

VALACICLOVIR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Valaciclovir 500 mg tabletas recubiertas

Valaciclovir 1 g tabletas recubiertas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Valaciclovir 500 mg

Cada tableta recubierta contiene:

Valaciclovir clorhidrato equivalente a
Valaciclovir base 500 mg

Excipientes c.s.

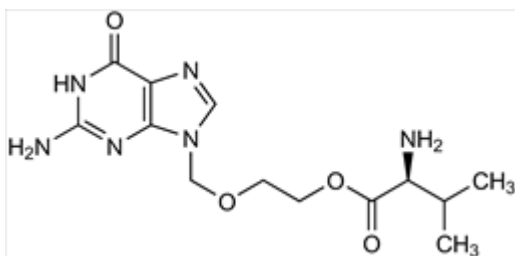
115.076 mg de lactosa monohidrata.

Valaciclovir 1 g

Cada tableta recubierta contiene:

Valaciclovir clorhidrato equivalente a
Valaciclovir base 1 g

Excipientes c.s.



Éster de L-Valina con 9-[(2-hidroxietoxi)metil]guanina clorhidrato

3. FORMA FARMACÉUTICA

Valaciclovir 500 mg y 1 g se presenta en forma de tabletas recubiertas para administración por vía oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Valaciclovir está indicado para:

- El tratamiento de herpes zoster.
Valaciclovir acelera la resolución del dolor: reduce la duración y la proporción de pacientes con dolor asociado a zoster, el cual incluye neuralgia aguda y post-herpética.
- El tratamiento de infecciones cutáneas y de membranas mucosas por herpes simple, incluyendo herpes genital inicial y recurrente.
- El tratamiento de herpes labial.
- Prevenir (suprimir) infecciones recurrentes por herpes simple en piel y membranas mucosas, incluyendo herpes genital.
Valyc puede reducir la transmisión de herpes genital cuando se toma como terapia supresiva y combinado con prácticas sexuales más seguras.

- Tratamiento alternativo para profilaxis de infección y enfermedad por citomegalovirus (CMV) tras trasplante de órgano. La profilaxis de CMV con Valaciclovir reduce el rechazo agudo del injerto (pacientes con trasplante renal), infecciones oportunistas y otras infecciones por virus herpes (HVS: virus de herpes simple, VVZ: virus varicela zoster).

4.2. Posología y forma de administración

Infecciones por virus varicela-zoster (VVZ) - herpes zoster

Se debe recomendar a los pacientes que comiencen el tratamiento lo antes posible tras el diagnóstico del herpes zoster. No hay datos acerca de tratamientos iniciados después de 72 horas tras el comienzo de la erupción del herpes zoster.

Adultos inmunocompetentes

La dosis en adultos inmunocompetentes es 1.000 mg tres veces al día durante siete días (dosis diaria total de 3.000 mg). Esta dosis se debe reducir en función del aclaramiento de creatinina (ver Insuficiencia renal abajo).

Adultos inmunodeprimidos

La dosis en pacientes inmunodeprimidos es de 1.000 mg tres veces al día durante al menos siete días (dosis diaria total de 3.000 mg) y durante 2 días después de que las lesiones se hayan convertido en costras. Esta dosis se debe reducir en función del aclaramiento de creatinina (ver Insuficiencia renal abajo).

En pacientes inmunodeprimidos, se sugiere tratamiento antiviral para pacientes que presenten una semana de formación de vesículas o en cualquier momento antes de que cicatricen las lesiones.

Tratamiento de infecciones por virus herpes simple (VHS) en adultos y adolescentes (≥12 años)

Adultos inmunocompetentes y adolescentes (≥12 años)

La dosis es de 500 mg de Valaciclovir dos veces al día (dosis diaria total de 1.000 mg). Esta dosis se debe reducir en función del aclaramiento de creatinina (ver Insuficiencia renal abajo).

