.	500 mg cada 24 horas.
Herpes zóster	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 (HDFAVC) sobre la farmacocinética de aciclovir. La remoción de aciclovir luego de DPCA y HDFAVC es menos pronunciada que la que 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) a 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-1 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 inmediatamente 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 de edad avanzada, y se recomienda una reducción de la dosis para aquellos con función renal alterada (Ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y Uso en Poblaciones Específicas**).
- 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 **POSOLÓGIA Y MODO 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 MODO DE ADMINISTRACIÓN Y REACCIONES ADVERSAS**).

Efectos sobre el Sistema Nervioso Central

Se han reportado reacciones adversas del 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 VALTRESX para su nivel de función renal. Los pacientes de edad avanzada son más propensos a tener reacciones adversas de sistema nervioso central. Si ocurren reacciones adversas del sistema nervioso central debe discontinuarse VALTRESX (Ver **REACCIONES ADVERSAS y Uso en Poblaciones Específicas**).

Interacciones

No se conocen interacciones droga-droga o droga-alimentos con VALTRESX clínicamente significativas (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas**).

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Los datos presentados a continuación incluyen referencias al ABC de aciclovir en estado estacionario observado en humanos tratados con 1 gramo de VALTRESX 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 **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas**).

Carcinogénesis

Valaciclovir no fue carcinogénico en bioensayos de carcinogenicidad en vida a dosis única diaria (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.

Mutagénesis

Valaciclovir fue testado 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* citogenético con linfocitos humanos y un estudio citogenético en ratas.

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

Trastornos de fertilidad

Valaciclovir no altera la fertilidad ni la reproducción en ratas macho o hembra con exposiciones a aciclovir (ABC) 6 veces mayores que en los humanos que recibieron la MRHD. La atrofia testicular ocurrió en ratas macho (dosificadas por vía oral durante 97 días a 18 veces la MRHD) y fue reversible.

Uso en Poblaciones Específicas

Embarazo

Resumen del riesgo

Los datos clínicos durante varias décadas con valaciclovir y su metabolito, aciclovir, en mujeres embarazadas, no han identificado riesgo de defectos congénitos mayores asociados al medicamento. No hay datos suficientes sobre el uso de valaciclovir respecto al aborto espontáneo o los resultados adversos maternos o fetales (ver Datos). Existen riesgos para el feto asociados con el herpes simple no tratado durante el embarazo (ver Consideraciones clínicas).

En estudios de reproducción en animales, no se observó evidencia de resultados adversos durante el desarrollo con valaciclovir cuando se administró a ratas y conejas preñadas a exposiciones del sistema (ABC) de 4 (ratas) y 7 (conejas) veces la exposición en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) (ver Datos).

Se desconoce el antecedente de los riesgos estimados de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un antecedente de riesgo de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE.UU., el antecedente estimado de riesgo de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo asociado a enfermedad materna y/o embrio/fetal: El riesgo de infección neonatal por HSV varía del 30% al 50% para el VHS genital adquirido al final del embarazo (tercer trimestre), mientras que con la adquisición del VHS al inicio del embarazo, el riesgo de infección neonatal es aproximadamente del 1%. Una aparición primaria de herpes durante el primer trimestre del embarazo se ha asociado con coriorretinitis neonatal, microcefalia y, en casos raros, lesiones cutáneas. En casos muy raros, la transmisión transplacentaria puede producir una infección congénita, que incluye microcefalia, hepatoesplenomegalia, restricción del crecimiento intrauterino y muerte fetal. La coinfección con VHS incrementa el riesgo de transmisión perinatal del VIH en mujeres que tuvieron un diagnóstico clínico de herpes genital durante el embarazo.

Datos

Datos en humanos: Los datos clínicos durante varias décadas con valaciclovir y su metabolito el aciclovir, en mujeres embarazadas, de acuerdo con la literatura publicada, no han identificado un riesgo de defectos congénitos mayores asociados al medicamento. No hay datos suficientes sobre el uso de valaciclovir con respecto al aborto espontáneo o los resultados adversos maternos o fetales.

