



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N° 9 6 8 4

BUENOS AIRES, 30 AGO 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006254-16-1 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. representante en la Argentina de GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED, solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto VALTRESX / VALACICLOVIR, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, VALACICLOVIR 500 mg - 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°: 5904/06 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que a fojas 148 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº 9684

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y Decreto Nº 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízanse los proyectos prospectos fojas 29 a 46, fojas 51 a 68, fojas 73 a 90, desglosándose fojas 29 a 46 e información para el paciente fojas 47 a 50, fojas 69 a 72, fojas 91 a 94, desglosándose fojas 47 a 50, para la Especialidad Medicinal denominada VALTRESX / VALACICLOVIR, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, VALACICLOVIR 500 mg - 1 g, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. representante en la Argentina de GLAXOSMITHKLINESERVICES UNLIMITED, 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.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 9 6 8 4

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-006254-16-1

DISPOSICIÓN N°

mel

9 6 8 4


Dr. ROBERTO LEDEZ
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

9684



30 AGO 2016

PROYECTO DE PROSPECTO

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

VENTA BAJO RECETA

Industria Española

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

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)

VALTRES[®] está indicado para el tratamiento de lesiones herpéticas periorales. 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. 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 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 con **VALTRES[®]** (Ver las Guías para el Tratamiento de enfermedades de transmisión sexual del Centro de Control y Prevención de Enfermedades)

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scaccorro
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

M

Herpes Zoster

VALTRES[®] está indicado para el tratamiento del Herpes Zoster (culebrilla) en pacientes inmunocompetentes adultos. La eficacia de **VALTRES[®]** cuando el tratamiento es iniciado luego de 72 horas después de la aparición de la erupción, y la eficacia y seguridad de **VALTRES[®]** para el tratamiento de herpes zoster 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 **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.

Varicela

VALTRES[®] 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 **VALTRES[®]** 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 **VALTRES[®]** no ha sido establecida en:

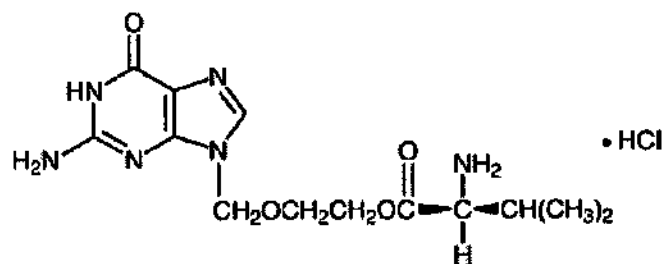
- Pacientes inmunocomprometidos que no sean por la supresión de herpes genital en pacientes infectados por VIH con un recuento de CD4+ \geq 100 células/mm³.
- Pacientes <12 años de edad con herpes labial (lesiones herpéticas periorales).
- Pacientes <2 años de edad o \geq 18 años de edad con varicela.
- 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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Descripción

El valaciclovir, un antivirico, 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 ester, monohidroclorado. Tiene la siguiente fórmula estructural:



Valaciclovir clorhidrato es un polvo blanco a blancuzco con fórmula molecular $C_{13}H_{20}N_6O_4 \cdot HCl$ 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 (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS- Microbiología**)

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de valaciclovir y aciclovir luego de una administración oral de **VALTRESX**[®] 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 **VALTRESX**[®] es del 54,5%±9,1% determinado luego de una dosis oral de 1 gramo de **VALTRESX**[®] y una dosis intravenosa de 350 mg de aciclovir en 12 voluntarios sanos. La biodisponibilidad de aciclovir luego de la administración de **VALTRESX**[®] 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 **VALTRESX**[®] 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 **VALTRESX**[®] 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)
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 enlace 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 **VALTRESX**[®], las concentraciones plasmáticas medias de valaciclovir observadas fueron 0,5; 0,4 y 0,8

M

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 **VALTRESX**[®] 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 **VALTRESX**[®] 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 **VALTRESX**[®] 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 ± 21,3 ml/min/1,73 m² comparado con 679,16 ± 162,76 ml/min/1,73 m² en voluntarios sanos.

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.