Para episodios recurrentes, el tratamiento debería durar de tres a cinco días. Para episodios iniciales, que pueden ser más graves, el tratamiento podrá extenderse a diez días. La dosis debe empezar tan pronto como sea posible. Para episodios recurrentes de herpes simple, esto idealmente debería de ser durante el periodo prodrómico o inmediatamente después de la aparición de los primeros signos o síntomas. Valaciclovir puede prevenir el desarrollo de la lesión cuando se toma al inicio de los primeros signos y síntomas de una recurrencia por VHS.

Herpes labial

Para herpes labiales, valaciclovir 2.000 mg dos veces al día durante un día es el tratamiento eficaz en adultos y adolescentes. La segunda dosis se debe tomar en torno a 12 h tras la primera dosis

(no antes de 6 h). Esta dosis se debe reducir en función del aclaramiento de creatinina (ver Insuficiencia renal abajo).

Cuando se utiliza esta pauta posológica, el tratamiento no debe sobrepasar un día, dado que se ha demostrado que no proporciona beneficio clínico adicional. El tratamiento debe iniciarse con la aparición de los primeros síntomas de las calenturas (p.ej. hormigueo, picor o quemazón).

Adultos inmunodeprimidos

Para el tratamiento de VHS en adultos inmunodeprimidos, la dosis es de 1.000 mg dos veces al día durante al menos 5 días, tras evaluar la gravedad de la manifestación clínica y el estado inmunológico del paciente.

Para episodios iniciales, que pueden ser más graves, el tratamiento puede tener que alargarse hasta diez días.

El tratamiento debe empezar lo antes posible. Esta dosis se debe reducir en función del aclaramiento de creatinina (ver Insuficiencia renal abajo). Para un beneficio clínico máximo, el tratamiento debe empezar dentro de las primeras 48 horas. Se aconseja una monitorización estricta de la evolución de las lesiones.

Supresión de infecciones recurrentes por virus herpes simple (VHS) en adultos y adolescentes (≥ 12 años)

Adultos y adolescentes (≥ 12 años) inmunocompetentes

La dosis es de 500 mg de Valaciclovir una vez al día. Algunos pacientes con recurrencias muy frecuentes (≥ 10 /año en ausencia de tratamiento) pueden beneficiarse de la dosis diaria de 500 mg dividida en dos tomas (250 mg dos veces al día). Esta dosis se debe reducir en función del aclaramiento de creatinina (ver Insuficiencia renal abajo). El tratamiento se debe reevaluar después de 6 a 12 meses de tratamiento.

Adultos inmunodeprimidos

La dosis es de 500 mg de Valaciclovir dos veces al día. Esta dosis se debe reducir en función del aclaramiento de creatinina (ver Insuficiencia renal abajo). El tratamiento se debe reevaluar después de 6 a 12 meses de tratamiento.

Profilaxis de la infección y enfermedad por citomegalovirus (CMV) en adultos y adolescentes (≥ 12 años)

La dosis de Valaciclovir es de 2.000 mg cuatro veces al día, e iniciarse tan pronto como sea posible tras el trasplante.

Esta dosis se debe reducir de acuerdo al aclaramiento de creatinina (ver Insuficiencia renal abajo). La duración del tratamiento será normalmente de 90 días, pero puede ser necesario alargarla en pacientes de alto riesgo.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

La eficacia de Valaciclovir en niños menores de 12 años no ha sido evaluada.

Pacientes de edad avanzada

Se debe considerar la posibilidad de insuficiencia renal en pacientes de edad avanzada y la dosis se debe ajustar de acuerdo con esto (ver Insuficiencia renal abajo). Se debe mantener un nivel adecuado de hidratación.

Insuficiencia renal

Se aconseja tener precaución al administrar Valaciclovir a pacientes con la función renal alterada. Se debe mantener un nivel adecuado de hidratación. La dosis de Valaciclovir se debe reducir en pacientes con la función renal alterada, como se muestra en la Tabla 1 a continuación.

