



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº **3 2 2 7**

BUENOS AIRES, **06 MAY 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019698-10-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada VIRANET / VALACICLOVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 500mg, aprobada por Certificado Nº 47.021.

5.
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 Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

AM



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

RESOLUCIÓN N° 3227

Que a fojas 172 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada VIRANET / VALACICLOVIR, aprobada por Certificado N° 47.021 y Disposición N° 2527/98, propiedad de la firma LABORATORIO LKM S.A., cuyos textos constan de fojas 120 a 121, 145 a 146 y 170 a 171, para los rótulos y de fojas 97 a 119, 122 a 144 y 147 a 169, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2527/98 los rótulos autorizados por las fojas 120 a 121 y los prospectos autorizados por las fojas 97 a 119, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº **3 2 2 7**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.021 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

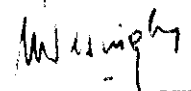
ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-019698-10-4

DISPOSICION N°

js

3 2 2 7


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**3227**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.021 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO LKM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: VIRANET / VALACICLOVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 500mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2527/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010781-96-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 2527/98.-	Rótulos de fs. 120 a 121, 145 a 146 y 170 a 171, corresponde desglosar de fs. 120 a 121. Prospectos de fs. 97 a 119, 122 a 144 y 147 a 169, corresponde desglosar de fs. 97 a 119.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO LKM S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 47.021 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **06 MAY 2011**, del mes de.....de 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-019698-10-4

DISPOSICIÓN Nº

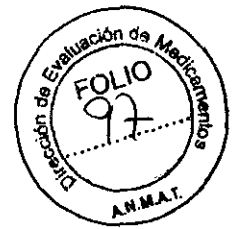
js

3227

M. Orsinger
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

AS

3227



PROYECTO DE PROSPECTO
VIRANET®
VALACICLOVIR 500,0 mg
Comprimidos

Industria Argentina

Venta bajo receta

FORMULA CUALICUANTITATIVA

VIRANET/VALACICLOVIR 500,0 mg comprimidos.

Cada comprimido contiene:

Valaciclovir	500,0 mg
Lactosa.....	175,0 mg
Celulosa microcristalina.....	75,0 mg
Crospovidona.....	18,0 mg
Povidona K80.....	18,0 mg
Estearato de magnesio.....	3,6 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	0,9 mg

CODIGO ATC

J05AB11

ACCION TERAPEUTICA

Antivirósico indicado en el tratamiento de las infecciones ocasionadas por los virus Herpes.

INDICACIONES TERAPEUTICAS

Pacientes adultos

Herpes Labial

Viranet® está indicado para el tratamiento del herpes labial. Aún no ha podido establecerse la eficacia del tratamiento con Viranet® iniciado después del desarrollo de

LABORATORIO L.K.M. S.A
ORA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APOOERAOA

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO

los síntomas clínicos de lesiones denominadas “ampollas febriles” (en forma de pápulas, vesículas, o úlceras).

Herpes Genital

- Episodio inicial: Viranet® está indicado para el tratamiento de episodios iniciales de herpes genital en adultos inmunocompetentes. Aún no ha podido establecerse la eficacia de Viranet® cuando el tratamiento se inicia después de las primeras 72 horas de comenzados los síntomas y signos clínicos.
- Episodios recurrentes: Viranet® está indicado para el tratamiento de episodios recurrentes de herpes genital en adultos inmunocompetentes. Aún no ha podido establecerse la eficacia del tratamiento con Viranet® cuando se inicia después de las primeras 24 horas de comenzados los síntomas y signos clínicos.
- Terapia supresiva: Viranet® está indicado para la supresión crónica de episodios recurrentes de herpes genital en adultos inmunocompetentes e infectados por el VIH. Aún no ha podido establecerse la eficacia ni la seguridad de Viranet en la supresión del herpes genital por más de 1 año en pacientes inmunocompetentes y por más de 6 meses en pacientes infectados por el VIH.

Reducción de la transmisión: Viranet® está indicado para reducir la transmisión del herpes genital en adultos inmunocompetentes. Aún no ha podido establecerse la eficacia de Viranet® para reducir la transmisión del herpes genital por más de 8 meses en parejas.

Aún no ha podido establecerse la eficacia de Viranet para reducir la transmisión del herpes genital en individuos con parejas múltiples y en parejas que no son heterosexuales. Además de la terapia supresiva, se recomienda que los pacientes utilicen prácticas sexuales más seguras.

Herpes Zoster

Viranet® está indicado para el tratamiento del herpes zoster (culebrilla) en adultos inmunocompetentes. Aún no ha podido establecerse la eficacia de Viranet® cuando el tratamiento se inicia después de las primeras 72 horas desde la aparición del rash;

LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA

LABORATORIO L.K.M. S.A.
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO



3227



tampoco se ha determinado la eficacia ni la seguridad de Viranet® en el tratamiento del herpes zoster diseminado.

Pacientes pediátricos

Herpes Labial

Viranet® está indicado para el tratamiento del herpes labial en pacientes pediátricos ≥ 12 años de edad. Aún no ha podido establecerse la eficacia de Viranet® cuando el tratamiento se inicia después de desarrollados los síntomas clínicos de las lesiones denominadas "ampollas febriles" (en forma de pápulas, vesículas, o úlceras).

Varicela

Viranet® está indicado para tratar la varicela en pacientes pediátricos inmunocompetentes de 2 a 18 años de edad. En base a la eficacia de los datos procedentes de los estudios clínicos con Aciclovir oral, el tratamiento con Viranet® debería iniciarse dentro de las 24 horas después de la aparición del rash.

Limitaciones en el uso

Aún no se ha podido establecer la eficacia ni la seguridad de Viranet® en los siguientes casos:

- . Pacientes inmunocomprometidos, fuera del tratamiento de supresión del herpes genital en pacientes infectados por el VIH con un recuento de células CD4+ ≥ 100 células/mm³.
- . Pacientes < 12 años de edad con lesiones de herpes labial.
- . Pacientes < 2 a 18 años de edad con varicela.
- . Pacientes < 18 años de edad con herpes genital.
- . Pacientes < 18 años de edad con herpes zoster.
- . Como terapia supresiva en neonatos e infantes, tras la infección neonatal por el virus del herpes simple (HSV)

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APDDERADA

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO

CD.

