

COMPOSICIÓN
CUALITATIVA Y
CUANTITATIVA

VALHERPES® 500 mg. Cada comprimido recubierto contiene: 500 mg de valaciclovir.

FORMA
FARMACÉUTICA

Comprimidos.

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

VALHERPES® 500 mg está indicado para el tratamiento del herpes zóster.
VALHERPES® 500 mg está indicado para el tratamiento de las infecciones por herpes simple.
VALHERPES® 500 mg está indicado para la prevención (supresión) de las infecciones recurrentes por herpes simple.

Posología y forma de administración

Adultos:

Para el tratamiento del herpes zóster, dos comprimidos de VALHERPES® 500 mg tres veces al día, durante siete días.
El tratamiento deberá iniciarse en las primeras 72 horas tras la aparición de las lesiones.
Para el tratamiento del herpes simple, 500 mg de VALHERPES® dos veces al día. Para episodios iniciales, que pueden ser más graves, el tratamiento podrá extenderse a 10 días. Para episodios recurrentes, el tratamiento debe seguirse durante 5 días.
Se recomienda comenzar el tratamiento durante el periodo prodromal o en cuanto aparezcan los primeros signos o síntomas.
Para la prevención (supresión) de infecciones por herpes simple, en pacientes inmunocompetentes, 500 mg de VALHERPES® una vez al día.
Para algunos pacientes con recurrencias muy frecuentes (como 10 o más por año), puede ser mejor tomar la dosis de 500 mg como dosis dividida (250 mg dos veces al día).
En pacientes inmunodeprimidos, la dosis es de 500 mg dos veces al día.

Niños:

No se dispone de datos por el momento en este grupo de pacientes.

Ancianos:

No es necesario realizar un ajuste de dosis excepto en aquellos casos en que exista alteración de la función renal.
Debe mantenerse una hidratación adecuada.

Función renal alterada:

En pacientes con alteración significativa de la función renal, la dosis de VALHERPES® 500 mg debe ajustarse como se indica a continuación:

Función renal (CRCL ml/min)	AJUSTE DE LA DOSIS DE VALHERPES			
	Herpes Zóster	Herpes Simple		
		Tratamiento	Prevención	
			Inmunocompetentes	Inmunodeprimidos
15 A 30	1000 mg dos veces al día	No requeridos	No requeridos	No requeridos
<15	1000 mg una vez al día	500 mg una vez al día	250 mg una vez al día	500 mg una vez al día

En pacientes sometidos a hemodiálisis, se debe utilizar la dosis de VALHERPES® 500 mg recomendada para pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 15 ml/min., aunque la dosis debe ser administrada después de que se haya realizado la hemodiálisis.

Función hepática alterada:

No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con cirrosis leve o moderada (función hepática sintética mantenida).
Los datos farmacocinéticos en pacientes con cirrosis avanzada (función hepática sintética alterada y evidencia de codo portalsistémico) no indican la necesidad de un ajuste de dosis; no obstante la experiencia clínica es limitada. No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con cirrosis leve o moderada (función hepática sintética mantenida).

Contraindicaciones

VALHERPES® 500 mg está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a valaciclovir, aciclovir o a cualquier componente de la formulación de VALHERPES® 500 mg.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Uso en ancianos:

No se requiere modificación de la dosis en ancianos a menos que tengan una función renal significativamente alterada.
Se debe mantener la hidratación adecuada.

Uso en caso de alteración renal:

En pacientes con alteración renal, se debe ajustar la dosis de valaciclovir (ver Dosis en pacientes con la función renal alterada, Posología y forma de administración).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han identificado interacciones significativas.
La cimetidina y el probenecid aumentan el AUC de aciclovir reduciendo su aclaramiento renal: sin embargo, no existe un ajuste de dosis necesario después del amplio índice terapéutico. Otros fármacos que afecten la fisiología renal podrían afectar los niveles plasmáticos de aciclovir.

Embarazo y lactancia

Teratogenicidad:

Valaciclovir no fue teratígeno en ratas o conejos.
La administración subcutánea de aciclovir en ensayos internacionalmente aceptados no produjo efectos teratógenos en conejos o ratas. En estudios adicionales en rata, se observaron anomalías fetales a dosis subcutáneas que produjeron niveles plasmáticos de 100 µg/ml y toxicidad materna.

Fertilidad:

Valaciclovir no afectó la fertilidad en ratas machos o hembras dosificadas por vía oral.