En pacientes sometidos a hemodiálisis intermitente, la dosis de Valaciclovir se debe administrar tras haber realizado la hemodiálisis. El aclaramiento de creatinina se debe monitorizar con frecuencia, especialmente durante periodos en los que la función renal esté cambiando rápidamente, por ejemplo, inmediatamente después de un trasplante renal o injerto. La dosis de Valaciclovir debe ajustarse de acuerdo con esto.

Insuficiencia hepática

Los estudios a dosis única de 1.000 mg de valaciclovir en pacientes adultos muestran que no es necesaria la modificación de dosis en pacientes con cirrosis leve o moderada (función de síntesis hepática mantenida). Los datos farmacocinéticos en pacientes adultos con cirrosis avanzada no indican la necesidad de ajustar la dosis (función de síntesis hepática disminuida y evidencia de derivación porto-sistémica); sin embargo, la experiencia clínica es limitada. Para dosis más altas (4.000 mg o más al día), ver sección 4.4.

Tabla 1: AJUSTE DE DOSIS PARA PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

Indicación Terapéutica	Aclaramiento de Creatinina (mL/min)	Dosis de valaciclovir ^a
Infecciones por virus varicela-zoster (VVZ)		
Tratamiento de herpes zoster en adultos inmunocompetentes e inmunodeprimidos	≥ 50 30 a 49 10 a 29 < 10	1.000 mg tres veces al día 1.000 mg dos veces al día 1.000 mg una vez al día 500 mg una vez al día
Infecciones por virus herpes simple (VHS)		
<i>Tratamiento de infecciones por VHS</i>		

Adultos y adolescentes inmunocompetentes	≥ 30 < 30	500 mg dos veces al día 500 mg una vez al día
Adultos inmunodeprimidos	≥ 30 < 30	1.000 mg dos veces al día 1.000 mg una vez al día
Tratamiento de herpes labial en adultos y adolescentes inmunocompetentes (pauta de 1 día alternativo)	≥ 50 30 a 49 10 a 29 < 10	2.000 mg dos veces al día 1.000 mg dos veces al día 500 mg dos veces al día 500 mg dosis única
Supresión de infecciones por VHS		
Adultos y adolescentes inmunocompetentes	≥ 30 < 30	500 mg una vez al día ^b 250 mg una vez al día
Adultos inmunodeprimidos	≥ 30 < 30	500 mg dos veces al día 500 mg una vez al día
Infecciones por citomegalovirus (CMV)		
Profilaxis de CMV en receptores adultos y adolescentes de trasplantes de órganos sólidos	≥ 75 50 a < 75 25 a < 50 10 a < 25 < 10 o en diálisis	2.000 mg cuatro veces al día 1.500 mg cuatro veces al día 1.500 mg tres veces al día 1.500 mg dos veces al día 1.500 mg una vez al día

^a Para pacientes en hemodiálisis intermitente la dosis se debe administrar tras la diálisis los días de diálisis.

^b Para la supresión de VHS en sujetos inmunocompetentes con una historia de ≥ 10 repeticiones/año se pueden obtener mejores resultados con 250 mg dos veces al día.

4.3. Contraindicaciones

- Pacientes con hipersensibilidad al valaciclovir, aciclovir o cualquier componente de la formulación.
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Estado de hidratación

Se debe tener cuidado para asegurar que hay una ingesta de fluidos adecuada en pacientes que están en riesgo de deshidratación, particularmente los pacientes de edad avanzada.

Uso en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada

En acianos no es necesario modificar la dosis a menos que la función renal esté significativamente afectada. Debe mantenerse adecuada hidratación (ver sección 4.2.)

Aciclovir se elimina por aclaramiento renal, por tanto se debe reducir la dosis de valaciclovir en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2). Es probable que los pacientes de edad avanzada tengan la función renal reducida y por tanto la necesidad de reducir la dosis se debe considerar en este grupo de pacientes.