Acción Farmacológica

El valaciclovir es una droga antiviral.

Mecanismo de acción

El Valaciclovir es un análogo de nucleósido que tiene la capacidad de inhibir la ADN polimerasa. El Clorhidrato de Valaciclovir es rápidamente convertido en Aciclovir, que ha demostrado su actividad antiviral contra el virus herpes simple tipos 1 (HSV-1) y 2 (HSV-2) y contra el virus varicela-zoster (VZV), tanto *in vivo* como en los cultivos celulares.

La actividad inhibitoria del Aciclovir es altamente selectiva debido a su afinidad por la enzima timidina quinasa (TQ) codificada por el HSV y el VZV. Esta enzima viral convierte el Aciclovir en monofosfato de Aciclovir, un análogo de nucleósido. Este monofosfato es posteriormente convertido en difosfato por acción de la guanilato quinasa celular, y en trifosfato por acción de una cantidad de enzimas celulares. En los ensayos bioquímicos, el Aciclovir trifosfato inhibe la replicación del ADN viral del herpes. Esto se logra de 3 maneras: 1) mediante la inhibición competitiva de la polimerasa del ADN viral; 2) mediante la incorporación y terminación de la cadena del ADN viral creciente; y 3) mediante la inactivación de la polimerasa del ADN viral. La mayor actividad antiviral del Aciclovir contra HSV, comparada con VZV, se debe a la fosforilación más eficiente producida por la TQ viral del primero.

Actividades antivirales

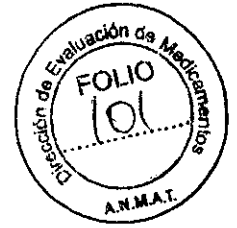
Aún no ha podido establecerse la relación cuantitativa entre la susceptibilidad de los cultivos celulares del virus del herpes a los antivirales y la respuesta clínica a la terapia en los seres humanos, y las pruebas de sensibilidad aún no han sido estandarizadas. Los resultados de dichas pruebas, expresados como la concentración del fármaco requerida para inhibir (en un 50,0%) el desarrollo del virus en un cultivo celular (EC₅₀), varían enormemente de acuerdo con una cantidad de factores. Utilizando la técnica de reducción de placas, los valores de EC₅₀ contra aislados del virus del herpes simple oscilaron entre 0,009 y 60,0 μ M (0,02 a 13,5 mcg/mL) para el HSV-1 y entre 0,04 y 44,0 μ M (0,01 a 9,9 mcg/mL) para el HSV-2. Los valores de EC₅₀ contra la mayoría de las cepas de laboratorio y aislados clínicos de VZV oscilaron entre 0,53 y 48,0 μ M (0,12 a

LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELSA BUTOWICZ
APDDERADA

LABORATORIO L.K.M. S.A.
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CD-DIRECTOR TECNICO

CD.


3227



10,8 mcg/mL). El Aciclovir también demostró su actividad contra la vacuna de la cepa Oka de VZV con un EC₅₀ de 6,0 µM (1,35 mcg/mL).

Resistencia

La resistencia del HSV y del VZV al Aciclovir puede resultar de los cambios cualitativos y cuantitativos en la TQ viral y/o en la polimerasa del ADN viral. Se recuperaron aislados clínicos de VZV con reducida susceptibilidad al Aciclovir en pacientes con SIDA. En estos casos, se recuperaron mutaciones de VZV deficientes en TQ. La resistencia del HSV y del VZV al Aciclovir ocurre por los mismos mecanismos. Si bien la mayoría de los aislados de mutaciones resistentes al Aciclovir procedentes de pacientes inmunocomprometidos han resultado ser deficientes en TQ también se aislaron otras mutaciones que involucran al gen viral de la TQ (TQ parcial y TQ alterada) y la ADN polimerasa. Las mutaciones TQ negativas pueden producir una enfermedad grave en pacientes inmunocomprometidos. Deberá considerarse la posibilidad de que ocurra resistencia viral al Valaciclovir (y, por ende, al Aciclovir) en pacientes que muestran una respuesta clínica pobre durante la terapia

Farmacocinética

Se investigó la farmacocinética del Valaciclovir y del Aciclovir después de la administración oral de Valaciclovir en 14 estudios clínicos en los que participaron 283 adultos y en 3 estudios con 112 niños entre 1 mes y <12 años de edad.

Farmacocinética en adultos

Absorción y biodisponibilidad: Tras la administración oral, el Clorhidrato de Valaciclovir se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y se transforma casi totalmente en Aciclovir y en el aminoácido esencial L-valina por metabolismo del primer paso intestinal y/o hepático.

La biodisponibilidad absoluta del Aciclovir tras la administración de Valaciclovir es del 54,5% ± 9,1%, según se determinó después de administrar una dosis oral de 1,0 gramo de Valaciclovir y una dosis intravenosa de 350,0 mg de Aciclovir a 12 voluntarios sanos.

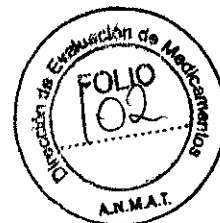
LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA

LABORATORIO L.K.M. S.A.
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO

5

CD.

3227



La biodisponibilidad del Aciclovir a partir de la administración de Valaciclovir no se vio alterada por los alimentos (30 minutos después de un desayuno con 873,0 Kcal., que incluía 51,0 gr. de grasa).

La Tabla 1 presenta las estimaciones de los parámetros farmacocinéticos del Aciclovir tras la administración de Valaciclovir a voluntarios adultos sanos. Se registró un aumento menor al proporcional a la dosis en la concentración máxima de Aciclovir (C_{max}) y en el área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC), después de administrar dosis únicas y múltiples (4 veces al día) de Valaciclovir, con dosis desde 250,0 mg a 1,0 gr.

No se registró acumulación de Aciclovir después de la administración de Valaciclovir a las dosis recomendadas en adultos con una función renal normal.