Embarazo:

No se dispone de datos sobre el uso de VALHERPES® 500 mg durante el embarazo. VALHERPES® 500 mg sólo debe

ser utilizado durante el embarazo si el potencial beneficio sobrepasa claramente el riesgo potencial.

En estudios prospectivos, no se ha producido un incremento en la incidencia de defectos en el nacimiento en 300 mujeres tratadas con aciclovir sistémico (la mayoría a dosis de 1.000 mg por día), durante el primer trimestre del embarazo, cuando se comparó con la incidencia en la población general. Los defectos informados muestran que ni por singularidad ni por el modelo sugieren una etiología común.

El valor diario de AUC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas-tiempo) después de VALHERPES® 1.000 mg y 3.000 mg sería de 2 a 4 veces mayor que la esperada con 1.000 mg de VIRHERPES® (aciclovir) al día por vía oral.

Lactancia:

No se dispone de datos sobre la excreción de valaciclovir en la leche materna. Se deberá tener precaución si se administra valaciclovir a mujeres lactantes.

Aciclovir se ha detectado en la leche materna a concentraciones comprendidas entre 0,6 a 4,1 veces las correspondientes concentraciones plasmáticas de aciclovir. Se ha estimado que después de la administración de 200 mg de VIRHERPES® (aciclovir) 5 veces al día, la concentración plasmática máxima en el estado de equilibrio (C_{ss} máx) es 3,1 µM (0,7 µg/ml). Esto expone potencialmente a un lactante a dosis de aciclovir de aproximadamente 1 mg/día. Sin embargo VIRHERPES® (aciclovir) se utiliza para el tratamiento del herpes simple neonatal a dosis intravenosas de 30 mg/kg/día.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

No son necesarias precauciones especiales.

Reacciones adversas

VALHERPES® 500 mg fue bien tolerado en los ensayos clínicos. Entre las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia se encontraban dolor de cabeza leve y náuseas, los cuales fueron informados en una proporción similar por pacientes tratados con valaciclovir, aciclovir y placebo.

En el hombre, valaciclovir se convierte de forma rápida y casi por completo a aciclovir. Las reacciones adversas son poco frecuentes en pacientes que toman aciclovir (VIRHERPES®). De ellas, las comunicadas con más frecuencia son las erupciones cutáneas y molestias gastrointestinales leves y, en pacientes con alteración renal y otros factores predisponentes, reacciones neurológicas reversibles (p. ej., confusión y vértigo).

Existen informes de insuficiencia renal, anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia (a veces en combinación) en pacientes gravemente inmunodeprimidos recibiendo dosis altas (8 g diarios) de valaciclovir durante periodos prolongados de tiempo en los ensayos clínicos. Estos hallazgos se han observado en pacientes no tratados con valaciclovir que presentan las mismas condiciones subyacentes o concurrentes.

Sobredosificación

Síntomas y signos:

No se dispone de datos de sobredosificación con VALHERPES® 500 mg.

Una dosis, equivalente a la exposición de aciclovir de aproximadamente 15 g de VALHERPES® 500 mg, se ha administrado de forma inadvertida como dosis intravenosa única de aciclovir (hasta 80 mg/kg) sin efectos adversos.

Tratamiento:

En el caso de que se produjera una sobredosificación sintomática de VALHERPES® 500 mg, aciclovir puede ser eliminado por hemodiálisis.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo terapéutico:

Valaciclovir, agente antiviral, es el éster L-valina de aciclovir. Aciclovir es un nucleósido análogo de purina (guanina). Valaciclovir se convierte de forma rápida y casi completamente en aciclovir y valina en el hombre por el enzima valaciclovir hidrolasa. Aciclovir es un inhibidor específico de los virus herpes con actividad in vitro frente a los virus herpes simple (VHS) tipo 1 y tipo 2, y virus varicela zóster (VVZ), citomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (VEB) y virus herpes humano 6 (VHH-6). Aciclovir inhibe la síntesis del DNA viral una vez que ha sido fosforilado a la forma activa trifosfato. La primera etapa de la fosforilación requiere la actividad de un enzima viral específica. En el caso del VHS, VVZ y VEB, este enzima es la timidina cinasa viral (TK), que se encuentra presente sólo en las células infectadas por el virus. La selectividad se mantiene en el CMV con la fosforilación, por lo menos parcialmente, siendo mediada por la fosfotransferasa producto del gen UL97. Esta necesidad de activación del aciclovir por un enzima viral específico explica su selectividad. El proceso de fosforilación se completa (conversión de mono a trifosfato) por cinasas celulares. Aciclovir trifosfato inhibe competitivamente la DNA polimerasa viral y la incorporación de este nucleósido análogo da como resultado la terminación obligada de la cadena, interrumpiendo la síntesis del DNA viral y bloqueando de esta forma la replicación viral.