Tanto los pacientes de edad avanzada como los pacientes con insuficiencia renal tienen un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos neurológicos y se deben monitorizar estrechamente para mostrar estos efectos.

En los casos notificados, estas reacciones fueron generalmente reversibles al interrumpir el tratamiento (ver sección 4.8).

Uso de dosis más altas de valaciclovir en insuficiencia hepática y trasplante de hígado

No hay datos disponibles sobre el uso de dosis más altas de valaciclovir (4.000 mg o más al día) en pacientes con enfermedad hepática. No se han llevado a cabo estudios específicos con valaciclovir en pacientes trasplantados de hígado, y por tanto se debe tener precaución cuando se administran dosis más altas de 4.000 mg de valaciclovir a estos pacientes.

Uso para tratamiento del zoster

La respuesta clínica se debe controlar estrechamente, especialmente en pacientes inmunodeprimidos. Se debe tener en cuenta el tratamiento antiviral intravenoso cuando se considere que el tratamiento por vía oral puede ser insuficiente.

Los pacientes con complicaciones del herpes zoster, es decir, aquellos con implicación de las vísceras, zoster diseminado, neuropatías motoras, encefalitis y complicaciones cerebrovasculares se deben tratar con tratamiento antiviral intravenoso.

Además, los pacientes inmunodeprimidos con zoster oftálmico, o aquellos con un riesgo muy elevado de diseminación de la enfermedad e implicación de los órganos, se deben tratar con terapia antiviral intravenosa.

Transmisión de herpes genital

Se debe aconsejar a los pacientes evitar las relaciones sexuales cuando están presentes los síntomas, aunque se haya iniciado el tratamiento antiviral. Durante el tratamiento supresor con agentes antivirales, la frecuencia de eliminación viral se reduce de forma significativa. Sin embargo, el riesgo de transmisión todavía es posible. Por tanto, además del tratamiento con valaciclovir, se recomienda que los pacientes utilicen prácticas sexuales más seguras.

Uso en infecciones por CMV

Los datos acerca de la eficacia de valaciclovir de pacientes trasplantados (~200) con alto riesgo de enfermedad por CMV (por ejemplo, donante CMV positivo/receptor CMV negativo o uso de terapia de inducción con globulina antitimocítica) indican que valaciclovir sólo se debe usar en

estos pacientes cuando por razones de seguridad se excluye la utilización de valganciclovir o ganciclovir.

Las altas dosis de valaciclovir requeridas para la profilaxis de CMV puede dar lugar a una mayor frecuencia de reacciones adversas, incluyendo trastornos en el SNC, que las observadas con dosis más bajas administradas para otras indicaciones (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser estrechamente vigilados por posibles cambios en la función renal y se debe ajustar la dosis de acuerdo con ello (ver sección 4.2).

Advertencia sobre excipientes

Valaciclovir 500 mg contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La combinación de valaciclovir con medicamentos nefrotóxicos debe usarse con precaución, especialmente en sujetos con insuficiencia renal y hay que garantizar un control regular de la función renal. Esto aplica a la administración concomitante con aminoglucósidos, compuestos organoplatinados, medios de contraste yodados, metotrexato, pentamidina, foscarnet, ciclosporina y tacrolimus.

Aciclovir se elimina inalterado principalmente en la orina, vía secreción tubular renal activa. Tras la administración de 1.000 mg de valaciclovir, cimetidina y probenecid reducen el aclaramiento renal de aciclovir e incrementan el AUC de aciclovir en un 25 y un 45% respectivamente, por inhibición de la secreción renal activa de aciclovir. Cimetidina y probenecid tomados junto con valaciclovir aumentaron el AUC de aciclovir en torno a un 65%. Otros medicamentos (incluyendo por ejemplo tenofovir) administrados concomitantemente, que compiten o inhiben la secreción tubular activa, pueden aumentar las concentraciones de aciclovir por este mecanismo. De manera similar, la administración de valaciclovir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la sustancia administrada concomitantemente.