Tabla 1. Valores promedio (\pm SD) de los parámetros farmacocinéticos de Aciclovir en plasma tras la administración de Valaciclovir a voluntarios adultos sanos

Dosis	Administración de dosis únicas (N = 8)		Administración de dosis múltiples ^a (N = 24, 8 por brazo de tratamiento)	
	C_{max} (\pm SD) (mcg/mL)	ABC (\pm SD) (hr•mcg/mL)	C_{max} (\pm SD) (mcg/mL)	ABC (\pm SD) (hr•mcg/mL)
100,0 mg	0,83 (\pm 0,14)	2,28 (\pm 0,40)	ND	ND
250,0 mg	2,15 (\pm 0,50)	5,76 (\pm 0,60)	2,11 (\pm 0,33)	5,66 (\pm 1.09)
500,0 mg	3,28 (\pm 0,83)	11,59 (\pm 1,79)	3,69 (\pm 0,87)	9,88 (\pm 2.01)
750,0 mg	4,17 (\pm 1,14)	14,11 (\pm 3,54)	ND	ND
1.000 mg	5,65 (\pm 2,37)	19,52 (\pm 6,04)	4,96 (\pm 0,64)	15,70 (\pm 2.27)

^aAdministradas 4 veces al día durante 11 días.

ND = no realizada.

Distribución

La unión del Valaciclovir a las proteínas plasmáticas presentes en los seres humanos oscila entre 13,5% y 17,9%. La unión del Aciclovir a las proteínas plasmáticas presentes

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA EL SA RUTOWICZ
APODERADA

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACÉUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TÉCNICO

6

CD.

3227



en los seres humanos oscila entre 9,0% y 33,0%.

Metabolismo

El Valaciclovir se convierte en Aciclovir y en L-valina por acción del metabolismo del primer paso intestinal y/o hepático. El Aciclovir se convierte en metabolitos inactivos por acción de la aldehído-oxidasa y la aldehído-deshidrogenasa. Ni el Valaciclovir ni el Aciclovir son metabolizados por las enzimas del citocromo P450. Las concentraciones plasmáticas del Valaciclovir no convertido son bajas y transitorias, y en general no pueden ser cuantificadas 3 horas después de la administración. En general, las concentraciones plasmáticas pico de Valaciclovir son inferiores a 0,5 mcg/mL con todas las dosis. Después de la administración de una dosis única de 1,0 gr. de Valaciclovir, el promedio de Valaciclovir en plasma fue de 0,5- 0,4- 0,8 mcg/mL en pacientes con disfunción hepática, insuficiencia renal, y en voluntarios sanos que recibieron terapia concomitante de Cimetidina y Probenecid, respectivamente.

Eliminación

La disposición farmacocinética del Aciclovir procedente del Valaciclovir es consistente con la experiencia previa de la administración intravenosa y oral de Aciclovir. Tras la administración oral de una dosis única de 1,0 gr. de Valaciclovir radiomarcado a 4 sujetos sanos, el 46,0% y 47,0% de la radioactividad administrada se recuperó en orina y heces, respectivamente, en el término de 96 horas. El Aciclovir representó el 89,0% de la radioactividad excretada en la orina. La vida media de eliminación renal del Aciclovir tras la administración de una dosis única de 1,0 gr. de Viranet® a 12 voluntarios sanos, fue de aproximadamente $255,0 \pm 86,0$ mL/min., que representa el 42,0% del clearance plasmático aparente total del Aciclovir.

La vida media de eliminación plasmática del Aciclovir en general osciló entre 2,5 y 3,3 horas en todos los estudios realizados con Valaciclovir en voluntarios con una función renal normal.


LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA


LABORATORIO L.K.M. S.A.
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO

7

CD.


Poblaciones específicas

- *Insuficiencia renal:* Se recomienda reducir las dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Tras la administración de Valaciclovir a voluntarios con insuficiencia renal terminal, la vida media promedio del Aciclovir es de aproximadamente 14 horas. Durante la hemodiálisis, la vida media promedio del Aciclovir es de aproximadamente 4 horas. Alrededor de una tercera parte del Aciclovir presente en el organismo es removida por la diálisis durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas. El clearance plasmático aparente del Aciclovir en pacientes con diálisis fue de $86,3 \pm 21,3 \text{ mL/min./1.73 m}^2$ en comparación con el $679,16 \pm 162,76 \text{ mL/min./1.73 m}^2$ registrado en los voluntarios sanos.

- *Insuficiencia hepática:* La administración de Viranet® a pacientes con enfermedad hepática moderada (cirrosis comprobada mediante biopsia) o severa (con y sin ascitis y cirrosis comprobada mediante biopsia) indicó que el promedio (no la extensión) de la conversión de Valaciclovir en Aciclovir es reducido, y que la vida media del Aciclovir no resulta afectada. No se recomienda modificar la dosis en pacientes con cirrosis.

- *Enfermedad por VIH:* En 9 pacientes con enfermedad por VIH y recuentos de células CD4+ $<150,0 \text{ células/mm}^3$ que recibieron Valaciclovir en dosis de 1,0 gr. administradas 4 veces al día durante 30 días, las farmacocinéticas del Valaciclovir y del Aciclovir no fueron diferentes a las observadas en voluntarios sanos.

- *Ancianos:* Tras la administración de dosis únicas de 1 gr. de Valaciclovir a voluntarios ancianos sanos, la vida media del Aciclovir fue de $3,11 \pm 0,51$ horas, en comparación con las $2,91 \pm 0,63$ horas registradas en los voluntarios adultos sanos más jóvenes. La farmacocinética del Aciclovir tras la administración oral de dosis únicas y múltiples de Valaciclovir a voluntarios ancianos, varió de acuerdo con la función renal. Puede requerirse reducir las dosis en pacientes ancianos, según el estado renal subyacente del paciente.

- *Niños:* La farmacocinética del Aciclovir fue evaluada en un total de 98 pacientes pediátricos (entre 1 mes y <12 años de edad) tras la administración de la primera dosis de la suspensión oral extemporánea de Valaciclovir.

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACÉUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TÉCNICO

CD.


322



La Tabla 2 proporciona las estimaciones de los parámetros farmacocinéticos del Aciclovir tras la administración de una dosis de 20,0 mg/Kg.