Enfermedad por VIH

En 9 pacientes con enfermedad por VIH y recuento celular CD4+ <150 células/mm³ que recibieron **VALTRESX**[®] 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 **VALTRESX**[®] en personas mayores voluntarias sanas, la vida media de aciclovir fue 3,11 ± 0,51 horas, comparado con 2,91 ± 0,63 horas en jóvenes adultos voluntarios sanos. La farmacocinética de aciclovir luego de una dosis única y múltiple oral de **VALTRESX**[®] 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**).

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 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**.

m

Tabla 2. Estimaciones de los parámetros farmacocinéticos plasmáticos de aciclovir medios (\pm 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 VALTRES[®] 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 (\pm 6,26)	10,1 (\pm 3,35)	13,1 (\pm 3,43)	17,2 (\pm 3,10)
C _{máx} (mcg/ml)	4,03 (\pm 1,37)	3,75 (\pm 1,14)	4,71 (\pm 1,20)	4,72 (\pm 1,37)

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

Interacciones medicamentosas

Cuando se coadministra VALTRES[®] 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 VALTRES[®] 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 VALTRES[®] (1 gramo) no se alteró por la coadministración de una dosis única de antiácidos (Al³⁺ o Mg²⁺).

Cimetidina: La C_{máx} y ABC de aciclovir luego de una dosis única de VALTRES[®] (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 VALTRES[®] (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 VALTRES[®] 1 gramo tres veces al día, y la farmacocinética de aciclovir luego de una dosis única de VALTRES[®] (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 VALTRES[®] (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 VALTRES[®] (1 gramo) no se alteró por la coadministración de dosis múltiples de diuréticos tiazídicos.

Microbiología

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 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, 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 EC_{50} contra aislamientos de virus herpes simple varían entre 0,09 y 60 μM (0,02 a 13,5 mcg/ml) para HSV-1 y entre 0,04 y 44 μM (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 aislaciones clínicas para VZV varían entre 0,53 y 48 μM (0,12 a 10,8 mcg/ml). Aciclovir también demostró actividad contra la cepa de la vacuna Oka para VZV con un EC_{50} medio de 6 μM (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.

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 VALTRESX[®] 2 gramos dos veces al día el Día 1 seguido de placebo en el Día 2, VALTRESX[®] 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 VALTRESX[®] 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 VALTRESX[®] 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 VALTRESX[®] 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 VALTRESX[®] 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 VALTRESX[®] 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 VALTRESX[®] 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 VALTRESX[®] 500 mg dos veces al día durante 5 días (n=398) o VALTRESX[®] 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		
	VALTRESX® 1 gramo una vez al día (n=269)	Aciclovir oral 400 mg dos veces al día (n=267)	Placebo (n=134)	VALTRESX® 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 VALTRESX® 500 mg una vez al día.

En un segundo estudio, 293 adultos infectados por VIH en terapia antirretroviral estable con antecedentes de 4 o más recurrencias de herpes ano-genital por año fueron randomizados para recibir VALTRESX® 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 VALTRESX®, 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

M

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 VALTRESX® 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	VALTRESX® ^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 VALTRESX® 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. VALTRESX® 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 VALTRESX® 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 VALTRESX® 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 VALTRESX® 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 VALTRESX® 7 días, VALTRESX® 14 días y aciclovir oral 7 días, respectivamente.

Varicela

El uso de VALTRESX® 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

- **VALTRES[®]** puede administrarse independientemente de las comidas.
- Valaciclovir suspensión oral (25 mg/ml o 50 mg/ml) puede ser preparada extemporáneamente de **VALTRES[®]** 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 **VALTRES[®]** 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 **VALTRES[®]** 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 se administró dentro de las 48 horas de la aparición de signos y síntomas.

Episodios Recurrentes: La dosis recomendada de **VALTRES[®]** 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.

Terapia supresiva: La dosis recomendada de **VALTRES[®]** 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 **VALTRES[®]** para terapia supresiva crónica del Herpes genital recurrente es 500 mg dos veces por día.

Reducción de la transmisión: La dosis recomendada de **VALTRES[®]** 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 **VALTRES[®]** 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 **VALTRES[®]** 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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasso
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA

M

La dosis recomendada de **VALTRES[®]** 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 **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas, Estudios Clínicos y Uso en poblaciones específicas**).