En pacientes que reciban dosis más altas de valaciclovir (por ejemplo para tratamiento del herpes zoster o para profilaxis de CMV), se requiere tener precaución durante la administración concomitante con fármacos que inhiban la secreción tubular renal activa.

Se han mostrado aumentos en las AUCs plasmáticas de aciclovir y del metabolito inactivo de micofenolato de mofetilo, un agente inmunosupresor usado en pacientes trasplantados, cuando estos fármacos son coadministrados.

No se observan cambios en los picos de concentración o AUCs con la co-administración de valaciclovir y micofenolato de mofetilo en pacientes sanos. La experiencia clínica que hay con el uso de esta combinación es limitada.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay escasos datos sobre el uso de valaciclovir durante el embarazo y los pocos datos existentes acerca del uso de aciclovir en embarazo están disponibles de los registros de embarazo que han documentado los resultados en embarazadas expuestas a valaciclovir o a aciclovir oral o intravenoso (el metabolito activo de valaciclovir); 111 y 1.246 resultados (29 y 756 expuestos durante el primer trimestre de embarazo y la experiencia postcomercialización no indican malformaciones o toxicidad fetal o neonatal. Los estudios en animales no muestran toxicidad para la reproducción de valaciclovir (ver sección 5.3). No se recomienda el uso de valaciclovir durante el embarazo.

Lactancia

Aciclovir, el principal metabolito de valaciclovir, se excreta en la leche materna. Sin embargo, a dosis terapéuticas de valaciclovir no se prevén efectos en los recién nacidos o niños a los que se está dando lactancia materna ya que la dosis ingerida por el niño es menor de un 2% de la dosis terapéutica de Aciclovir intravenoso para el tratamiento del herpes neonatal (ver sección 5.2). Valaciclovir no debe usarse durante la lactancia.

Fertilidad

Valaciclovir no afectó a la fertilidad en ratas a las que se les administró por vía oral. A dosis más altas de aciclovir parenteral, se han observado atrofia testicular y aspermatogénesis en ratas y perros. No se realizaron estudios de fertilidad en humanos con valaciclovir, pero no se notificaron cambios en el recuento de esperma, motilidad o morfología de los espermatozoides en 20 pacientes tras 6 meses de tratamiento diario con 400 a 1.000 mg de aciclovir.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de Valaciclovir considerar la capacidad del paciente para conducir o utilizar maquinaria. Además, no se puede predecir un detrimento de dichas actividades de la farmacología de la sustancia activa.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas (RAs) más comúnmente notificadas en al menos una indicación por los pacientes tratados con Valaciclovir son cefalea y náuseas. Las RAs más graves como púrpura trombótica trombocitopénica / síndrome hemolítico urémico, fallo renal agudo y trastornos neurológicos se detallan más en otras secciones del etiquetado.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea
	Poco frecuente	Confusión, alucinaciones, disminución del nivel de conciencia, temblor, agitación, ataxia, disartria, convulsiones, encefalopatía, coma, síntomas psicóticos, delirio.
	Rara	
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas, vómitos, diarrea
	Poco frecuente	Malestar abdominal
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuente	Leucopenia, trombocitopenia. Leucopenia se notifica principalmente en pacientes inmunodeprimidos.
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Anafilaxis
Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso ¹	Frecuente	Mareo
	Poco frecuente	Confusión, alucinaciones, disminución del nivel de conciencia, temblor, agitación
	Rara	Ataxia, disartria, convulsiones, encefalopatía, coma, síntomas psicóticos, delirio.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Disnea
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuente	Aumentos reversibles en los test de función hepática (ej. bilirrubina, enzimas hepáticas)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Erupciones incluyendo fotosensibilidad, prurito
	Poco frecuente	Urticaria
	Rara	Angioedema
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Dolor renal, hematuria (a menudo asociada a otros trastornos renales).
	Rara	Insuficiencia renal, fallo renal agudo (especialmente en pacientes de edad avanzada o en pacientes con insuficiencia renal que reciben dosis más altas de las recomendadas). El dolor renal puede estar asociado a

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
		fallo renal. También se ha notificado la precipitación intratubular de cristales de aciclovir en el riñón. Se debe asegurar un adecuado estado de hidratación durante el tratamiento (ver sección 4.4).