El Registro de Embarazos de Aciclovir y Valaciclovir, ambos estudios prospectivos internacionales basados en la población recopilaron datos sobre el embarazo hasta abril de 1999. El Registro de Aciclovir documentó los resultados de 1.246 lactantes y fetos expuestos a aciclovir durante el embarazo (756 con la exposición más temprana durante el primer trimestre, 197 durante el segundo trimestre, 291 durante el tercer trimestre, y 2 desconocidos). La ocurrencia de defectos congénitos mayores durante la exposición a aciclovir durante el primer trimestre fue del 3,2% (IC 95%: 2,0% a 5,0%) y durante cualquier trimestre de exposición fue del 2,6% (IC 95%: 1,8% al 3,8%). El Registro de Embarazos de Valaciclovir documentó los resultados de 111 lactantes y fetos expuestos a valaciclovir durante el embarazo (28 con la exposición más temprana en el primer trimestre, 31 durante el segundo trimestre y 52 durante el tercer trimestre). La aparición de defectos congénitos mayores durante la exposición al valaciclovir en el primer trimestre fue del 4,5% (IC 95%: 0,24% a 24,9%) y durante la exposición en cualquier trimestre fue de 3,9% (IC 95%: 1,3% a 10,7%).

Los estudios disponibles tienen limitaciones metodológicas que incluyen un tamaño de muestra insuficiente para respaldar las conclusiones sobre el riesgo general de malformaciones o para hacer comparaciones de las frecuencias de defectos congénitos específicos.

Datos en animales: Valaciclovir se administró por vía oral a ratas y conejas preñadas (hasta 400 mg/kg/día) durante la organogénesis (días de gestación 6 hasta 15 y 6 hasta 18, respectivamente). No se observaron efectos embrio-fetales adversos en ratas y conejas con exposiciones a aciclovir (ABC) de hasta aproximadamente 4 (ratas) y 7 (conejas) veces la exposición en humanos a la MRHD. Se observaron muertes prematuras de embriones, retraso del crecimiento fetal (peso y longitud) y variaciones en el desarrollo esquelético fetal (principalmente costillas adicionales y osificación tardía de las esternonas) en ratas y se asociaron con toxicidad materna (200 mg/kg/día; aproximadamente 6 veces mayor que la exposición en humanos a la MRHD).

En un estudio de desarrollo pre/postnatal, se administró valaciclovir por vía oral a ratas preñadas desde la gestación tardía hasta la lactancia (hasta 200 mg/kg/día desde el día de gestación 15 hasta el día 20 después del parto). No se observaron efectos adversos significativos en las crías

expuestas diariamente desde antes del nacimiento hasta la lactancia con exposiciones maternas (ABC) de aproximadamente 6 veces mayores a las exposiciones en humanos a la MRHD.

Lactancia

Resumen del riesgo

Aunque no hay información sobre la presencia de valaciclovir en la leche humana, su metabolito, aciclovir, está presente en la leche humana después de la administración oral de valaciclovir. De acuerdo con los datos publicados, una dosis materna de 500 mg de VALTREX dos veces al día proporcionaría a un niño amamantado una dosis oral de aciclovir de aproximadamente 0,6mg/kg/día (ver Datos). No hay datos sobre los efectos de valaciclovir o aciclovir en el niño amamantado o en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de VALTREX por parte de la madre y cualquier posible efecto adverso de VALTREX en el niño amamantado o por la condición materna subyacente.

Datos

Luego de la administración oral de una dosis de 500 mg de VALTREX a 5 mujeres lactantes, la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de aciclovir en la leche materna osciló entre 0,5 y 2,3 (mediana 1,4) veces las correspondientes a las concentraciones de aciclovir en plasma materno. 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 niño amamantado a una dosis oral diaria de aciclovir de aproximadamente 0,6 mg/kg/día. No se ha detectado valaciclovir en la sangre o leche materna, así como en la orina del lactante.

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 MODO 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 farmacocinética a dosis única y seguridad a 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 **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas 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 zóster.
- < 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 sujetos pediátricos de 1 a < 12 años de edad con sospecha clínica de infección por virus varicela zóster (VZV) (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas y Estudios Clínicos, POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **REACCIONES ADVERSAS**).

El estudio 2 fue un estudio de farmacocinética y seguridad a dosis única en sujetos pediátricos de 1 mes a < 6 años de edad quienes tuvieron una infección activa por virus herpes o quienes estuvieron en riesgo de infección por virus herpes. 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 ($C_{\text{máx}}$: $\uparrow 30\%$, 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 sujetos 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 sujetos pediátricos luego de valaciclovir suspensión oral de 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 sujetos pediátricos a través de todos los grupos etarios (1 a <12 años de edad) fueron menores ($C_{\text{máx}}$: $\downarrow 20\%$, 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 etario 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 de edad avanzada

Del número total de sujetos en estudios clínicos de VALTRESX, 906 tenían 65 años de edad o más, y 352 tenían 75 años de edad o más. En un estudio clínico de herpes zóster, 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 de edad avanzada son más propensos a tener una función renal disminuida y requieren reducción de la dosis. Los pacientes de edad avanzada son también más propensos a tener eventos adversos renales o del sistema nervioso central (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas, POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Insuficiencia renal

Se recomienda una reducción de la dosis cuando se administra VALTRESX a pacientes con insuficiencia renal (Ver **POSOLOGÍA Y MODO 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 sujetos adultos tratados con VALTRESX y observados más frecuentemente con VALTRESX comparado con placebo son cefalea, náuseas, y dolor abdominal. La única reacción adversa reportada en $>10\%$ de los sujetos 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 VALTRESX 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 ALT anormal (>2 x ULN) fueron 1,8% para los sujetos 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 sujetos 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 sujetos 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 sujetos 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-1:* En sujetos infectados por VIH-1, 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%), ALT elevada (14%, 10%), AST 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 zóster

En dos estudios clínicos para el tratamiento de herpes zóster, 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 zóster y herpes genital.

Anormalidad de laboratorio	Herpes zóster		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%	0%	0,3%	0,2%	0%	0%	0,8%	0,8%

(<0,8 x LLN)								
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/m ³)	1,0%	1,2%	0,3%	0,1%	0,7%	0,4%	1,1%	1,5%
AST (SGOT) (>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 sujetos pediátricos de 1 mes a <18 años de edad. De estos sujetos 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 sujetos 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 anormalidades de laboratorio fueron similares a aquellas observadas en adultos.

Sujetos 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 sujetos 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%).

Sujetos 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%), pirexia (4%), deshidratación (2%), herpes simple (2%), y rinorrea (2%). No se observaron cambios clínicamente significativos en los valores de laboratorio.

Experiencia 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.

Generales: Edema facial, hipertensión, taquicardia.

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

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

Ojos: Anormalidades visuales.

Gastrointestinales: Diarrea.

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

Renales: 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.

Notificación de sospecha de reacciones adversas

Es importante notificar reacciones adversas sospechadas con el medicamento tras su comercialización. Ello permite un seguimiento continuo de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Para reportar eventos adversos puede comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A al 0800 220 4752.

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 **POSOLÓGIA Y MODO 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

Recomendar al paciente leer la "Información para pacientes"

Importancia de una hidratación adecuada

Los pacientes deben ser aconsejados de mantener una hidratación adecuada.

Dosis olvidadas

Indique a los pacientes que si olvidan una dosis de VALTRESX deben tomarla tan pronto como lo recuerden. Informar a los pacientes que no dupliquen su próxima dosis o tomen más de la dosis prescrita.

Herpes labial (lesiones herpéticas periorales)

Los pacientes deben ser informados 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 con una diferencia de 12 horas. Los pacientes deben ser informados que VALTRESX 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-1.

Herpes zóster

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 como sea posible luego del diagnóstico de herpes zóster.

Varicela

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

PRESENTACIÓN

VALTREX 500 mg: Envases conteniendo 10, 20, y 42 comprimidos recubiertos.

VALTREX 1 g: Envases conteniendo 21 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura inferior a los 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 44.859.

LIBRE DE GLUTEN.

Titular: GlaxoSmithKline Argentina S.A

Establecimiento elaborador a granel, acondicionador primario y secundario: Glaxo Wellcome S.A., España. Avda Extremadura N°3, Aranda de Duero, Burgos, C.P. 09400, España.

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

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GlaxoSmithKline Argentina S.A. - 0800 220 4752 o alternativamente al (011) 4725-8900.

FDA 12/2019

Fecha de última revisión: .../.../.... Disp. N°....

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK.

© 2020 Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-16335621 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.01 14:38:51 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.01 14:40:04 -03:00

INFORMACIÓN PARA PACIENTES

VALTREX 500 mg – 1 g VALACICLOVIR 500 mg – 1 g Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

¿Qué es VALTREX?

VALTREX es una medicina recetada utilizada en adultos:

- Para tratar el herpes labial
- Para tratar o controlar los brotes de herpes genital en adultos con sistemas inmunes normales
- Para controlar los brotes de herpes genital en adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1)
- Con prácticas sexuales más seguras para reducir las posibilidades de propagación del herpes genital a otras personas, en adultos con sistema inmune normal. Incluso con prácticas sexuales seguras, todavía es posible propagar el herpes genital.

◦ **No tenga contacto sexual con su pareja cuando tiene cualquier síntoma o brote de herpes genital.**

- Use preservativo de látex o poliuretano cada vez que tenga relaciones sexuales.
- Consulte a su médico para más información sobre prácticas sexuales seguras.
- Para tratar herpes zóster (culebrilla) en adultos con sistemas inmunes normales.

VALTREX se utiliza en niños para tratar:

- el herpes labial en niños de 12 años de edad y mayores
- la varicela en niños con sistemas inmunes normales de 2 años de edad a menos de 18 años de edad.

VALTREX no cura el herpes labial, la varicela, el herpes zóster o el herpes genital.

- No se sabe si VALTREX es seguro y eficaz en personas con sistemas inmunes comprometidos, excepto para el control de brotes de herpes genital en personas con VIH-1.
- No se sabe si VALTREX es seguro y eficaz en personas de 18 años de edad y mayores con varicela.
- No se sabe si VALTREX es seguro y eficaz en niños:
 - menores de 12 años de edad con herpes labial
 - menores de 2 años de edad con varicela
 - menores de 18 años de edad con herpes genital o herpes zoster

No tome VALTREX si usted es alérgico a valaciclovir, aciclovir o cualquiera de los ingredientes en VALTREX

Consulte el final de este prospecto para obtener una lista completa de los ingredientes en VALTREX.

Antes de tomar VALTREX, informe a su médico acerca de todas sus condiciones médicas, incluyendo si usted:

- ha tenido un trasplante de médula ósea o trasplante de riñón, o si tiene infección avanzada por VIH-1 o Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).
- tiene problemas de riñón, incluso si recibe diálisis.
- está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si VALTREX puede dañar al bebé por nacer.

Usted y su médico decidirán si usted tomará VALTREX si está embarazada. Se recomienda a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con **VALTREX** comunicarse con GlaxoSmithKline al teléfono 0800 220 4752.

- está amamantando o planea amamantar. VALTREX puede pasar a la leche materna. Consulte con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su niño si está tomando VALTREX.

Se aconseja a las mujeres que estén en período de lactancia durante el tratamiento con **VALTREX** comunicarse con GlaxoSmithKline al teléfono 0800 220 4752.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluyendo medicamentos con y sin receta, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

¿Cómo debería tomar VALTREX?

- Tome VALTREX exactamente según como su médico le indique.
- Su dosis de VALTREX y duración del tratamiento dependerán del tipo de infección que usted tiene y cualquier otro problema médico que usted tenga.
- No deje de tomar VALTREX ni cambie su tratamiento sin consultar a su médico.
- Tome VALTREX con o sin alimentos.
- Informe a su médico si su niño no puede tragar los comprimidos de VALTREX. Su médico puede recetar VALTREX como solución oral para su niño.
- Si usted está tomando VALTREX para el tratamiento de brotes de herpes labial, varicela, herpes zóster, o herpes genital, tome VALTREX tan pronto como tenga los primeros síntomas de infección como hormigueo, picazón o ardor, o cuando aparezca la llaga.
- Es importante permanecer bien hidratado durante el tratamiento con VALTREX. Asegúrese de beber muchos líquidos durante este tiempo.
- Si olvida tomar una dosis de VALTREX, tómela tan pronto como lo recuerde. Si es casi la hora de su próxima dosis, no tome la dosis olvidada. Tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome 2 dosis al mismo tiempo o tome más VALTREX de la cantidad recetada.
- Si toma mucho VALTREX, llame a su médico o acuda a la sala de emergencias del hospital más cercano de inmediato.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de VALTREX?

VALTREX puede causar efectos secundarios serios incluyendo:

- **Púrpura Trombocitopénica trombótica (PTT) y Síndrome Urémico Hemolítico (SUH).** PTT y SUH han aparecido en personas con sistemas inmunes comprometidos que toman VALTREX y han sido fatales. PTT y SUH son trastornos que pueden causar la formación de pequeños coágulos sanguíneos en todo el cuerpo y disminuir el flujo sanguíneo a los órganos del cuerpo como el cerebro, corazón y riñones. Su médico suspenderá el tratamiento con VALTREX si tiene signos o síntomas de PTT y SUH.

• Insuficiencia renal

- **Problemas del sistema nervioso.** Informe a su médico de inmediato si presenta alguno de estos signos o síntomas de problemas del sistema nervioso durante el tratamiento con VALTREX:

- comportamiento agresivo
- problemas del habla
- movimiento inestable
- alucinaciones (ver o escuchar cosas que realmente no están)
- movimientos temblorosos
- convulsiones
- confusión
- coma

Las personas mayores tienen más probabilidad de tener ciertos efectos secundarios. Hable con su médico si esto le preocupa.

Los efectos secundarios más comunes de VALTREX en adultos incluyen:

Dolor de cabeza Dolor de estómago (abdominal)
Nauseas

El efecto secundario más común de VALTREX en niños menores de 18 años de edad es el dolor de cabeza.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de **VALTREX**.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios.

Notificación de sospecha de efectos secundarios:

Si usted padece cualquier tipo de efecto secundario, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos secundarios que no aparecen en este listado.

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 0800 220 4752.

Al informar los eventos adversos usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

¿Cómo debería almacenar VALTREX?

- Almacene los comprimidos de VALTREX a temperatura inferior a 30°C.
- Mantener VALTREX suspensión oral en la heladera entre 2°C y 8°C. Descartar cualquier sobrante de VALTREX solución oral después de 28 días.
- Agitar la botella de VALTREX suspensión oral antes de usar.
- Mantenga VALTREX en un recipiente herméticamente cerrado.

MANTENER VALTREX Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Información general acerca del uso seguro y efectivo de VALTREX. Los medicamentos a veces se recetan para afecciones que no se mencionan en el prospecto de información para el paciente. No tome VALTREX para una enfermedad para la cual no fue recetado. No le dé VALTREX a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede perjudicarles. Consulte con su médico o farmacéutico para información acerca de VALTREX que está escrita para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de VALTREX?

Principio activo: valaciclovir clorhidrato

Otros ingredientes: celulosa microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, concentrado color blanco, cera de carnauba y agua purificada.

LIBRE DE GLUTEN.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 44.859.

Establecimiento elaborador a granel, acondicionador primario y secundario: Glaxo Wellcome S.A., España. Avda Extremadura N°3, Aranda de Duero, Burgos, C.P. 09400, España.

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

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

FDA 12/2019

Fecha de última revisión: .../.../.... Disp. N°

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK.
© 2020 Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Gladia A. Serra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA
IP-2020-27192560-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-16335621 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.01 14:40:20 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.01 14:40:21 -03:00