Tabla 2. Valor promedio (+SD) de los parámetros farmacocinéticos de Aciclovir tras la administración de 20mg/Kg. de suspensión oral de Valaciclovir en pacientes pediátricos vs. 1,0 gramo en dosis única de Valaciclovir

Parámetro	Pacientes Pediátricos (20,0 mg/kg Suspensión oral)			Adultos 1,0 gr Valaciclovir (N = 15)
	1 - <2 años (N = 6)	2 - <6 años (N = 12)	6 - <12 años (N = 8)	
AUC (mcg·hr/mL)	14,4 (±6,26)	10,1 (±3,35)	13,1 (±3,43)	17,2 (±3,10)
Cmax (mcg/mL)	4,03 (±1,37)	3,75 (±1,14)	4,71 (±1,20)	4,72 (±1,37)

POSOLOGIA Y ADMINISTRACION

Viranet® puede administrarse con o sin alimentos.

Recomendaciones para la dosificación en adultos

Herpes Labial

La dosis recomendada de Viranet® para el tratamiento del herpes labial es de 2,0 gr dos veces al día, durante un día, con un tiempo entre tomas de 12 horas. La terapia debe iniciarse ante el primer síntoma de un herpes labial (hormigueo, comezón o ardor).

Herpes Genital

Episodio inicial: La dosis recomendada de Viranet® para el tratamiento del herpes genital inicial es de 1,0 gr. dos veces al día, durante 10 días. La terapia resulta más eficaz cuando se administra dentro de las 48 horas posteriores al inicio de los síntomas o signos clínicos.

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO

D.

3227



Episodios recurrentes

La dosis recomendada de Viranet® para el tratamiento del herpes genital recurrente es de 500,0 mg dos veces al día, durante 3 días. Se recomienda iniciar el tratamiento ante el primer síntoma de un episodio recurrente.

Terapia supresiva

La dosis recomendada de Viranet® para la terapia supresiva crónica del herpes genital recurrente es de 1,0 gr., en una toma diaria, en pacientes con una función inmune normal.

En pacientes con antecedentes de no más de 9 recurrencias por año, se sugiere administrar una dosis alternativa de 500,0 mg en una toma diaria.

En pacientes infectados por el VIH con un recuento de células CD4 + $\geq 100,0$ células/mm³, la dosis recomendada de Viranet® para la terapia supresiva crónica del herpes genital recurrente es de 500,0 mg dos veces al día.

Reducción de la transmisión

La dosis recomendada de Viranet® para reducir la transmisión del herpes genital en pacientes con antecedentes de no más de 9 recurrencias por año es de 500,0 mg tomados una vez al día por el portador.

Herpes Zoster

La dosis recomendada de Viranet® para el tratamiento del herpes zoster es de 1,0 gr. administrado en 3 tomas diarias, durante 7 días. La terapia debería iniciarse ante el primer síntoma o signo de herpes zóster y resulta más eficaz cuando se administra dentro de las 48 horas posteriores al comienzo del rash.

Recomendaciones para la dosificación en pacientes pediátricos

Herpes Labial

La dosis recomendada de Viranet® para el tratamiento del herpes labial en pacientes pediátricos de ≥ 12 años de edad es de 2,0 gr. dos veces al día, durante un solo día, con 12 horas de separación entre ambas dosis. La terapia debe iniciarse ante el primer síntoma de un herpes labial (hormigueo, comezón o ardor).

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO

Varicela

La dosis recomendada de Viranet® para el tratamiento de la varicela en pacientes pediátricos inmunocompetentes de 2 a < 18 años de edad es de 20,0 mg/Kg. administrados en 3 tomas diarias durante 5 días. La dosis total no debe exceder de 1,0 gr. administrado en 3 tomas diarias. La terapia debe iniciarse ante el primer signo o síntoma clínico.

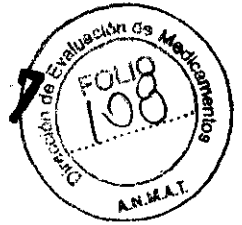
Pacientes con insuficiencia renal

La Tabla 3 proporciona las dosis recomendadas para pacientes adultos cuya función renal se encuentra disminuida. Los datos no están disponibles para el uso de Viranet® en pacientes pediátricos con un clearance de creatinina de < 50,0 mL/min./1.73 m²

Tabla 3 Dosis de VIRANET® recomendadas en pacientes adultos con insuficiencia renal.

Indicaciones	Régimen normal de dosificación (Clearance de creatinina de 50,0 mL/min)	Clearance de creatinina (mL/min.)		
		30-49	10-29	<10
Herpes labial El tratamiento no debe exceder 1 día	Dos dosis de 2,0 gr., con 12 horas de separación entre ambas dosis	Dos dosis de 1,0 gr., con 12 horas de separación entre ambas dosis	Dos dosis de 500,0 mg, con 12 horas de separación entre ambas dosis	Dosis única de 500,0 mg
Herpes genital Episodio inicial	1,0 gr. cada 12 horas	Sin reducción	1,0 gr. cada 24 horas	500,0 mg cada 24
Herpes genital Episodio recurrente	500,0 mg cada 12 horas	Sin reducción	500,0 mg cada 24 horas	500,0 mg cada 24 horas
Herpes genital Terapia supresiva Pacientes inmunocompetentes	1,0 gr. cada 24 horas	Sin reducción sin reducción	500,0 mg cada 24 horas	500,0 mg cada 24 horas
Herpes zoster	1,0 gr. cada 8 horas	1,0 gr. cada 12 horas	1,0 gr. cada 24 horas	500,0 mg cada 24 horas

3227



Hemodiálisis

Los pacientes que requieren hemodiálisis deben recibir la dosis recomendada de Viranet® después de la hemodiálisis. Durante la hemodiálisis, la vida media del Aciclovir después de la administración de Viranet® es de aproximadamente 4 horas. Cerca de una tercera parte del Aciclovir en plasma se elimina por diálisis durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas.

Diálisis peritoneal

No existe información específica en relación con la administración de Viranet® en pacientes con diálisis peritoneal. Se estudió el efecto de la diálisis peritoneal ambulatoria crónica (DPAC) y de la hemofiltración/diálisis arteriovenosa continua (HDAVC) sobre la farmacocinética del Aciclovir. La remoción de Aciclovir luego de DPAC y HDAVC es menos pronunciada que con hemodiálisis, y los parámetros farmacocinéticos son muy similares a los observados en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal que no reciben hemodiálisis, por consiguiente, no es necesario modificar la dosis de Viranet® luego de DPAC y HDAVC.