Preparación extemporánea de suspensión oral

Ingredientes y preparación según USP-NF: **VALTRES[®]** 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 **VALTRES[®]** comprimidos 500 mg hasta que se produzca un polvo fino (5 comprimidos de **VALTRES[®]** para la suspensión 25 mg/ml; 10 comprimidos de **VALTRES[®]** 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 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 **VALTRES[®]** en pacientes pediátricos con clearance de creatinina <50 ml/min/1,73 m².

Tabla 6. Recomendaciones de dosis de VALTRES[®] 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.

con función renal alterada (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA 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 **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. Los 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 (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas**).

Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

Los datos presentados a continuación incluyen referencias al 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 **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas**).

Valaciclovir no fue carcinogénico en bioestudios 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.

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* 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.

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 útero* parece similar a la

tasa para infantes en la población en general. **VALTRES[®]** 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 **VALTRES[®]** a 5 madres 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 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 **VALTRES[®]** 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 **VALTRES[®]** es administrado en mujeres durante la lactancia.

Uso pediátrico

VALTRES[®] 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 **VALTRES[®]** 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 **VALTRES[®]** 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 **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 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 **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas 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

M

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 etarios (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 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 mayores

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 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 **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas, POSOLOGÍA Y FORMA 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 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 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 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 ALT 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 $\geq 5\%$ 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 $\geq 5\%$ 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%), 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 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		
	VALTRES [®] 1 gramo 3 veces al día (n=967)	Placebo (n=195)	VALTRES [®] 1 gramo dos veces al día (n=1.194)	VALTRES [®] 500 mg dos veces al día (n=1.159)	Placebo (n=439)	VALTRES [®] 1 gramo una vez al día (n=269)	VALTRES [®] 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/m ³)	1,0%	1,2%	0,3%	0,1%	0,7%	0,4%	1,1%	1,5%
AST (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 VALTRES[®] 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 VALTRES[®] 2 gramos dos veces al día durante 1 día, o VALTRES[®] 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%), pirexia (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 VALTRES[®]. Debido a que son reportados

M

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 **VALTRES[®]**.

Generales: 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**).

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 reacciones adversas sospechadas

Es importante notificar reacciones adversas sospechadas con el medicamento tras su comercialización. Ello permite un seguimiento continuo de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las reacciones adversas sospechadas a la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. (011) 4725-8900.

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

9 6 8 7



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 **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.

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 Marzo 2010

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserfa
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

M

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA PACIENTES

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

Venta Bajo Receta

Lea la totalidad de este prospecto cuidadosamente antes de empezar a usar este medicamento porque contiene información importante para usted. Esta información no reemplaza la consulta con su médico sobre su condición o tratamiento médico. Pregunte a su médico si tiene dudas.

- Conserve este prospecto. Usted puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna pregunta, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido recetado solamente para usted. No debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarlos aun cuando los síntomas de la enfermedad sean los mismos que los suyos.
- Si experimenta algún evento adverso, hable con su médico. Esto incluye cualquier evento adverso no listado en este prospecto (Ver "Contenido del prospecto –punto 4").

Contenido del prospecto

- 1 Qué es **VALTREX®** y para qué se utiliza
- 2 Qué necesita saber antes de tomar **VALTREX®**
- 3 Cómo tomar **VALTREX®**
- 4 Posibles eventos adversos
- 5 Conservación de **VALTREX®**
- 6 Contenido del envase e información adicional

1- ¿Qué es VALTREX® y para qué se utiliza?

VALTREX® es una medicina antiviral de venta bajo receta. **VALTREX®** reduce la capacidad del virus del herpes a multiplicarse en su cuerpo.

VALTREX® se utiliza en adultos:

- Para tratar el herpes labial
- Para tratar herpes zoster (también llamado culebrilla)
- 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 (VIH) con recuento de células CD4+ superior a 100 células / mm³
- Con prácticas sexuales más seguras para reducir las posibilidades de propagación del herpes genital a otras personas. Incluso con prácticas sexuales más seguras, todavía es posible propagar el herpes genital.

VALTREX® utilizado todos los días con las siguientes prácticas sexuales seguras, puede reducir las posibilidades de contagiar herpes genital a su pareja.

- **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.

VALTREX® se utiliza en niños:

- Para tratar el herpes labial (para niños ≥ 12 años de edad)
- Para tratar la varicela (para niños de 2 a <18 años de edad).