Los ensayos clínicos realizados en el tratamiento del herpes zóster han demostrado que VALHERPES® 500 mg reduce la duración del dolor asociado a zóster, que incluye el dolor agudo y la neuralgia posherpética, y acorta el tiempo durante el cual se forman nuevas lesiones.

La extensa monitorización de muestras 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 sólo se ha encontrado con escasa frecuencia en individuos gravemente inmunodeprimidos, como aquéllos que han sido sometidos a trasplantes de órganos sólidos o médula ósea, pacientes que recibían quimioterapia para procesos malignos y personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

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

Propiedades farmacocinéticas

Características principales:

Después de la administración oral, valaciclovir presenta una buena absorción siendo rápida y casi completamente convertido a aciclovir y valina. Esta conversión es 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 el alimento.

La biodisponibilidad de aciclovir a partir de 500 mg de valaciclovir dos veces al día, es 2,6 veces la obtenida tras la administración de 200 mg cinco veces al día de aciclovir.

El AUC diaria de aciclovir tras la administración de VALHERPES® 1.000 mg tres veces al día es 2 veces mayor que la esperada con aciclovir oral 800 mg cinco veces al día.

La C_{max} y el AUC diaria de aciclovir tras la administración de 500 mg de valaciclovir dos veces al día son más de 4 y 1,8 veces mayores respectivamente que las esperadas con aciclovir 200 mg cinco veces al día.

Las concentraciones máximas de aciclovir son del 10-25 µM (2,2-5,7 µg/ml) tras una dosis única de 250-1.000 mg de valaciclovir, y se produce a un tiempo medio de 1,50 horas después de la dosis.

Las concentraciones plasmáticas máximas de valaciclovir son sólo el 4% de los niveles de aciclovir, se producen a un tiempo medio de 30 a 60 minutos después de la dosis y no son cuantificables a las 3 horas de administrada la dosis. Los perfiles

DATOS FARMACÉUTICOS

farmacocinéticos de aciclovir y valaciclovir son semejantes después de la administración de dosis única y repetida. La unión de aciclovir a proteínas plasmáticas es muy baja (15%). La semivida de eliminación plasmática de aciclovir después de una dosis única y múltiple de valaciclovir es aproximadamente de tres horas. Menos del 1% de la dosis administrada de valaciclovir se recupera en orina. Valaciclovir se elimina principalmente como aciclovir, y el metabolito conocido de aciclovir, la 9-carboxi-metoximetil-guanina (CMMG), se elimina en orina. Características en pacientes: La infección por herpes zóster y herpes simple no altera significativamente la farmacocinética de valaciclovir y aciclovir después de la administración oral de VALHERPES® 500 mg. En pacientes con infección por VIH, las características farmacocinéticas y de disposición de aciclovir tras la administración oral de dosis únicas o repetidas de 1.000 mg o 2.000 mg de valaciclovir no se alteran en comparación con sujetos sanos.

Datos preclínicos de seguridad

Mutagenicidad:

Los resultados de las pruebas de mutagenicidad in vivo e in vitro indican que es poco probable que valaciclovir posea riesgo genético para el hombre.

Carcinogenicidad:

Valaciclovir no fue carcinogénico en bioensayos realizados en ratones y ratas.

Relación de excipientes

Crospovidona, celulosa microcristalina, povidona K-90 (micronizada), sílice coloidal anhidra, estearato magnésico, hipromelosa, dióxido de titanio, polietilenglicol 400, polisorbato 80, cera de carnauba.

Incompatibilidades

No procede.

Periodo de validez

Tres años.

Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

Instrucciones de uso y manipulación

No procede.

Naturaleza, contenido del recipiente y PVP

VALHERPES® 500 mg: blister de PVC/aluminio. Envase con 10 comprimidos (herpes simple), PVP 28,89 €, PVP IVA 30,05 €; envase con 42 comprimidos (herpes zóster), PVP 118,69 €, PVP IVA 123,44 €. Con receta médica. Aportación normal.