¹ Trastornos neurológicos, algunas veces graves, pueden estar ligados a encefalopatía e incluyen confusión, agitación, convulsiones, alucinaciones, coma. Estos eventos son generalmente reversibles y normalmente aparecen en pacientes con insuficiencia renal o con otros factores predisponentes (ver sección 4.4). En pacientes a los que se les haya realizado un trasplante de un órgano y reciban altas dosis (8.000 mg al día) de Valaciclovir para la profilaxis de CMV, han tenido lugar reacciones neurológicas más frecuentemente que con dosis más bajas utilizadas para otras indicaciones.

Información adicional de poblaciones especiales

Se han notificado casos de insuficiencia renal, anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia (algunas veces en combinación) en pacientes adultos gravemente inmunodeprimidos, particularmente aquellos con enfermedad avanzada por VIH, que reciben altas dosis de valaciclovir (8.000 mg día) durante periodos prolongados. Estos hallazgos también han sido observados en pacientes no tratados con valaciclovir que tengan las mismas condiciones concomitantes o subyacentes.

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos

Se han notificado casos de fallo renal agudo y síntomas neurológicos, incluyendo confusión, alucinaciones, nivel de conciencia disminuido y coma, en pacientes que reciben sobredosis de valaciclovir. Pueden aparecer también náuseas y vómitos. Se requiere tener precaución para prevenir una sobredosis accidental. Muchos de los casos notificados eran pacientes con insuficiencia renal y pacientes ancianos que recibieron sobredosis repetidas, debido a que no se redujo adecuadamente la dosis.

Tratamiento

Debe observarse estrechamente a los pacientes por posibles signos de toxicidad. La hemodiálisis aumenta de forma significativa la eliminación de aciclovir de la sangre y puede, por tanto, ser considerada como una opción para el caso de una sobredosis sintomática.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Nucleósidos y nucleótidos excluyendo los inhibidores de la transcriptasa inversa.

Código ATC: J05A B11.

Mecanismo de acción

Valaciclovir, un antiviral, es el éster L-valina de aciclovir. Aciclovir es un nucleósido análogo de purina (guanina).

Valaciclovir, en humanos, se convierte rápidamente y casi completamente en aciclovir y valina, probablemente por la enzima conocida como valaciclovir hidrolasa.

Aciclovir es un inhibidor específico de los herpes virus con actividad in vitro contra virus herpes simple (VHS) tipo 1 y tipo 2, virus varicela zoster (VVZ), citomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (VEB), y virus herpes humano 6 (VHH-6). Aciclovir inhibe la síntesis del DNA del herpes virus una vez que ha sido fosforilado a la forma activa trifosfato.

La primera fase de la fosforilación requiere la actividad de una enzima virus-específica. En el caso de VHS, VVZ y VEB esta enzima es la timidina quinasa viral (TK), que sólo está presente en las células infectadas por virus. Se mantiene la selectividad en el CMV con fosforilación, al menos en parte, mediada por la fosfotransferasa, producto del gen UL97. Este requisito de activación de aciclovir por una enzima específica del virus explica ampliamente su selectividad.

El proceso de fosforilación se completa (conversión de mono- a trifosfato) por las quinasas celulares.

Aciclovir trifosfato inhibe de forma competitiva la ADN polimerasa viral y la incorporación de este análogo de nucleósido resulta en una terminación obligada de la cadena, interrumpiendo la síntesis del ADN viral y por tanto bloqueando la replicación viral.