CONTRAINDICACIONES

Viranet® está contraindicado en pacientes con conocida reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa (por ejemplo anafilaxis) al Valaciclovir, al Aciclovir, o a cualquiera de los componentes de la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) / Síndrome Urémico Hemolítico (SUH)

PTT / SUH, que en algunos casos fue fatal, ocurrió en pacientes con enfermedad avanzada por VIH y también en pacientes receptores de trasplante autólogo de médula ósea o de trasplante renal que participaron en los estudios clínicos realizados con Valaciclovir, con dosis de 8,0 gr. por día. El tratamiento con Viranet® debe detenerse de inmediato si se registrasen signos o síntomas clínicos o anomalías en los exámenes de laboratorio consistentes con PTT / SUH.

LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA

CD.

LABORATORIO L.K.M. S.A.
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO

Insuficiencia renal aguda

Se reportaron casos de insuficiencia renal aguda en:

. Pacientes ancianos con o sin función renal disminuida. Deberá tenerse especial cuidado cuando se administre Viranet® a pacientes ancianos, y se recomienda reducir la dosis en aquellos cuya función renal se encuentra disminuida.

. Pacientes con enfermedad renal subyacente que han recibido dosis de Viranet® más altas que las recomendadas para su función renal. Se recomienda reducir la dosis cuando Viranet® se administra a pacientes con insuficiencia renal .

. Pacientes que reciben conjuntamente drogas nefrotóxicas. Deberá tenerse especial cuidado

cuando se administre Viranet® a pacientes que reciben drogas potencialmente nefrotóxicas.

. Pacientes sin hidratación adecuada. La precipitación de Aciclovir en los túbulos renales puede ocurrir cuando se excede la solubilidad (2,5 mg/mL) en el líquido intratubular. Deberá mantenerse la hidratación adecuada en todos los pacientes. En caso de insuficiencia renal aguda y anuria, el paciente puede beneficiarse con la hemodiálisis hasta que se restablezca su función renal.

Efectos sobre el Sistema Nervioso Central

Se han reportado reacciones adversas del sistema nervioso central, que incluyen agitación, alucinaciones, confusión, delirio, convulsiones, y encefalopatía, en pacientes adultos y pediátricos con o sin su función renal reducida, y en pacientes con enfermedad renal subyacente que han recibido dosis de Valaciclovir más altas que las recomendadas para su función renal. Las reacciones adversas del sistema nervioso central son más frecuentes entre pacientes ancianos. Viranet® debe ser discontinuado si ocurriesen reacciones adversas del sistema nervioso central.

Interacciones Farmacológicas

No se conocen interacciones farmacológicas o alimenticias clínicamente significativas con Viranet®

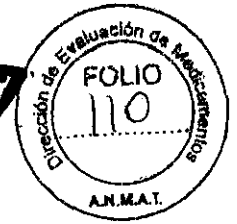
LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA



LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO

CD


3 2 2 7



Embarazo

Embarazo Categoría B. No existen estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas con Valaciclovir o Aciclovir. De acuerdo con los informes prospectivos de 749 embarazos (Registro de Embarazos), la tasa global de malformaciones congénitas en infantes expuestos al Aciclovir en el útero materno es similar a la tasa registrada para los infantes en la población en general. Viranet® solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

En 1984 se creó un registro epidemiológico prospectivo del uso de Aciclovir durante el embarazo, que se terminó de completar en abril de 1999. Se realizó el seguimiento de 749 embarazos de mujeres expuestas a Aciclovir durante el primer trimestre de gestación, y se obtuvieron 756 resultados.

El número de malformaciones congénitas se aproximó al registrado en la población en general. Sin embargo, el escaso número del registro es insuficiente para evaluar el riesgo de posibles anomalías menos comunes o para realizar conclusiones confiables o definitivas en relación con la seguridad del Aciclovir en mujeres embarazadas y en el feto en desarrollo. Los estudios de reproducción animal llevados a cabo con dosis orales que proporcionaron hasta 10 y 7 veces los niveles plasmáticos registrados en humanos durante el período de mayor organogénesis en ratas y conejos, respectivamente, no reveló evidencia alguna de teratogenicidad.

Madres lactantes

Después de la administración oral de una dosis de 500,0 mg de Viranet® a 5 madres lactantes, las concentraciones máximas de Aciclovir (C_{max}) en la leche materna oscilaron entre 0,5 y 2,3 veces (media: 1,4) los valores correspondientes a las concentraciones séricas maternas de Aciclovir. La relación entre el ABC de Aciclovir en la leche materna y en el suero materno osciló entre 1,4 y 2,6 (media: 2,2). La concentración media de Aciclovir en leche materna fue de 2,24 g/mL (9,95M). Con una dosificación materna de Viranet® de 500,0 mg dos veces al día, este nivel expondría al lactante a una dosis diaria oral de Aciclovir de alrededor de 0,6 mg/kg/día. Esto

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APOOERAQA

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO

14

CD.

ocasionaría un 2,0% menos de exposición después de la administración intravenosa de una dosis neonatal estándar de 30,0 mg/kg/día de Aciclovir al niño lactante. No se detectó Valaciclovir sin cambio en el suero materno, en la leche materna ni en la orina de lactante. Se aconseja precaución al administrar Viranet® a una mujer en etapa de lactancia.

Uso pediátrico

Viranet® está indicado para tratar el herpes labial en pacientes pediátricos ≥ 12 años de edad y la varicela en pacientes pediátricos de 2 a < 18 años de edad.

El uso de Valaciclovir para el tratamiento del herpes labial se basa en 2 estudios clínicos a doble ciego, controlados con un placebo, realizados con adultos y adolescentes sanos (≥ 12 años de edad) con antecedentes de herpes labial recurrente.

El uso de Viranet® para el tratamiento de la varicela en pacientes pediátricos de 2 a < 18 años de edad se basa en los datos sobre la seguridad de dosis múltiples y la farmacocinética de dosis únicas obtenidos de un estudio abierto con Valaciclovir, y además está respaldado por los datos sobre la seguridad y la eficacia del producto procedentes de 3 estudios clínicos aleatorizados, de doble ciego y controlados con un placebo, en donde se evaluó la administración oral de Aciclovir en pacientes pediátricos con varicela.

Aún no ha podido establecerse la eficacia ni la seguridad del Valaciclovir en pacientes pediátricos:

- . < 12 años de edad con herpes labial
- . < 18 años de edad con herpes genital
- . < 18 años de edad con herpes zoster
- . < 2 años de edad con varicela
- . en la terapia supresiva posterior a la infección neonatal por HSV.

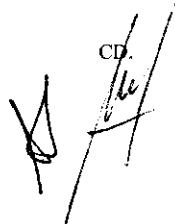
Se estudió el perfil farmacocinético y la seguridad de la suspensión oral de Valaciclovir en niños de < 12 años de edad en 3 estudios abiertos. No se realizaron evaluaciones en cuanto a la eficacia en ninguno de los 3 estudios.

El estudio 1 fue un estudio de seguridad de dosis múltiples y de la

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO

15



3 2 2 7



farmacocinética de dosis únicas realizado con 27 pacientes pediátricos de 1 a <12 años de edad con sospecha de infección por el virus de la varicela-zoster (VZV).

El estudio 2 fue un estudio farmacocinético y de seguridad de dosis única en pacientes pediátricos de 1 mes a <6 años de edad con infección activa por el virus del herpes o con alto riesgo de contraer dicha infección. 57 pacientes participaron del estudio y recibieron una dosis única de 25,0 mg/kg de Valaciclovir en suspensión oral. En los pacientes pediátricos de 3 meses a <6 años de edad, esta dosis proporcionó exposiciones sistémicas de Aciclovir comparables a las alcanzadas en adultos con dosis de 1,0 gr. de Valaciclovir (datos históricos).

En niños de 1 mes a <3 meses de edad, la exposición media de Aciclovir alcanzada con una dosis de 25,0 mg/kg fue más alta (C_{max} : $\uparrow 30,0\%$, ABC: $\uparrow 60,0\%$) que la alcanzada en adultos con dosis de 1,0 gr. de Valaciclovir. El Aciclovir no ha sido aprobado como terapia supresiva en pacientes pediátricos posterior a la infección neonatal por HSV; por lo tanto, no se recomienda Valaciclovir en este tipo de indicación dado que no puede extrapolarse la eficacia del Aciclovir.

El estudio 3 fue un estudio farmacocinético de dosis única y de seguridad de dosis múltiple, conducido con 28 pacientes pediátricos de 1 a <12 años de edad con sospecha clínica de infección por HSV. Ninguno de los niños que participaron en el estudio tenía herpes genital. Cada participante recibió 10,0 mg/kg de Valaciclovir en suspensión oral, dos veces al día durante 3 a 5 días. La exposición sistémica del Aciclovir en pacientes pediátricos tras la administración de la suspensión oral fue comparable con la exposición sistémica alcanzada históricamente en adultos inmunocompetentes que recibieron la forma sólida de dosis oral de Valaciclovir o Aciclovir para tratar el herpes genital recurrente. La media de exposición sistémica diaria proyectada de Aciclovir en todos los grupos de pacientes pediátricos (de 1 a <12 años de edad) fue más baja (C_{max} : $\downarrow 20,0\%$, ABC: $\downarrow 33,0\%$) en comparación con la exposición sistémica registrada en adultos que recibieron Valaciclovir 500,0 mg dos veces al día, pero fue más alta (ABC diaria: $\uparrow 16,0\%$) que la exposición sistémica alcanzada en adultos que recibieron Aciclovir 200,0 mg 5 veces al día. No hay datos suficientes para respaldar el tratamiento del herpes genital recurrente con Valaciclovir

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUO
CO-DIRECTOR TECNICO

16

CD.
[Handwritten signature]

3227



en este grupo de pacientes, dado que la información clínica sobre el herpes genital recurrente en niños pequeños es limitada; por lo tanto, no es posible extrapolar los datos de la eficacia en adultos a este grupo de pacientes. Además, el Valaciclovir no ha sido estudiado en niños de 1 a <12 años de edad con herpes genital recurrente.

Uso geriátrico

Del número total de sujetos que participaron de los estudios clínicos con Valaciclovir, 906 tenían ≥ 65 años, y 352 tenían ≥ 75 años. En un estudio clínico de herpes zoster, la duración del dolor después de la resolución de las lesiones cutáneas (neuralgia post-herpética) fue mayor en los pacientes de ≥ 65 años en comparación con los adultos más jóvenes. Los pacientes ancianos tienen mayor predisposición a tener una función renal disminuida, por lo que deben reducir la dosificación. También en este grupo de pacientes son más frecuentes las reacciones adversas renales o del SNC.

Insuficiencia renal

Se recomienda reducir las dosis cuando Viranet® se administra a pacientes con insuficiencia renal.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se analizan en detalle en otras secciones del prospecto:

- Púrpura Trombocitopénica Trombótica/Síndrome Urémico Hemolítico.
- Insuficiencia renal aguda .
- Efectos sobre el Sistema Nervioso Central

Las reacciones adversas más comunes reportadas por >10,0% de los pacientes adultos tratados con Valaciclovir, al menos en 1 indicación, y que se observan con mayor frecuencia con Valaciclovir que con el placebo, son: dolores de cabeza, náuseas, y dolor abdominal. La única reacción adversa reportada en >10,0% de los pacientes pediátricos de <18 años de edad fueron los dolores de cabeza.

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO

Experiencia de los estudios clínicos en pacientes adultos

Debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas en forma directa con las tasas procedentes de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Herpes Labial

En los estudios clínicos realizados para tratar el herpes labial, las reacciones adversas reportadas por los pacientes que recibieron 2,0 gr. de Valaciclovir dos veces al día (n = 609) o el placebo (n = 609) por un día, respectivamente, incluyeron: dolores de cabeza (14,0%, 10,0%) y mareos (2,0%, 1,0%). La frecuencia de valores anormales de ALT (>2 x ULN) fue del 1,8% para los pacientes que recibieron Valaciclovir en comparación con el 0,8% para el placebo. Otras anomalías de laboratorio (en los valores de hemoglobina, glóbulos blancos, fosfatasa alcalina, y creatinina sérica) ocurrieron con una frecuencia similar en los dos grupos.