VALTREX® no cura las infecciones de herpes (herpes labial, la varicela, el herpes zóster, o herpes genital).

La eficacia de **VALTREX**[®] no ha sido estudiada en niños que no han alcanzado la pubertad.

2- ¿Qué necesita saber antes de tomar **VALTREX**[®]?

¿Qué son el herpes labial, varicela, herpes zóster y herpes genital?

El **herpes labial** es causado por un virus del herpes que puede ser transmitido por besos u otro contacto físico con el área infectada de la piel. Son pequeñas úlceras dolorosas que se ubican en o alrededor de su boca. No se sabe si **VALTREX**[®] puede detener la propagación del herpes labial a los demás.

La **varicela** es causada por el virus herpes. Causa una erupción cutánea de múltiples protuberancias rojas pequeñas con picazón que parecen granos o picaduras de insectos, generalmente aparecen primero en el abdomen o la espalda y la cara. Puede extenderse a casi todas las partes del cuerpo y acompañarse de síntomas de gripe.

El **herpes zóster** (culebrilla) es causado por el mismo virus del herpes que causa la varicela. Provoca ampollas pequeñas y dolorosas que se producen en la piel. El herpes zóster se produce en personas que ya han tenido varicela. Se puede transmitir a personas que no han tenido varicela o que no han recibido la vacuna contra la varicela, por el contacto con las áreas infectadas de la piel. No se sabe si **VALTREX**[®] puede detener la propagación de herpes zóster a otros.

El **herpes genital** es una enfermedad de transmisión sexual. Provoca ampollas pequeñas y dolorosas en el área genital. Usted puede contagiar el herpes genital a los demás, incluso cuando no tiene síntomas. Si usted es sexualmente activo, puede transmitir el herpes a su pareja, incluso si está tomando **VALTREX**[®].

VALTREX[®], tomado cada día según lo recetado y utilizado con las siguientes **prácticas de sexo seguro**, puede reducir las posibilidades de transmitir el herpes genital a su pareja.

- No tenga contacto sexual con su pareja cuando tiene cualquier síntoma o brote de herpes genital.
- Use un preservativo de látex o poliuretano cada vez que tenga relaciones sexuales.

Pregunte a su médico para obtener más información acerca de las prácticas sexuales más seguras.

Quién no debe tomar **VALTREX**[®]?

No tome **VALTREX**[®] si usted es alérgico a cualquiera de sus ingredientes o al aciclovir. El ingrediente activo es valaciclovir. Consulte el final de este prospecto para obtener una lista completa de los ingredientes en **VALTREX**[®] (incluidos en la sección 6).

Antes de tomar **VALTREX**[®], informe a su médico:

Acerca de todas sus condiciones médicas, incluyendo:

- Si ha tenido un trasplante de médula ósea o trasplante de riñón, o si tiene enfermedad avanzada por VIH o "SIDA". Los pacientes con estas condiciones pueden tener una mayor probabilidad de desarrollar un trastorno de la sangre llamado Púrpura trombocitopénica trombótica/Síndrome urémico hemolítico (PTT/SUH). PTT/SUH puede ocasionar la muerte.
- Si tiene problemas de riñón. Los pacientes con problemas renales pueden tener una mayor probabilidad de presentar efectos secundarios o más problemas renales con **VALTREX**[®]. Su médico puede recetarle una dosis más baja de **VALTREX**[®].
- Si usted tiene 65 años de edad o más. Los pacientes ancianos tienen una mayor probabilidad de presentar ciertos efectos secundarios. Además, los pacientes de edad avanzada son más propensos a tener problemas en los riñones. Su médico puede recetarle una dosis más baja de **VALTREX**[®].
- Si está embarazada o planea quedar embarazada. Hable con su médico acerca de los riesgos y beneficios de tomar medicamentos con receta (incluyendo **VALTREX**[®]) durante el embarazo.

Se recomienda a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con **VALTREX**[®] comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline al teléfono (011) 4725-8900.

- Si está amamantando. **VALTREX**[®] puede pasar a la leche y puede dañar a su bebé. Consulte con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé si está tomando **VALTREX**[®].