Efectos farmacodinámicos

La resistencia a aciclovir es normalmente debida a deficiencias fenotípicas de timidina quinasa lo que origina un virus con una desventaja en el huésped natural. Se ha descrito una sensibilidad reducida a aciclovir como resultado de alteraciones sutiles, bien en la timidina quinasa del virus o en la ADN polimerasa. La virulencia de estas variantes se asemeja a la del virus tipo salvaje.

El control de muestras de VHS y VVZ tomadas de pacientes que recibían tratamiento o profilaxis con aciclovir ha revelado que es extremadamente rara una reducción en la sensibilidad viral a aciclovir en individuos inmunocompetentes y se ha encontrado con escasa frecuencia en individuos gravemente inmunodeprimidos, como por ejemplo aquellos que han sido sometidos a trasplantes de órganos o de médula ósea, pacientes que recibían quimioterapia para enfermedades malignas y personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Valaciclovir es un profármaco de aciclovir. La biodisponibilidad de aciclovir a partir de valaciclovir es de 3,3 a 5,5 veces mayor que la observada históricamente para aciclovir oral. Tras la administración oral, valaciclovir presenta una buena absorción, rápida y es casi completamente convertido a aciclovir y valina.

Esta conversión está mediada probablemente por la valaciclovir hidrolasa, enzima aislada del hígado humano. La biodisponibilidad de aciclovir a partir de 1.000 mg de valaciclovir es del 54%, y no se ve reducida por los alimentos. La farmacocinética de valaciclovir no es proporcional a la dosis. La tasa de absorción disminuye al aumentar la dosis, resultando en un aumento de la C_{max} menor de lo proporcional en el rango de dosis terapéutica y en una biodisponibilidad reducida a dosis por encima de 500 mg.

Los picos de concentraciones plasmáticas de valaciclovir son sólo un 4% de los niveles de aciclovir, ocurren a un tiempo medio de 30 a 100 min tras la dosis, y están en el límite de cuantificación o por debajo 3 h tras la dosis. Los perfiles farmacocinéticos de valaciclovir y aciclovir son similares tras la administración única y repetida. Herpes zoster, herpes simple y VIH no alteran de forma significativa la farmacocinética de valaciclovir y aciclovir tras la administración oral de valaciclovir en comparación con adultos sanos.

En pacientes trasplantados que reciben 2.000 mg de valaciclovir 4 veces al día, los picos de concentración de aciclovir son similares o mayores que en pacientes sanos que reciben la misma dosis. Las AUC diarias estimadas son notablemente superiores.

Distribución

La unión de valaciclovir a proteínas plasmáticas es muy baja (15%). La penetración en el líquido cefalorraquídeo (LCR), determinada por la relación LCR/AUC plasmática, es independiente de la función renal y fue en torno a un 25% para aciclovir y para el metabolito 8-OH-ACV y en torno al 2,5% para el metabolito CMMG.

Biotransformación

Tras la administración oral, valaciclovir se convierte en aciclovir y L-valina por metabolismo de primer paso intestinal y/o hepático. Aciclovir se convierte en pequeña medida en los metabolitos 9 (carboximetoxi) metilguanina (CMMG) por alcohol y aldehído dehidrogenasa y a 8-hidroxi-aciclovir (8-OH-ACV) por la aldehído oxidasa. Aproximadamente el 88% de la exposición plasmática combinada total es atribuida a aciclovir, un 11% a CMMG y un 1% a 8-OH-ACV. Ni valaciclovir ni aciclovir se metabolizan mediante las enzimas del citocromo P450.

Eliminación

Valaciclovir se elimina en la orina principalmente como aciclovir (más de un 80% de la dosis recuperada) y el metabolito de aciclovir CMMG (en torno a un 14% de la dosis recuperada). El metabolito 8-OH-ACV se detecta sólo en pequeñas cantidades en la orina (menos de un 2% de la

dosis recuperada). Menos de un 1% de la dosis administrada de valaciclovir se recupera en orina como fármaco inalterado.

En pacientes con la función renal normal la semivida de eliminación de aciclovir tras dosis única y dosis múltiple es de aproximadamente 3 h.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La eliminación de aciclovir depende de la función renal, y la exposición a aciclovir aumenta al ser mayor la insuficiencia renal. En pacientes con enfermedad renal terminal la media de la semivida de eliminación de aciclovir tras la administración de valaciclovir es aproximadamente 14 h, en comparación con las 3 horas para la función renal normal (ver sección 4.2).

Aciclovir y sus metabolitos CMMG y 8-OH-ACV se encuentran aumentados en plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Los datos farmacocinéticos indican que la insuficiencia hepática disminuye la tasa de conversión de valaciclovir a aciclovir pero no la cantidad convertida. La semivida de aciclovir no se ve afectada.

Mujeres embarazadas

Un estudio de farmacocinética de valaciclovir y aciclovir durante fases avanzadas del embarazo indica que el embarazo no afecta a la farmacocinética de valaciclovir.

Excreción a la leche materna

Tras la administración oral de una dosis de 500 mg de valaciclovir, se obtuvieron unas concentraciones máximas de aciclovir (C_{max}) en leche materna que oscilaban entre 0,5 y 2,3 veces las concentraciones séricas de aciclovir maternas. La mediana de la concentración de aciclovir en leche materna fue de 2,24 microgramos/ml (9,95 micromoles/l). Con una dosis de valaciclovir materna de 500 mg dos veces al día, se expondría al bebé a una dosis oral diaria de aciclovir de 0,61 mg/kg/día. La semivida de eliminación de aciclovir de la leche materna fue similar a la sérica. No se detectó valaciclovir inalterado en el suero materno, leche materna o la orina del niño.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos revelaron que no hay riesgos especiales para los humanos basándose en los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Valaciclovir no afectó a la fertilidad en ratas macho o hembra dosificadas por vía oral.

Valaciclovir no fue teratogénico en ratas o conejos. Valaciclovir se metaboliza casi completamente a aciclovir. La administración subcutánea de aciclovir en ensayos internacionalmente aceptados no produjo efectos teratogénicos en ratas ni en conejos. En estudios adicionales en ratas, se observaron anomalías fetales y toxicidad materna a dosis subcutáneas que produjeron unos niveles plasmáticos de aciclovir de 100 microgramos/ml (más de 10 veces la dosis única de valaciclovir de 2.000 mg en humanos con función renal normal).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Valaciclovir 500 mg: Celulosa microcristalina tipo 101, dióxido de silicio coloidal, crospovidona, estearato de magnesio, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 1450, talco, dióxido de titanio, agua purificada*.

Valaciclovir 1 g: celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, crospovidona, estearato de magnesio, Povidona, hidroxipropil metilcelulosa, polietilenglicol 1450, talco, dióxido de titanio, alcohol etílico*.

*Se evapora en el proceso de fabricación.

6.2. Incompatibilidades

No se han reportado.

6.3. Periodo de validez

No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Consérvese a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la humedad y la luz.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Valaciclovir 500 mg se presenta en caja por 2, 5, 6, 7, 10, 21 y 42 tabletas recubiertas en blíster de aluminio/PVC/PVDC y muestra médica por 5 tabletas recubiertas en blíster de aluminio/PVC/PVDC.

Valaciclovir 1 g se presenta en caja por 5, 7, 10 y 21 tabletas recubiertas en blíster de aluminio/PVC/PVDC.

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local (o se procederá a su devolución a la farmacia).

7. FABRICANTE

Genfar S.A., Parque Industrial Caucadesa, Kilómetro 43 Vía Panamericana Cali – Santander de Quilichao, Villa Rica, Cauca, Colombia.

8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Colombia, Costa Rica, Ecuador, Guatemala, Honduras, El Salvador, Nicaragua, Panamá: Genfar S.A., con domicilio en Villa Rica, Cauca, Colombia.

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

25 de Julio de 2018.

10. REFERENCIAS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.