Herpes genital

Episodio Inicial: En un estudio clínico realizado para tratar los episodios iniciales de herpes genitales, las reacciones adversas reportadas por el 5,0% de los pacientes que recibieron 1,0 gr. de Viranet® dos veces al día, durante 10 días (n = 318) o 200,0 mg de Aciclovir oral, 5 veces al día, durante 10 días (n = 318), respectivamente, incluyeron dolores de cabeza (13,0%, 10,0%) y náuseas (6,0%, 6,0%). Para ver la incidencia de las anomalías de laboratorio consulte la Tabla 4.

Episodios recurrentes: En 3 estudios clínicos realizados para tratar los herpes genitales recurrentes, las reacciones adversas reportadas por el 5,0% de los pacientes que recibieron Valaciclovir 500,0 mg dos veces al día durante 3 días (n = 402), Valaciclovir 500,0 mg dos veces al día durante 5 días (n = 1,136) o el placebo (n = 259), respectivamente, incluyeron dolores de cabeza (16,0%- 11,0%- 14,0%) y náuseas (5,0%- 4,0%- 5,0%).

Para ver la incidencia de las anomalías de laboratorio consulte la Tabla 4

LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA

LABORATORIO L.K.M. S.A.
FARMACEÚTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TÉCNICO

Terapia supresiva: Supresión del herpes genital recurrente en adultos inmunocompetentes: En un estudio clínico realizado para el tratamiento o supresión de las infecciones causadas por el herpes genital recurrente, las reacciones adversas reportadas por los pacientes que recibieron 1,0 gr. de Valaciclovir una vez al día (n = 269), Valaciclovir 500,0 mg una vez la día (n = 266), o el placebo (n = 134), respectivamente, incluyeron dolores de cabeza (35,0%, 38,0%, 34,0%), náuseas (11,0%- 11,0%- 8,0%), dolor abdominal (11,0%- 9,0%- 6,0%), dismenorrea (8,0%- 5,0%- 4,0%), depresión (7,0%- 5,0%- 5,0%), artralgia (6,0%- 5,0%- 4,0%), vómitos (3,0%- 3,0%- 2,0%), y mareos (4,0%- 2,0%- 1,0%). Para ver la incidencia de las anomalías de laboratorio consulte la Tabla 4

Supresión del Herpes Genital Recurrente en pacientes infectados con el VIH: En pacientes infectados con el VIH, las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia con Valaciclovir (500,0 mg dos veces al día; n = 194, promedio de días de tratamiento = 172) y el placebo (n = 99, promedio de días de tratamiento = 59), respectivamente, incluyeron: dolores de cabeza (13,0%- 8,0%), fatiga (8,0%- 5,0%), y rash (8,0%- 1,0%).

Las anomalías de laboratorio posteriores a la aleatorización que se reportaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Valaciclovir, en comparación con el placebo, incluyeron: valores elevados de fosfatasa alcalina (4,0%- 2,0%), valores elevados de ALT (14,0%- 10,0%) y de AST (16,0%- 11,0%), disminuciones en el recuento de neutrófilos (18,0%- 10,0%) y en el recuento plaquetario (3,0%- 0,0%), respectivamente.

Reducción de la transmisión: En un estudio clínico realizado para intentar reducir la transmisión del herpes genital, las reacciones adversas reportadas por los pacientes que recibieron Valaciclovir 500,0 mg una vez al día (n = 743) o el placebo una vez al día (n = 741), respectivamente, incluyeron dolores de cabeza (29,0%- 26,0%), nasofaringitis (16,0%- 15,0%), e infecciones del tracto respiratorio superior (9,0%- 10,0%).

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO

CD

3227



Herpes Zoster

En 2 estudios clínicos conducidos para tratar el herpes zoster, las reacciones adversas reportadas por los pacientes que recibieron 1,0 gr. de Valaciclovir, 3 veces al día durante 7 a 14 días (n = 967), o el placebo (n = 195), respectivamente, incluyeron náuseas (15,0%- 8,0%), dolores de cabeza (14,0%- 12,0%), vómitos (6,0%- 3,0%), mareos (3,0%- 2,0%), y dolor abdominal (3,0%- 2,0%). Para ver la incidencia de las anomalías de laboratorio consulte la Tabla 4

Tabla 4 Incidencia (%) de anomalías de laboratorio registradas en los grupos de estudio del Herpes Zoster y del Herpes Genital

Anomalías de laboratorio	Herpes Zoster		Tratamiento del Herpes Genital			Supresión del Herpes Genital		
	Valaciclovir 1,0 gr. 3 veces al día (n = 967)	Placebo (n = 195)	Valaciclovir 1,0 gr 2 veces al día (n = 1,194)	Valaciclovir 500,0 mg 2 veces al día (n = 1,159)	Placebo (n = 439)	Valaciclovir 1,0 gr. 1 vez al día (n = 269)	Valaciclovir 500,0 mg 1 vez al día (n = 266)	Placebo (n = 134)
Hemoglobina (<0.8 x LLN)	0,8%	0,0%	0,3%	0,2%	0,0%	0,0%	0,8%	0,8%
Glóbulos blancos (<0.75 x LLN)	1,3%	0,6%	0,7%	0,6%	0,2%	0,7%	0,8%	1,5%
Recuento de plaquetas (<100,000/mm ³)	1,0%	1,2%	0,3%	0,1%	0,7%	0,4%	1,1%	1,5%
AST (SGOT) (>2 x ULN)	1,0%	0,0%	1,0%	a	0,5%	4,1%	3,8%	3,0%
Creatinina sérica (>1.5 x ULN)	0,2%	0,0%	0,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

^a Los datos no fueron recolectados en forma prospectiva.

LLN = Límite Normal Inferior.

ULN = Límite Normal Superior.

Experiencia de los estudios clínicos en pacientes pediátricos

El perfil de seguridad de Valaciclovir fue estudiado en 177 pacientes pediátricos de 1 mes a <18 años de edad. Sesenta y cinco de estos pacientes pediátricos, de 12 a <18

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO

20

CD.

años de edad, recibieron los comprimidos orales durante 1 a 2 días para tratar herpes labial. Los 112 restantes, de 1 mes a <12 años de edad, participaron en 3 estudios farmacocinéticos y de seguridad y recibieron una suspensión oral de Valaciclovir. Cincuenta y uno de estos 112 pacientes pediátricos recibieron la suspensión oral durante 3 a 6 días. La frecuencia, intensidad, y naturaleza de las reacciones adversas clínicas y de las anomalías de laboratorio fueron similares a las registradas en los pacientes adultos.

Pacientes pediátricos de 12 a <18 años de edad (herpes labial)

En los estudios clínicos realizados para tratar el herpes labial, las reacciones adversas reportadas por los pacientes adolescentes que recibieron 2,0 gr. de Valaciclovir dos veces al día durante 1 día, o 2,0 gr. de Valaciclovir dos veces al día durante 1 día seguido por 1,0 gr. dos veces al día durante un día (n = 65, en ambos grupos dosificados), o el placebo (n = 30), respectivamente, incluyeron: dolores de cabeza (17,0%, 3,0%) y náuseas (8,0%, 0,0%).

Pacientes pediátricos de 1 mes a <12 años de edad

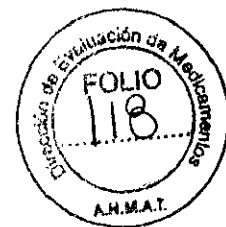
Los eventos adversos reportados en más de 1 paciente en los estudios farmacocinéticos y de seguridad en los niños de 1 mes a <12 años de edad fueron: diarrea (5,0%), pirexia (4,0%), deshidratación (2,0%), herpes simple (2,0%), y rinorrea (2,0%). No se observaron cambios clínicamente significativos en los valores de laboratorio.

Además de las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos, se identificaron las siguientes reacciones durante el uso de Valaciclovir posterior a la comercialización. Debido a que éstas fueron reportadas de manera voluntaria por una población de tamaño desconocido, no es posible estimar su frecuencia. Estas reacciones fueron elegidas para ser incluidas debido a una combinación de factores en relación con la gravedad de la reacción, la frecuencia de los informes, y la solidez de la conexión causal con la exposición a Valaciclovir

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO

3227



Generales: Edema facial, hipertensión, taquicardia.

Alérgicos: Reacciones de hipersensibilidad aguda, incluyendo: anafilaxis, angioedema, disnea, prurito, rash, y urticaria.

Síntomas del SNC: Comportamiento agresivo; agitación; ataxia; coma; confusión; conciencia disminuida; disartria; encefalopatía; manía; y psicosis, incluyendo alucinaciones auditivas y visuales, convulsiones, temblores.

Oftalmológicos: Trastornos visuales.

Gastrointestinales: Diarrea.

Tracto hepatobiliar y Páncreas: Anomalías en las enzimas hepáticas, hepatitis.

Renal: Insuficiencia renal, dolor renal (puede estar relacionado con la insuficiencia renal)

Hematológicas: Trombocitopenia, anemia aplásica, vasculitis leucocitoclástica, PTT / SUH.

Piel: Eritema multiforme, rash cutáneo, incluyendo fotosensibilidad, alopecia.

SOBREDOSIS

No hubo reportes de sobredosis por la administración de Valaciclovir.

De cualquier manera, se desconoce si la precipitación de Aciclovir en los túbulos renales puede suceder cuando la solubilidad (2,5mg/mL) es excedida en el fluido intratubular.

En el evento de disfunción renal y anuria, el paciente puede ser beneficiado por hemodiálisis mientras la función renal es restablecida.

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

CONSERVACION

En su envase original a temperatura menor a 30°C. Proteger de la luz.

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO

3227



PRESENTACION

Envases que contienen 10, 20, 30, 42, 50, 100, 250, 500, y 1000 comprimidos, siendo los cuatro últimos de uso exclusivo de hospitales.

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomiende a otras personas.”**

“Mantener este y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños.”

**“Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio
de Salud Certificado Nº: 47.021**

LABORATORIO LKM S.A.
Artilleros 2438 (C1428) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Dirección Técnica: Mario Malaspina- Farmacéutico
Elaborado en: Santa Rosa 3676; Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Lote:

Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

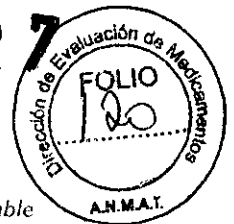
**“Este medicamento debe expenderse bajo receta médica, y no puede repetirse sin
nueva receta”**

Fecha de última Revisión:

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO

CD



Absolutamente Confiable

PROYECTO DE RÓTULO
VIRANET®
VALACICLOVIR 500,0 mg
Comprimidos

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÒRMULA CUALICUANTITATIVA

VIRANET®/VALACICLOVIR 500,0 mg comprimidos

Cada comprimido contiene:

Valaciclovir	500,0 mg
Lactosa.....	175,0 mg
Celulosa microcristalina.....	75,0 mg
Crospovidona.....	18,0 mg
Povidona K80.....	18,0 mg
Estearato de magnesio.....	3,6 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	0,9 mg

CONTENIDO

10 comprimidos*

CONSERVACION

En su envase original a temperatura menor a 30°C. Proteger de la luz.

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomienda a otras personas.”

“Mantener este y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños.”

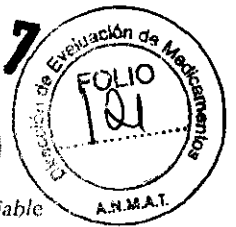
“Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud ”

Certificado N°: 47.021

Dra. Patricia Rutowicz
APODERADA
Laboratorio LKM S.A.

Dr. Zigmud Veglerski
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Laboratorio LKM S.A.

3 2 2 7
LKM



Absolutamente Confiable

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Mario Malaspina- Farmacéutico

Elaborado en: Santa Rosa 3676; Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Lote:

Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

*Envases que contienen 20, 30, 42, 50, 100, 250, 500, y 1000 comprimidos, siendo los cuatro últimos de uso exclusivo de hospitales.



Dra. Patricia Rutowicz
APODERADA
Laboratorio LKM S.A.



Dr. Zigmud Vegierski
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Laboratorio LKM S.A.