Se aconseja a las mujeres que estén en período de lactancia durante el tratamiento con **VALTREX®** comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline al teléfono (011) 4725-8900.

• **Todos los medicamentos que toma**, incluyendo medicamentos con y sin receta, vitaminas y suplementos a base de hierbas. **VALTREX®** puede afectar a otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar a **VALTREX®**. Confeccione una lista completa de todos los medicamentos que toma. Muestre esta lista a su médico o farmacéutico cada vez que obtenga un nuevo medicamento.

3- Cómo tomar VALTREX®

Tome **VALTREX®** exactamente según lo prescrito por su médico. Su dosis de **VALTREX®** y duración del tratamiento dependerá del tipo de infección por herpes 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.
- **VALTREX®** puede tomarse con o sin alimentos.
- Si usted está tomando **VALTREX®** para el tratamiento de herpes labial, varicela, herpes zóster, o herpes genital, debe iniciar el tratamiento tan pronto como sea posible después de que sus síntomas comiencen. **VALTREX®** no podrán ayudarle si se inicia el tratamiento demasiado tarde.
- Si olvida tomar una dosis de **VALTREX®**, tómela tan pronto como lo recuerde y luego tome la siguiente dosis a su hora habitual. Sin embargo, si es casi la hora de su próxima dosis, no tome la dosis olvidada. Espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- No tome más de la cantidad prescrita de **VALTREX®** comprimidos cada día. Consulte a su médico de inmediato si usted tomó demasiado **VALTREX®**.

4- Posibles eventos adversos

La insuficiencia renal y los problemas del sistema nervioso no son comunes, pero pueden ser graves en algunos los pacientes que toman VALTREX®. Los problemas del sistema nervioso incluyen conducta agresiva, movimiento inestable, movimientos temblorosos, confusión, problemas del habla, alucinaciones (ver o escuchar cosas que realmente no existen), convulsiones y coma. La insuficiencia renal y los problemas del sistema nervioso han ocurrido en pacientes que ya tienen enfermedad renal y en pacientes de edad avanzada cuyos los riñones no funcionan bien debido a la edad. **Siempre informe a su médico si usted tiene problemas en los riñones antes de tomar VALTREX®.** Llame a su médico de inmediato si usted presenta problemas del sistema nervioso mientras esté tomando **VALTREX®**.

Los efectos secundarios comunes de **VALTREX®** en adultos incluyen dolor de cabeza, náuseas, dolor de estómago, vómitos, y mareos. Los efectos secundarios en adultos infectados por VIH incluyen dolor de cabeza, cansancio, y erupción cutánea. Estos efectos secundarios generalmente son leves y no conducen a los pacientes a dejar de tomar **VALTREX®**.

Otros efectos secundarios menos comunes en los adultos incluyen los períodos menstruales en las mujeres, dolor en las articulaciones, depresión, bajo recuento de glóbulos y cambios en las pruebas que miden el funcionamiento del hígado y riñones.

El efecto secundario más común que se observa en niños <18 años de edad fue el dolor de cabeza.

Hable con su médico si presenta cualquier efecto secundario.

Estos no son todos los efectos secundarios de **VALTREX®**. Para obtener más información consulte a su médico.

Notificación de sospecha de reacciones adversas:

Si experimenta cualquier tipo de evento adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles eventos adversos que no aparecen en este prospecto.

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.

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al (011) 4725-8900.

9 6 8 4



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

5- Conservación de VALTRES[®]

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

- Conservar a una temperatura inferior a los 30°C.
- No guarde medicamentos vencidos o que ya no necesite.

6- Contenido del envase e información adicional

Los medicamentos a veces se recetan para afecciones que no se mencionan en la información del paciente. No utilice VALTRES[®] para una enfermedad para la cual no fue recetado. No les dé VALTRES[®] a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede perjudicarles. Este folleto resume la información más importante sobre VALTRES[®]. Si desea más información, hable con su médico.

VALTRES[®] 500 mg se presenta en envases conteniendo 10, 20, y 42 comprimidos recubiertos.

VALTRES[®] 1 g se presenta en envases conteniendo 21 comprimidos recubiertos.

¿Cuáles son los ingredientes de VALTRES[®]?

Principio activo: clorhidrato de valaciclovir

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

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.

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 Marzo 2010

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

M

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserre
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA