

**ANEXO I**

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMAS FARMACÉUTICAS,  
DOSIS, VÍAS DE ADMINISTRACIÓN, TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE  
COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<b><u>Estado Miembro EU/EEE</u></b>	<b><u>Titular de la autorización de comercialización</u></b>	<b><u>Marca de fantasía</u></b>	<b><u>Dosis</u></b>	<b><u>Forma farmacéutica</u></b>	<b><u>Vía de administración</u></b>
Austria	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Austria	Valtrex 1000 mg - Filmtabletten	1000 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Austria	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Austria	Valaciclovir Sandoz 1000 mg - Filmtabletten	1000 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Austria	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien Austria	Valtrex 500 mg - Filmtabletten	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Austria	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Austria	Valaciclovir Sandoz 500 mg - Filmtabletten	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Austria	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Austria	Valtrex 250 mg - Filmtabletten	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Austria	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Austria	Valaciclovir Sandoz 250 mg - Filmtabletten	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral

<b><u>Estado Miembro EU/EEE</u></b>	<b><u>Titular de la autorización de comercialización</u></b>	<b><u>Marca de fantasía</u></b>	<b><u>Dosis</u></b>	<b><u>Forma farmacéutica</u></b>	<b><u>Vía de administración</u></b>
Bélgica	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Bélgica	Zelitrex	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Bélgica	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Bélgica	Zelitrex	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Bulgaria	Glaxo Group Ltd Greenford Road Greenford Middlesex UB6 0NN Reino Unido	Valtrex	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Chipre	Glaxo Group Limited Berkeley Avenue Greenford Middlesex , UB6 0NN, Reino Unido	Valtrex	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
República Checa	The Wellcome Foundation Ltd., Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Reino Unido	Valtrex 500 mg	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Dinamarca	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Dinamarca	Zelitrex	1000 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral

<b><u>Estado Miembro EU/EEE</u></b>	<b><u>Titular de la autorización de comercialización</u></b>	<b><u>Marca de fantasía</u></b>	<b><u>Dosis</u></b>	<b><u>Forma farmacéutica</u></b>	<b><u>Vía de administración</u></b>
Dinamarca	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Dinamarca	Zelitrex	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Dinamarca	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Dinamarca	Zelitrex	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Estonia	Glaxo Wellcome Operations Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Reino Unido	Valtrex	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Finlandia	The Wellcome Foundation Ltd. Greenford, Middlesex, Reino Unido	Valtrex	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Finlandia	Orion Corporation Orionintie 1 FI-02200 Espoo, Finlandia	Valavir	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Finlandia	GlaxoSmithKline Oy Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Finlandia	Valtrex	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral

<b><u>Estado Miembro EU/EEE</u></b>	<b><u>Titular de la autorización de comercialización</u></b>	<b><u>Marca de fantasía</u></b>	<b><u>Dosis</u></b>	<b><u>Forma farmacéutica</u></b>	<b><u>Vía de administración</u></b>
Francia	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Francia	Zelitrex 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Francia	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Francia	Zelitrex 1000 mg, comprimé enrobé	1000 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Francia	Laboratoires BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92707 COLOMBES Cedex Francia	Valaciclovir Biogaran 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Francia	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Francia	Valaciclovir GSK 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Francia	sanofi-aventis France 1 – 13 boulevard Romain Rolland 75014 PARIS Francia	Valaciclovir Winthrop 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Alemania	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Alemania	Valtrex	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Alemania	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Alemania	Valtrex S	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral

<b><u>Estado Miembro EU/EEE</u></b>	<b><u>Titular de la autorización de comercialización</u></b>	<b><u>Marca de fantasía</u></b>	<b><u>Dosis</u></b>	<b><u>Forma farmacéutica</u></b>	<b><u>Vía de administración</u></b>
Alemania	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Alemania	Valtrex S 250 mg	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Grecia	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Grecia	Valtrex	1000 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Grecia	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Grecia	Valtrex	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Grecia	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Grecia	Valtrex	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Islandia	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Islandia	Valtrex	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Islandia	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Islandia	Valtrex	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Irlanda	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Irlanda	Valtrex 500mg Film-coated Tablet	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral

<b><u>Estado Miembro EU/EEE</u></b>	<b><u>Titular de la autorización de comercialización</u></b>	<b><u>Marca de fantasía</u></b>	<b><u>Dosis</u></b>	<b><u>Forma farmacéutica</u></b>	<b><u>Vía de administración</u></b>
Irlanda	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Irlanda	Valtrex 250mg Film-coated Tablet	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Italia	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italia	Zelitrex	1000 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Italia	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italia	Talavir	1000 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Italia	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italia	Zelitrex	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Italia	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italia	Talavir	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Italia	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italia	Zelitrex	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Italia	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italia	Talavir	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral

<b><u>Estado Miembro EU/EEE</u></b>	<b><u>Titular de la autorización de comercialización</u></b>	<b><u>Marca de fantasía</u></b>	<b><u>Dosis</u></b>	<b><u>Forma farmacéutica</u></b>	<b><u>Vía de administración</u></b>
Letonia	GlaxoSmithKline Latvia SIA, Bruņinieku iela 5, Rīga, LV-1001 Letonia	Valtrex 500 mg film-coated tablets	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Lituania	The Wellcome Foundation Ltd, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Reino Unido	Valtrex	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Luxemburgo	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Bélgica	Zelitrex	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Luxemburgo	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Bélgica	Zelitrex	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Malta	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex,UB6 0NN, Reino Unido	Valtrex	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Holanda	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Holanda	Zelitrex 500 mg	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Holanda	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Holanda	Zelitrex 250 mg	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral

<b><u>Estado Miembro EU/EEE</u></b>	<b><u>Titular de la autorización de comercialización</u></b>	<b><u>Marca de fantasía</u></b>	<b><u>Dosis</u></b>	<b><u>Forma farmacéutica</u></b>	<b><u>Vía de administración</u></b>
Noruega	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Noruega	Valtrex	1000 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Noruega	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Noruega	Valtrex	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Noruega	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Noruega	Valtrex	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Polonia	GlaxoSmithKline Export Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS Reino Unido	Valtrex	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Portugal	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Valtrex	1000 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Portugal	Alter, SA Estrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugal	Valavir	1000 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral

<b><u>Estado Miembro EU/EEE</u></b>	<b><u>Titular de la autorización de comercialización</u></b>	<b><u>Marca de fantasía</u></b>	<b><u>Dosis</u></b>	<b><u>Forma farmacéutica</u></b>	<b><u>Vía de administración</u></b>
Portugal	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Valtrex	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Portugal	Alter, SA Estrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugal	Valavir	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Portugal	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Valtrex	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Portugal	Alter, as Estrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugal	Valavir	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Rumanía	The Wellcome Foundation Limited, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Reino Unido	Valtrex	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral

<b><u>Estado Miembro EU/EEE</u></b>	<b><u>Titular de la autorización de comercialización</u></b>	<b><u>Marca de fantasía</u></b>	<b><u>Dosis</u></b>	<b><u>Forma farmacéutica</u></b>	<b><u>Vía de administración</u></b>
República eslovaca	GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o., Galvaniho 7/A, 82104 Bratislava República eslovaca	Valtrex	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Eslovenia	GSK do.o., Ljubljana Knezov štridon 90 1001 Ljubljana Eslovenia	Valtrex	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
España	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 28760 Tres Cantos Madrid España	Valtrex	1000 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
España	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 28760 Tres Cantos Madrid España	Virval	1000 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
España	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 28760 Tres Cantos Madrid España	Valaciclovir Allen	1000 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral

<b><u>Estado Miembro EU/EEE</u></b>	<b><u>Titular de la autorización de comercialización</u></b>	<b><u>Marca de fantasía</u></b>	<b><u>Dosis</u></b>	<b><u>Forma farmacéutica</u></b>	<b><u>Vía de administración</u></b>
España	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 28760 Tres Cantos Madrid España	Valherpes	1000 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
España	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 28760 Tres Cantos Madrid España	Valtrex	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
España	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 28760 Tres Cantos Madrid España	Virval	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
España	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 28760 Tres Cantos Madrid España	Valaciclovir Allen	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
España	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 28760 Tres Cantos Madrid España	Valherpes	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral

<b><u>Estado Miembro EU/EEE</u></b>	<b><u>Titular de la autorización de comercialización</u></b>	<b><u>Marca de fantasía</u></b>	<b><u>Dosis</u></b>	<b><u>Forma farmacéutica</u></b>	<b><u>Vía de administración</u></b>
Suecia	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Suecia	Valtrex	1 g	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Suecia	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Suecia	Valtrex	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Suecia	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Suecia	Valtrex	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Reino Unido	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Reino Unido Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Reino Unido	Valtrex	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral

<u>Estado Miembro EU/EEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Reino Unido	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Reino Unido Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Reino Unido	Valtrex	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral

## **ANEXO II**

### **CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, EL ETIQUETADO Y EL PROSPECTO PRESENTADOS POR LA EMEA**

## CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

### RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE VALTREX Y NOMBRES ASOCIADOS (VÉASE ANEXO I)

Valtrex es un comprimido de administración oral que contiene valaciclovir (VACV), el profármaco esterificado del compuesto antiherpético aciclovir (ACV).

El aciclovir es un inhibidor potente y selectivo de una serie de virus del herpes, como el virus del herpes simple (VHS), el virus de la varicela zóster (VVZ) y el citomegalovirus (CMV), que son patógenos para el ser humano. El aciclovir inhibe la ADN polimerasa del virus del herpes. El valaciclovir se convierte rápida y casi completamente en aciclovir y L-valina tras experimentar metabolismo intestinal y hepático de primer paso. El valaciclovir consigue una elevada biodisponibilidad de aciclovir, lo que permite una administración menos frecuente.

Valtrex (y nombres asociados) se ha incluido en la lista de productos afectados por una armonización de los resúmenes de las características del producto (RCP), redactada por el CMD(h) de conformidad con el apartado 2 del artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE, modificada. A causa de las decisiones nacionales divergentes adoptadas por los Estados miembros respecto a la autorización de los productos antes mencionados (y sus nombres asociados), la Comisión Europea notificó una solicitud oficial de arbitraje, de conformidad con el artículo 30(2) de la Directiva 2001/83/CE, con el fin de resolver las divergencias entre los RCP autorizados en cada país y armonizar así dichos RCP en toda la UE. El CHMP aprobó una lista de preguntas el 20 de noviembre de 2008 y otras tres listas de cuestiones pendientes.

GlaxoSmithKline se mostró de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos en la necesidad de armonizar los datos de calidad del control de fabricación de productos químicos (CMC, Módulo 3) en este procedimiento de arbitraje efectuado de conformidad con el artículo 30. Los puntos de discordia afectan principalmente a las secciones 4.1, 4.2, 4.3 y 4.6 del RCP.

#### **Sección 4.1 Indicaciones terapéuticas**

El CHMP examinó el texto de las indicaciones siguientes teniendo en cuenta las propuestas del titular de la autorización de comercialización (TAC), los RCP nacionales vigentes y los conocimientos científicos:

1. Infecciones por el virus de la varicela zóster (VVZ) – herpes zóster,
2. Infecciones por el virus del herpes simple (VHS)
3. Infecciones por el citomegalovirus (CMV)

#### Indicación 1 - Infecciones por el virus de la varicela zóster (VVZ) – herpes zóster

Se aprobó la indicación siguiente:

*«Valtrex está indicado para el tratamiento del herpes zóster y el zóster oftálmico en adultos inmunocompetentes.*

*Valtrex está indicado para el tratamiento del herpes zóster en pacientes adultos con inmunodepresión leve o moderada».*

El CHMP aceptó la propuesta del TAC de suprimir *«Valtrex acelera la remisión del dolor... y la neuralgia postherpética»* y esta información queda ahora recogida en la sección 5.1.

Con relación a la prevención de las complicaciones oculares, mencionada en los RCP de algunos Estados miembros, el CHMP consideró que se trataba de un efecto beneficioso secundario del tratamiento de la infección por el VVZ, por lo que esta parte de la indicación ha quedado recogida en la sección 5.1.

#### Indicación 2 – Infecciones por el virus del herpes simple (VHS)

Con relación al herpes simple, se apreciaron diferencias entre los Estados miembros en cuanto a la localización de la infección y a las recomendaciones de tratamiento, supresión o prevención.

### *Tratamiento de infecciones por el VHS*

El TAC, con el fin de demostrar la seguridad y la eficacia del valaciclovir para el tratamiento de las infecciones por el VHS, evaluó el producto como parte de un programa de desarrollo clínico de seis estudios centrados en la infección por el herpes genital (VHS-2).

En dichos estudios se demostró que el valaciclovir era superior al placebo y/o tan eficaz como el aciclovir para reducir la duración del episodio, la diseminación viral y el tiempo de cicatrización de las lesiones.

### *Supresión del VHS para la reducción de los brotes (episodios recurrentes de herpes simple genital)*

El TAC presentó dos estudios (123-026 y 123-037) para demostrar la eficacia del tratamiento en la supresión de recurrencias del herpes genital. El valaciclovir fue significativamente más eficaz que el placebo para retrasar la primera recidiva del herpes genital (Patel, 1997; Reitano, 1998). Los datos procedentes de un metaanálisis reciente (Lebrun-Vignes, 2007) también apoyan esta indicación.

### *Supresión del herpes genital para la reducción del riesgo de transmisión*

El TAC presentó el estudio HS2AB3009 en el que se demuestra la eficacia del valaciclovir como tratamiento supresor (500 mg una vez al día).

El CHMP llegó a la conclusión de que la prevención de la transmisión del herpes genital con VACV no podía considerarse una indicación en sí misma, sino que estaba relacionada con el tratamiento de episodios iniciales y recurrentes de herpes genital. Esa información ha quedado recogida en la sección 4.4 del RCP.

### *Tratamiento y supresión de las infecciones oculares relacionadas con el VHS*

El TAC presentó varios estudios en los que se evaluó la eficacia del aciclovir por vía oral para el tratamiento de la queratitis causada por el VHS después de una queratoplastia penetrante (Barney, 1994; van Rooij, 1995, 2003).

Las dosis aprobadas se basaron en cálculos comparativos de la exposición sistémica al aciclovir (Weller, 2000). Los resultados del estudio de Weller demostraron que el valaciclovir era equivalente al aciclovir en la prevención de la queratitis herpética durante el seguimiento a largo plazo realizado después de la intervención quirúrgica.

El CHMP consideraba que sólo se habían presentado estudios relativamente pequeños y de calidad incierta. Tampoco se había demostrado de manera satisfactoria la seguridad de concentraciones intraoculares potencialmente mayores de aciclovir tras la administración de valaciclovir en ojos infectados. El CHMP llegó a la conclusión de que el único uso ocular que debía figurar era el *tratamiento del zóster oftálmico*.

El CHMP se mostró de acuerdo en incluir una referencia al VHS ocular en la sección 5.1. «*Valtrex reduce el riesgo de complicaciones oculares del zóster oftálmico*».

### *Infecciones por herpes labial (VHS-1)*

El TAC presentó, en apoyo de esta indicación propuesta, dos estudios aleatorizados y controlados con placebo (HS230027 y HS0028) [Spruance, 2003] en los que se evaluaron la eficacia y la seguridad de una pauta posológica de VACV, 2000 mg dos veces al día durante un día, en comparación con un placebo. Los resultados de estos dos estudios llevaron al Foro Internacional sobre el Tratamiento del Herpes (IHMF) [Gilbert, 2007] a recomendar un tratamiento en dosis altas y de corta duración para el herpes labial como alternativa a otros regímenes aprobados.

El TAC presentó varios documentos esenciales en los que se describían los estudios HS230027 y HS230028, así como análisis de datos que justificaban el tratamiento en dosis altas y de corta duración en adolescentes y adultos inmunocompetentes. Presentaron además un Resumen Clínico en el que se describían los datos de seguridad y eficacia obtenidos en los ensayos de eficacia fundamentales. El CHMP se mostró de acuerdo en que valaciclovir 2000 mg dos veces al día durante un día era un tratamiento eficaz para el herpes labial en adultos y adolescentes.

El CHMP consideró que el herpes labial quedaba cubierto por la indicación «*Tratamiento y supresión de infecciones por el VHS de la piel y las mucosas*» y concluyó que no estaba justificado mencionarlo

expresamente en la sección 4.1 del RCP, aunque la administración breve sí debía mencionarse en la sección 4.2.

El CHMP se mostró de acuerdo en eliminar algunas indicaciones más específicas (como herpes labial, infecciones oculares por el VHS, reducción de la transmisión).

Algunas indicaciones no han sido aprobadas en todos los Estados miembros, sobre todo en los pacientes inmunodeprimidos .

En el estudio 123-008 se evaluaron la seguridad y la eficacia del valaciclovir para el tratamiento de las infecciones por el VHS en pacientes inmunodeprimidos, pero existen pocos datos que demuestren la eficacia y la posología óptima del VACV para el tratamiento del VHS en pacientes inmunodeprimidos.

#### *Supresión del VHS en pacientes infectados por el VIH*

Los estudios 123-007 y HS230018 se realizaron para evaluar la seguridad y la eficacia del valaciclovir en la supresión de episodios anogenitales recurrentes causados por el VHS en pacientes infectados por el VIH (Conant, 2002).

El CHMP aprobó el texto siguiente para el tratamiento del virus del herpes simple:

«*Valtrex está indicado*

- *para el tratamiento y la supresión de las infecciones por el VHS de la piel y las mucosas, lo que incluye:*
  - *tratamiento de un primer episodio de herpes genital en adultos y adolescentes inmunocompetentes y en adultos inmunodeprimidos*
  - *tratamiento de las recidivas de herpes genital en adultos y adolescentes inmunocompetentes, y en adultos inmunodeprimidos*
  - *supresión del herpes genital recurrente en adultos y adolescentes inmunocompetentes, y en adultos inmunodeprimidos*
- *para el tratamiento y la supresión de infecciones oculares recurrentes causadas por el VHS.»*

#### Indicación 3 - Infecciones por el citomegalovirus (CMV)

La prevención de infecciones por el citomegalovirus no ha sido aprobada en algunos Estados miembros.

El citomegalovirus es la principal causa de defectos congénitos de origen vírico, tales como retraso mental y sordera, y puede causar enfermedades graves y mortales en pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en receptores de un trasplante de médula ósea (TMO), receptores de trasplantes de órganos sólidos y pacientes infectados por el VIH.

El TAC realizó dos estudios para determinar la seguridad y la eficacia del VACV en comparación con ACV o placebo para la prevención de la enfermedad y la infección por el CMV en receptores de trasplantes de órganos sólidos.

El primero fue un ensayo fundamental (estudio 123-012) en pacientes sometidos a un trasplante renal y el segundo fue un ensayo más pequeño (estudio 123-031) en adultos que habían recibido un trasplante de corazón.

Los resultados del estudio 123-012 indicaron que el tratamiento preventivo con VACV oral en receptores de trasplantes renales reducía la incidencia o retrasaba la aparición de la enfermedad causada por el CMV tanto en los receptores seropositivos como en los seronegativos. Los resultados del estudio 123-031 pusieron de manifiesto una diferencia significativa en el tiempo transcurrido hasta la aparición de antigenemia asociada al CMV y retrasos similares del rechazo agudo, así como un menor número de infecciones oportunistas u otras infecciones herpéticas a favor del VACV.

El TAC presentó dos estudios para demostrar la seguridad del tratamiento con VACV (estudios 123-016 y 123-039). El perfil de seguridad del tratamiento intravenoso preventivo con ganciclovir y del tratamiento oral con VACV fue equiparable y similar al observado en el grupo placebo. Los

acontecimientos adversos (AA) notificados figuraban en la lista de posibles reacciones adversas y no se identificaron alertas de seguridad nuevas e importantes.

El TAC señaló que el valaciclovir se había mostrado eficaz para prevenir la infección y la enfermedad causadas por el CMV y había influido positivamente en otros resultados, como el rechazo del injerto y las infecciones oportunistas.

El CHMP consideraba que estos resultados indicaban un efecto adicional del VACV, si bien no podía incluirse como una indicación principal del tratamiento, pero sí podía mencionarse en la sección 5.1.

El CHMP pidió también al TAC que confirmara que la relación de beneficio/riesgo de valaciclovir podía considerarse equiparable a la de valganciclovir, un medicamento muy utilizado en la práctica clínica.

El TAC presentó cuatro ensayos clínicos aleatorizados y controlados para demostrar la seguridad y la eficacia del valaciclovir en la prevención de la enfermedad por el CMV en receptores de trasplantes: Lowance, 1999; Egan, 2002; Ljungman, 2002; Winston, 2003.

El estudio de Lowance demostró que el tratamiento preventivo con valaciclovir era una forma segura y eficaz de prevenir la enfermedad por CMV después de un trasplante renal.

Los resultados del estudio de Egan indicaron que valaciclovir en dosis altas retrasaba significativamente la incidencia de antigenemia del CMV y tenía efectos positivos en el tiempo transcurrido hasta la aparición de infecciones, síntomas y enfermedad por el CMV en comparación con aciclovir por vía oral en dosis bajas.

El estudio de Ljungman demostró que el valaciclovir era significativamente más eficaz que el aciclovir oral para reducir la incidencia de infección por el CMV ( $P < 0,0001$ ), y que la seguridad del valaciclovir oral era similar a la del aciclovir oral en dosis altas.

Los autores del estudio de Winston concluyeron que el valaciclovir administrado por vía oral podía ser una alternativa eficaz al ganciclovir por vía intravenosa para la prevención de la enfermedad por el CMV después de un trasplante de médula ósea.

El CHMP, tras analizar los resultados de los estudios anteriores, aceptó el uso de valaciclovir para la prevención de la infección por el CMV. Sin embargo, el uso preventivo de valaciclovir en pacientes sometidos a un trasplante debía limitarse al trasplante de órganos sólidos.

El CHMP aceptó el texto siguiente:

*«Valtrex está indicado para la prevención de la enfermedad y la infección causadas por el CMV tras el trasplante de un órgano sólido en adultos y adolescentes».*

#### **Sección 4.2 Posología y forma de administración**

Se encontraron discrepancias en la sección 4.2 de los RCP aprobados en los Estados miembros. La dosis recomendada en situaciones concretas era más alta en unos Estados miembros que en otros.

##### *Herpes labial*

El TAC logró la aprobación en algunos Estados miembros del uso de valaciclovir en dosis más altas y durante menos tiempo (2 g dos veces al día durante un día) para el tratamiento del herpes labial (práctica clínica recomendada por el Foro Internacional sobre el Tratamiento del Herpes (IHMF) [Gilbert, 2007]).

El CHMP consideraba que el herpes labial no debía constituir una indicación terapéutica específica, pero que en esta sección podía mencionarse la posología recomendada para el herpes labial. Según los informes de los estudios presentados, no se había demostrado ningún beneficio clínico adicional cuando el tratamiento duraba dos días en lugar de uno (Spruance, 2003). Sin embargo, la pauta de valaciclovir durante un día ofrece a los pacientes una alternativa de administración más cómoda que las terapias tópicas disponibles y los tratamientos de mayor duración con aciclovir y valaciclovir.

El CHMP aprobó el texto siguiente: *«Para el herpes labial (calenturas), valaciclovir 2000 mg dos veces al día durante un día es un tratamiento eficaz en adultos y adolescentes. La segunda dosis debe tomarse unas 12 h después de la primera (nunca antes de 6 horas).»*

### *Insuficiencia renal*

A raíz de las alertas de seguridad, algunos Estados miembros han revisado las recomendaciones posológicas para el tratamiento del herpes zóster en los pacientes con insuficiencia renal.

El CHMP propuso la reducción de las dosis en los pacientes con insuficiencia renal, pero el TAC opinaba que las advertencias relativas al uso en ancianos y pacientes con insuficiencia renal, el mantenimiento de una hidratación adecuada y el cumplimiento de las reducciones de la dosis recomendadas en pacientes con insuficiencia renal eran adecuadas y suficientes.

El TAC recordó también que en los estudios fundamentales del valaciclovir para el tratamiento de infecciones por el VHS y el VVZ y para la supresión de episodios recurrentes de VHS se habían aplicado unos criterios de selección que excluían a la mayoría de los pacientes con una insuficiencia renal importante. Los criterios no eran los mismos en todos los estudios, pero excluían a los pacientes con un valor de creatinina sérica por encima del límite superior de la normalidad ( $CrS > LSN$ ), con  $CrS > 1,5 \text{ mg/dl}$  ( $\sim 133 \mu\text{M}$ ) o con un aclaramiento de creatinina inferior a  $35 \text{ ml/min}$ . Por consiguiente, los datos no eran suficientes para realizar un análisis por subgrupos de la eficacia y la seguridad.

El TAC no presentó datos que indicaran que los pacientes con insuficiencia renal tenían una alteración de la relación FC/FD frente a los pacientes con una función renal normal, de forma que necesitarían una mayor exposición al aciclovir para conseguir el mismo efecto del tratamiento.

Por lo tanto, no se podía comparar la eficacia de distintas dosis de valaciclovir en pacientes con grados semejantes de función renal.

El CHMP llegó a la conclusión de que no existían datos que indicaran que los pacientes con insuficiencia renal necesitaran una mayor exposición para conseguir el mismo efecto del tratamiento.

El CHMP recomendó en este caso fijar el valor de corte en  $10 \text{ ml/min}$  (lo que suponía una exposición estimada de 39-63 con un  $CLcr < 10 \text{ ml/min}$  y de 43-77 con un  $CLcr$  de  $10\text{-}30 \text{ ml/min}$ ).

El CHMP aceptó una posología reducida en los pacientes con insuficiencia renal.

El CHMP solicitó al TAC que justificara mejor el ajuste posológico propuesto para los pacientes con insuficiencia renal que recibieran tratamiento durante un día para el herpes labial. La dosis se reduce ya un 50 % cuando el  $CLcr$  es de  $30\text{-}49 \text{ ml/min}$ , mientras que para las infecciones causadas por el virus de la varicela zóster, en las que la dosis normal recomendada es similar a la propuesta para el herpes labial, la dosis se reduce un 33 % con un  $CLcr$  de  $30\text{-}49 \text{ ml/min}$ .

El TAC justificó el ajuste de la dosis para el tratamiento del herpes labial en los pacientes con insuficiencia renal. Se presentaron dos estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de la seguridad y la eficacia para respaldar el uso de valaciclovir en el tratamiento de las calenturas (herpes labial). Los valores estimados del aclaramiento de creatinina fueron similares en todos los grupos de tratamientos y en los dos estudios.

La elección de la dosis para el tratamiento del herpes labial se basó en la administración de valaciclovir en dosis altas durante el período prodrómico, con el objetivo de lograr concentraciones plasmáticas superiores a la  $CI_{99}$  *in vitro*, partiendo de la hipótesis de que el efecto antiviral óptimo se obtendría con una exposición sistémica elevada en la etapa en que la replicación viral predomina temporalmente sobre la respuesta inmunitaria del huésped. En consecuencia, la pauta posológica del valaciclovir para los pacientes con insuficiencia renal se obtuvo básicamente de forma que las *concentraciones máximas de aciclovir* ( $C_{max}$ ) se aproximaran a las conseguidas con la administración de  $2\ 000 \text{ mg}$  dos veces al día durante un día en pacientes con un  $CLcr$  de  $50$  a  $120 \text{ ml/min}$ . Se tuvieron en cuenta además los cálculos del área total bajo la curva de concentración de aciclovir frente al tiempo (AUC).

Las estimaciones de la relación entre la farmacocinética del aciclovir y la función renal se obtuvieron de los sujetos que participaron en los estudios P66-01, P66-02, P66-09 y P66-10 y que recibieron valaciclovir en dosis de  $1\ 000 \text{ mg}$ .

La biodisponibilidad del aciclovir procedente del valaciclovir disminuye algo al aumentar la dosis.

Así pues, además de la farmacocinética alterada del aciclovir en los pacientes con insuficiencia renal, también ha de tenerse en cuenta este factor para determinar los ajustes de la dosis a partir de la  $C_{max}$  y/o el AUC.

Tras analizar los resultados del estudio P66-09, se dio por hecho que las estimaciones de la biodisponibilidad relativa del aciclovir obtenida con distintas dosis de valaciclovir eran independientes de la función renal.

Con la posología propuesta de valaciclovir, el AUC total del aciclovir esperada en los pacientes con una insuficiencia renal grave es mayor que la esperada en los pacientes con insuficiencia renal menos grave. Sin embargo, los principales problemas de seguridad que plantea el aciclovir se refieren sobre todo a los efectos agudos reversibles sobre la función renal debidos a su posible cristalización en los túbulos renales. Aunque es un efecto raro, se cree que está relacionado con unas concentraciones máximas altas y no con el AUC. Además, los resultados del modelo elegidos para las predicciones de Cmax y AUC son conservadores, ya que ofrecen estimaciones más altas en los pacientes con insuficiencia renal grave. Puesto que las concentraciones máximas esperadas en este grupo parecen estar cerca del extremo inferior del intervalo para los sujetos con un CLcr  $\geq 50$  ml/minuto y que sólo se administraría una dosis única, se considera garantizada la idoneidad de los regímenes propuestos. La variabilidad farmacocinética (% CV) en la Cmax y el AUC debería ser similar con distintas dosis y diferentes grados de insuficiencia renal.

El CHMP señaló que las reducciones de la dosis propuestas en los pacientes con insuficiencia renal para el tratamiento del herpes labial son ligeramente diferentes de las propuestas para otras indicaciones, puesto que la dosis ya se reduce a la mitad con un CLcr de 30-49 ml/min, a pesar de ser una dosis relativamente baja. En otras indicaciones en las que la dosis normal se encuentra en el límite inferior del intervalo, no se aplican reducciones de la dosis en caso de insuficiencia renal hasta que el CLcr disminuye por debajo de 30 ml/min, puesto que con estos niveles de exposición, el aumento esperado de la exposición con un CLcr de 30-49 ml/min no se considera un riesgo importante para la seguridad.

El CHMP pidió al TAC que justificara las dosis propuestas para el herpes labial, ya que le preocupaba que la dosis ya reducida con un CLcr de 49 ml/min pudiera dar lugar a una exposición insuficiente. Sin embargo, los datos de los modelos presentados indicaban que la Cmax (supuestamente importante para el tratamiento a corto plazo del herpes labial) y el AUC seguirían siendo suficientes en el grupo con un CLcr de 30-49 ml/min. Hay que tener en cuenta que el modelo se basa en algunas relaciones que no son muy sólidas, por ejemplo, la Cmax como una función del aclaramiento de creatinina. No obstante, puesto que la indicación es relativamente benigna, podría ser conveniente adoptar un planteamiento conservador para reducir el riesgo potencial para la seguridad.

#### *Pacientes inmunodeprimidos*

El TAC explicó que suelen recomendarse dosis más altas de valaciclovir en los pacientes inmunodeprimidos que en los inmunocompetentes para la misma indicación.

A petición del CHMP, el TAC reconsideró el uso de valaciclovir para el tratamiento del zóster en pacientes inmunodeprimidos y revisó las directrices terapéuticas. Las directrices francesas recomiendan la administración de valaciclovir 1 000 mg 3 veces al día y un seguimiento estrecho de los pacientes [Yeni, 2008]. La IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) recomienda valaciclovir 1 000 mg tres veces al día [Dworkin, 2007] y la *European Conference on Infections in Leukemia* recomienda esa misma dosis de valaciclovir durante al menos 7 días [Styczynski, 2009].

El CDC es partidario de administrar tratamiento antiviral inmediato a todos los pacientes inmunodeprimidos con herpes zóster en la semana siguiente a la aparición de la erupción o en cualquier momento antes de que las lesiones estén completamente cubiertas de costra. El tratamiento recomendado para el herpes zóster dermatómico localizado agudo en pacientes infectados por el VIH consiste en valaciclovir por vía oral 1 000 mg tres veces al día durante 7-10 días. Si las lesiones cutáneas son extensas o si se sospecha afectación visceral, debe iniciarse la administración de aciclovir por vía intravenosa y mantenerse hasta que se observe una mejoría clínica evidente [Balfour, 1983]. La sustitución de aciclovir IV por un tratamiento antiviral oral (hasta completar un ciclo de tratamiento de 10-14 días) es una medida razonable cuando ha cesado la formación de lesiones cutáneas nuevas y los signos y síntomas de infección visceral por el VVZ empiezan a remitir [CDC, 2009].

El CHMP aprobó el texto y consideró aceptable la posología de 1 000 mg tres veces al día.

### **Sección 4.3 Contraindicaciones**

Algunos Estados miembros han aprobado una contraindicación adicional durante el embarazo y la lactancia. Algunos Estados miembros han aprobado otra contraindicación si el virus es resistente al aciclovir.

El TAC mantuvo la oportuna advertencia en el texto armonizado del RCP europeo en la sección 4.6 Embarazo y lactancia. El TAC opinaba que el uso de valaciclovir no debía estar contraindicado durante el embarazo.

El CHMP aprobó la propuesta del TAC, pues consideraba que estaba en consonancia con las directrices actualmente aplicables y que reflejaba con exactitud los datos disponibles.

El CHMP aprobó la propuesta del TAC de no incluir la mención a la resistencia viral en la sección 4.3. Hay que diferenciar la resistencia viral de las situaciones en las que el producto no puede administrarse por razones de seguridad y tiene que hacerse una clara distinción entre los riesgos para la seguridad y la eficacia reducida.

El CHMP aprobó asimismo las contraindicaciones relativas a la hipersensibilidad al ACV, al VACV o a las formulaciones de VACV.

### **Sección 4.6 Embarazo**

La cantidad de información varía en cada Estado miembro. Se presenta el mismo tipo de datos, pero el grado de detalle varía considerablemente. Se observan también diferencias en las recomendaciones de uso.

La valoración del beneficio y el riesgo del valaciclovir en indicaciones específicas durante el embarazo o la lactancia corresponde en cada caso al médico responsable del tratamiento de la paciente.

El CHMP aprobó la propuesta del TAC de mencionar, en esta sección, que el valaciclovir sólo debe utilizarse durante el embarazo si los posibles beneficios del tratamiento son mayores que los riesgos potenciales.

A petición del CHMP, el TAC examinó la información disponible desde el cierre del Registro de Embarazos. Además, el TAC evaluó los informes de embarazos y de sus desenlaces, disponibles en la Base de datos internacional de seguridad clínica del TAC. La magnitud de la exposición en esta población es difícil de cuantificar. El análisis de las publicaciones no reveló nuevos problemas de seguridad importantes para los bebés ni para las madres. Una proporción importante de las anomalías congénitas descritas en los artículos correspondían a los efectos adversos fetales conocidos de la infección intrauterina por el CMV.

El CHMP consideró aceptable la nueva propuesta. No obstante, recomendó algunos cambios menores en el texto, como la cuantificación de la experiencia acumulada con valaciclovir y aciclovir durante el embarazo (con el calificativo de limitada o moderada, respectivamente) y la inclusión de las cifras históricas correspondientes, obtenidas del informe final del estudio del Registro de Embarazos, para ilustrar los datos disponibles.

### **Sección 4.8 Reacciones adversas**

El CHMP pidió al TAC que corroborase todas las frecuencias propuestas y que presentase, con datos de apoyo suficientes, un texto modificado para la sección 4.8 que estuviera en línea con la directriz sobre el RCP.

Asimismo, pidió al TAC que considerara los acontecimientos adversos con independencia de su significación estadística

El TAC modificó la sección 4.8 en consecuencia. Para los acontecimientos adversos identificados a partir de notificaciones espontáneas, la frecuencia se indicará como «no conocida», tal como se pedía. Para los acontecimientos adversos identificados en los ensayos clínicos, la categoría de frecuencia se asignó en función de la frecuencia total observada en los ensayos clínicos.

A petición del CHMP, el TAC incluyó en la sección 4.8 una explicación inicial para aclarar el tamaño de la muestra y la exposición en los ensayos clínicos. El tamaño de la muestra de la base de datos de ensayos clínicos se basa en los datos agrupados procedentes de estudios fundamentales de valaciclovir en cuatro indicaciones distintas. Estos estudios se eligieron por ser los más representativos del perfil de seguridad del producto en la población general expuesta al valaciclovir y en ellos participaron unos 5 855 sujetos. Esos 5 855 sujetos pueden dividirse en estos grupos: tratamiento del herpes zóster (n=967); tratamiento del herpes genital (n=1 160 con dosis altas y n=1 203 con dosis bajas); supresión del herpes genital (n=1 009 con dosis altas y n=269 con dosis bajas); tratamiento del herpes labial (n=609 con dosis altas y n=638 con dosis bajas).

A petición del CHMP, el TAC calculó nuevamente las categorías de frecuencia de las reacciones adversas (RA) identificadas a partir de los datos posteriores a la comercialización para tener en cuenta las nuevas directrices sobre RCP.

El TAC aclaró que se había utilizado la base de datos de ensayos clínicos, compuesta por los datos agrupados de los ensayos clínicos realizados en cuatro indicaciones, explicadas antes, para volver a calcular las frecuencias de reacciones adversas identificadas en el período posterior a la comercialización. La selección de los estudios incluidos en dicha base de datos refleja el perfil de seguridad del producto en la población general expuesta al valaciclovir.

El TAC presentó, en una tabla de las respuestas del documento, las frecuencias recalculadas de las reacciones adversas identificadas en la experiencia posterior a la comercialización y los análisis complementarios. En los casos en que se apreciaron incidencias diferentes en los distintos estudios, se optó por el planteamiento más conservador; es decir, las categorías de frecuencia se basaron en la incidencia más alta.

El CHMP pidió al TAC que estimara la frecuencia de resistencia en los sujetos inmunocompetentes e inmunodeprimidos en distintos ensayos clínicos teniendo en cuenta los datos posteriores a la comercialización.

La prevalencia del VHS resistente al aciclovir se ha mantenido baja y estable a pesar del aumento en el uso clínico de antivirales dirigidos contra los virus del herpes en los últimos treinta años. Una combinación única de factores relacionados con el virus, el huésped y el medicamento explica por qué no ha aparecido resistencia en la población general y también por qué es poco probable que el uso de valaciclovir incremente la prevalencia de VHS resistente al aciclovir.

La resistencia del VHS al aciclovir, el metabolito activo del valaciclovir, determinada mediante la técnica de reducción de placas, ha resultado ser inferior al 1 % en los pacientes inmunocompetentes y de aproximadamente el 5 %-6 % en los pacientes inmunodeprimidos. Estos datos indican que la posibilidad de que aparezca resistencia no ha alterado el perfil de beneficio/riesgo ya establecido para el valaciclovir.

La incidencia de resistencia al aciclovir se ha mantenido estable, no ha cambiado en los casi treinta años de uso del aciclovir y no ha mostrado diferencias entre los pacientes tratados y los sujetos no tratados.

El CHMP llegó a la conclusión de que el TAC había presentado datos exhaustivos sobre la frecuencia de resistencia en los sujetos inmunocompetentes e inmunodeprimidos que participaron en los ensayos clínicos.

Se concluye, pues, que la prevalencia de VHS resistente al aciclovir no ha cambiado significativamente en los últimos treinta años. La resistencia del VHS es baja tanto en los pacientes inmunocompetentes (menos del 1 %) como los inmunodeprimidos (~5 %-6 %). Estas observaciones respaldan la seguridad del tratamiento del VHS en los dos grupos, aunque siempre debe contemplarse la posibilidad de que aumente la resistencia.

### **Sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas**

El CHMP se mostró de acuerdo en mencionar en esta sección que el valaciclovir reduce el riesgo de transmisión del herpes genital en adultos inmunocompetentes cuando se administra como tratamiento supresor y se combina con unas prácticas sexuales más seguras.

El éxito de la quimioterapia o el trasplante está comprometido a menudo por una infección durante el período de inmunosupresión posterior al tratamiento o a la intervención quirúrgica, y la reactivación de virus latentes es particularmente frecuente (Bustamante, 1991; Houglund, 2001).

El CHMP advirtió que los estudios presentados para justificar el uso seguro y eficaz del valaciclovir se realizaron sólo en pacientes con VIH y, en la mayoría de los casos, sin reducción importante de linfocitos CD4. No obstante, el valaciclovir se mostró eficaz para el tratamiento del herpes labial (calentura), la mucositis secundaria a quimioterapia o radioterapia, la reactivación del VHS tras remodelación facial y el herpes traumático.

#### **Otras secciones del RCP**

El CHMP pidió al TAC que evaluara todas las demás secciones de los RCP aprobados en los respectivos Estados miembros de la UE y que propusiera los cambios oportunos en el texto cuando existieran divergencias.

El TAC elaboró una propuesta para la armonización de los RCP del valaciclovir teniendo en cuenta todas las presentaciones farmacéuticas y todas las posologías autorizadas actualmente en al menos un Estado miembro europeo, y presentó documentación específica basada en datos actualizados.

El CHMP consideró satisfactorias las respuestas y la justificación presentadas por el TAC.

A petición del TAC, se ha armonizado también el Módulo de calidad.

## **MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, EL ETIQUETADO Y EL PROSPECTO**

Considerando que

- el ámbito del procedimiento de arbitraje era la armonización del resumen de las características del producto, el prospecto y el etiquetado,
- se han evaluado el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto propuestos por los titulares de la autorización de comercialización sobre la base de la documentación presentada y el debate científico mantenido en el seno del Comité,

el CHMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III para Valtrex y nombres asociados (véase Anexo I).

**ANEXO III**

**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO,  
ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Valtrex y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 250 mg comprimidos recubiertos con película

Valtrex y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 500 mg comprimidos recubiertos con película

Valtrex y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 1.000 mg comprimidos recubiertos con película

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 250 mg de valaciclovir como hidrocloreto de valaciclovir.

Cada comprimido contiene 500 mg de valaciclovir como hidrocloreto de valaciclovir.

Cada comprimido contiene 1.000 mg de valaciclovir como hidrocloreto de valaciclovir.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimidos de 250 mg

Comprimidos blancos, biconvexos, alargados con un núcleo de blanco a blanquecino, marcado con "GX CE7" en tinta azul en una cara.

Comprimidos de 500 mg

Comprimidos blancos, biconvexos, alargados con un núcleo de blanco a blanquecino, marcado con "GX CF1" en tinta azul en una cara.

Comprimidos de 1.000 mg

Comprimidos blancos, biconvexos, alargados con un núcleo de blanco a blanquecino, con una línea parcial en ambas caras y marcado con "GX CF2" en tinta azul en una cara.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

#### Infecciones por virus varicela zoster (VVZ) – herpes zoster

Valtrex está indicado para el tratamiento del herpes zoster y zoster oftálmico en adultos inmunocompetentes (ver sección 4.4).

Valtrex está indicado para el tratamiento del herpes zoster en pacientes adultos con inmunosupresión de leve a moderada (ver sección 4.4).

#### Infecciones por virus herpes simple (VHS)

Valtrex está indicado

- para el tratamiento y supresión de las infecciones por el VHS de la piel y membranas mucosas, incluyendo

- tratamiento del primer episodio de herpes genital en adultos y adolescentes inmunocompetentes y en adultos inmunocomprometidos
  - tratamiento de las recurrencias de herpes genital en adultos y adolescentes inmunocompetentes y en adultos inmunocomprometidos
  - supresión del herpes genital recurrente en adultos y adolescentes inmunocompetentes y en adultos inmunocomprometidos
- tratamiento y supresión de infecciones oculares recurrentes por el VHS (ver sección 4.4)

No se han realizado ensayos clínicos en pacientes infectados por VHS inmunocomprometidos por otras causas diferentes a la infección por VIH (ver sección 5.1).

#### Infecciones por citomegalovirus (CMV):

Valtrex está indicado para la profilaxis de la infección por CMV y para enfermedades tras el trasplante de órganos sólidos en adultos y adolescentes (ver sección 4.4).

## **4.2 Posología y forma de administración**

#### Infecciones por virus varicela-zoster (VVZ) – herpes zoster y zoster oftálmico

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 inmunocomprometidos*

La dosis en pacientes inmunocomprometidos 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 inmunocomprometidos, 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 ( $\geq 12$ años)

##### *Adultos inmunocompetentes y adolescentes ( $\geq 12$ años)*

La dosis es de 500 mg de Valtrex 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. Valtrex 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 (calenturas), 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 (ejm. hormigueo, picor o quemazón).

#### *Adultos inmunocomprometidos*

Para el tratamiento de VHS en adultos inmunocomprometidos, 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 ( $\geq 12$ años)

##### *Adultos y adolescentes ( $\geq 12$ años) inmunocompetentes*

La dosis es de 500 mg de Valtrex una vez al día. Algunos pacientes con recurrencias muy frecuentes ( $\geq 10$ /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 inmunocomprometidos*

La dosis es de 500 mg de Valtrex 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 ( $\geq 12$ años)

La dosis de Valtrex 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

##### Niños

La eficacia de Valtrex 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 Valtrex a pacientes con la función renal alterada. Se debe mantener un nivel adecuado de hidratación. La dosis de Valtrex 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 Valtrex 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 Valtrex 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**

<b>Indicación Terapéutica</b>	<b>Aclaramiento de Creatinina (ml/min)</b>	<b>Dosis de Valaciclovir<sup>a</sup></b>
Infecciones por virus varicela-zoster (VVZ)		
<i>Tratamiento de herpes zoster en adultos inmunocompetentes e inmunocomprometidos</i>	≥ 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 inmunocomprometidos	≥ 30 < 30	1.000 mg dos veces al día 1.000 mg una vez al día
<i>Tratamiento de herpes labial (calenturas) en adultos y adolescentes inmunocompetentes (pauta de 1 día alternativo)</i>	≥ 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
<i>Supresión de infecciones por VHS</i>		
- adultos y adolescentes inmunocompetentes	≥ 30 < 30	500 mg una vez al día <sup>b</sup> 250 mg una vez al día
- adultos inmunocomprometidos	≥ 30 < 30	500 mg dos veces al día 500 mg una vez al día
Infecciones por citomegalovirus (CMV)		
<i>Profilaxis de CMV en receptores adultos y adolescentes de trasplantes de órganos sólidos</i>	≥ 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

---

<sup>a</sup> Para pacientes en hemodiálisis intermitente la dosis se debe administrar tras la diálisis los días de diálisis.

<sup>b</sup> Para la supresión de VHS en sujetos inmunocompetentes con una historia de  $\geq 10$  repeticiones/año se pueden obtener mejores resultados con 250 mg dos veces al día.

### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a valaciclovir o aciclovir o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1).

### 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

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 inmunocomprometidos. 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 inmunocomprometidos 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 oftálmicas por VHS

La respuesta clínica se debe vigilar estrechamente en estos pacientes. Se debe tener en cuenta el tratamiento intravenoso cuando sea probable que el tratamiento oral no sea suficiente.

#### 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).

#### **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 la función renal deteriorada 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 co-administrados. No se observan cambios en los picos de concentración o AUCs con la co-administración de valaciclovir y micofenolato de mofetilo en voluntarios 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). Valaciclovir sólo se debe usar durante el embarazo si los beneficios potenciales del tratamiento compensan el riesgo potencial.

##### 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 se debe usar con precaución durante la lactancia y sólo cuando esté indicado clínicamente.

#### 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 espermatozoides, 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 de 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 Valtrex al 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 Valtrex en ensayos clínicos fueron 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 listan a continuación según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas.

Se utiliza la siguiente frecuencia para la clasificación de reacciones adversas:

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	$< 1 / 10.000.$

Se han usado datos de ensayos clínicos para asignar las categorías a las RAs si, en los ensayos, hubo evidencia de asociación con valaciclovir.

Para RAs identificadas en la experiencia post-comercialización, pero no observadas en los ensayos clínicos, se ha utilizado el valor de estimado más moderado (“regla de tres”) para asignar la categoría de frecuencia de RA. Para RAs identificadas como asociadas a valaciclovir en la experiencia post-comercialización y observadas en ensayos clínicos, se ha utilizado el estudio de la incidencia para asignar las categorías de frecuencia. La base de datos de seguridad de los ensayos clínicos se basa en 5.855 sujetos expuestos a valaciclovir en los ensayos clínicos, para múltiples indicaciones (tratamiento de herpes zoster, tratamiento/supresión de herpes genital y tratamiento de calenturas).

#### Datos de ensayos clínicos

##### Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

##### Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas

#### Datos post-comercialización

##### Trastornos de la sangre y sistema linfático

Poco frecuentes: Leucopenia, trombocitopenia  
Leucopenia se notifica principalmente en pacientes inmunocomprometidos.

#### Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Anafilaxis

#### Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso

Frecuentes: Mareos

Poco frecuentes: Confusión, alucinaciones, disminución del nivel de conciencia, temblor, agitación

Raras: Ataxia, disartria, convulsiones, encefalopatía, coma, síntomas psicóticos.

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 Valtrex para la profilaxis de CMV, tuvieron lugar reacciones neurológicas más frecuentemente que con dosis más bajas utilizadas para otras indicaciones.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes : Disnea

#### Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Vómitos, diarrea

Poco frecuentes: Malestar abdominal

#### Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Aumentos reversibles en los test de función hepática (ej. bilirrubina, enzimas hepáticas)

#### Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupciones incluyendo fotosensibilidad, prurito

Poco frecuentes: Urticaria

Raras: Angioedema

#### Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Dolor renal

Raras: 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 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).

#### 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 inmunocomprometidos, particularmente aquellos con enfermedad avanzada por VIH, que reciben altas dosis de valaciclovir (8.000 mg día) durante periodos prolongados en los ensayos clínicos. 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 quinastas 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 inmunocomprometidos, 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).

## **Ensayos clínicos**

### Infección por virus varicela-zoster

Valtrex acelera la resolución del dolor: reduce la duración y la proporción de pacientes con dolor asociado al herpes zoster, incluyendo la neuralgia aguda en pacientes de más de 50 años y también neuralgia post-herpética. Valtrex reduce el riesgo de complicaciones oculares del zoster oftálmico.

El tratamiento intravenoso se considera estándar para el tratamiento del zoster en pacientes inmunocomprometidos; sin embargo hay datos limitados que indican un beneficio clínico con valaciclovir para el tratamiento de infección por VVZ (herpes zoster) en determinados pacientes inmunocomprometidos incluyendo aquellos con cáncer de órganos sólidos, VIH, enfermedades autoinmunes, linfoma, leucemia y trasplantes de células madre.

### Infecciones por virus herpes simple

Valaciclovir se debe administrar para infecciones oculares por VHS de acuerdo a las guías de tratamiento aplicables.

Se realizaron estudios sobre el tratamiento de valaciclovir y supresión del herpes genital en pacientes coinfectados VIH/VHS con una mediana de recuento de CD4 de  $>100$  células/mm<sup>3</sup>. Valaciclovir 500 mg dos veces al día fue superior a 1.000 mg una vez al día para la supresión de recurrencias sintomáticas. Valaciclovir 1.000 mg dos veces al día para el tratamiento de recurrencias fue comparable a valaciclovir oral 200 mg cinco veces al día en la duración del episodio de herpes. Valaciclovir no se ha estudiado en pacientes con deficiencia inmunitaria grave.

La eficacia de valaciclovir para el tratamiento de otras infecciones de la piel por VHS se ha documentado. Valaciclovir ha mostrado eficacia en el tratamiento de herpes labiales (calenturas), mucositis debida a quimioterapia o radioterapia, la reactivación del VHS tras rejuvenecimiento facial y herpes gladiatorum. Basándose en la experiencia histórica de aciclovir, valaciclovir parece ser tan efectivo como aciclovir en el tratamiento de eritema multiforme, eccema herpético y lesión herpética.

Valaciclovir ha demostrado reducir el riesgo de transmisión de herpes genital en adultos inmunocompetentes cuando se toma como tratamiento supresor y se combina con prácticas sexuales seguras. Se realizó un ensayo doble ciego, controlado con placebo en 1.484 parejas de adultos inmunocompetentes heterosexuales, y sólo uno de los miembros de la pareja tenía el VHS-2. Los resultados mostraron reducciones significativas en el riesgo de transmisión: 75% (contagio sintomático del VHS-2), 50% (seroconversión VHS-2) y un 48% (contagio global del VHS-2) de valaciclovir en comparación con placebo. Entre los sujetos que participaron en un sub-estudio de reproducción viral, valaciclovir redujo significativamente la replicación en un 73% en comparación con placebo (ver sección 4.4 para más información en la reducción de la transmisión).

### Infección por citomegalovirus (ver sección 4.4)

La profilaxis de CMV con valaciclovir en pacientes que han recibido un trasplante de órganos sólidos (riñón, corazón) reduce la incidencia de rechazo agudo de injerto, infecciones oportunistas y otras infecciones por herpes virus (VHS, VVZ). No hay estudio comparativo directo versus valganciclovir para definir el manejo óptimo de los pacientes que hayan recibido trasplante de órganos sólidos.

## **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. A continuación se muestran los parámetros farmacocinéticos de aciclovir estimados tras dosis únicas de 250 a 2.000 mg de valaciclovir a sujetos sanos con función renal normal.

Parámetros farmacocinéticos de aciclovir		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1.000 mg (N=15)	2.000 mg (N=8)
C <sub>max</sub>	microgramos/ml	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
T <sub>max</sub>	horas (h)	0,75 (0,75–1,5)	1,0 (0,75–2,5)	2,0 (0,75–3,0)	2,0 (1,5–3,0)
AUC	h.microgramos/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

C<sub>max</sub> = pico de concentración; T<sub>max</sub> = tiempo para alcanzar el pico de concentración; AUC = área bajo la curva de concentración. Los valores de C<sub>max</sub> y AUC denotan media ± desviación estándar. Los valores de T<sub>max</sub> denotan mediana e intervalo.

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 voluntarios 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).

Se estudió la exposición a aciclovir y sus metabolitos CMMG y 8-OH-ACV en plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR) en el estado estacionario tras administrar dosis múltiples de valaciclovir a 6 sujetos con función renal normal (media de aclaramiento de creatinina 111 ml/min, rango 91-144 ml/min) que recibieron 2.000 mg cada 6 horas y 3 sujetos con insuficiencia renal grave (media de aclaramiento de creatinina 26 ml/min, rango 17-31 ml/min) que recibieron 1.500 mg cada 12 horas. En plasma y líquido cefalorraquídeo las concentraciones de aciclovir, CMMG y 8-OH-ACV fueron de media 2, 4 y 5-6 veces mayores, respectivamente, en insuficiencia renal en comparación con la función renal normal.

#### 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<sub>max</sub>) 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**

#### Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina  
Crospovidona  
Povidona  
Estearato de magnesio  
Dióxido de sílice coloidal

#### Recubrimiento

Hipromelosa  
Dióxido de titanio

Macrogol  
Polisorbato 80 (comprimidos de 500 mg y 1.000 mg sólo)  
Tinta de impresión azul FT203, que contiene azul brillante (E133) (sólo los comprimidos de 250 mg y 1.000 mg)  
Cera Carnauba

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

Comprimidos de 250 mg y 1.000 mg

Dos años

Comprimidos de 500 mg

Tres años

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de aluminio/ cloruro de polivinilo.

250 mg comprimidos

Envases de 60 comprimidos

500 mg comprimidos

Envases de 10, 30, 42, 90 ó 112 comprimidos

Pueden no estar comercializados todos los tamaños de envase.

1.000 mg comprimidos

Envases de 21 comprimidos

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[Para completar a nivel nacional]

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

[Para completar a nivel nacional]

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

[Para completar a nivel nacional]

**ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ESTUCHE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Valtrex y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 250 mg comprimidos recubiertos con película  
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]  
Valaciclovir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene hidrocloreuro de valaciclovir equivalente a 250 mg de valaciclovir.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película  
60 comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]  
{Nombre y dirección}  
<{Tel}>  
<{Fax}>  
<{e-mail}>

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[Para completar a nivel nacional]

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

[Para completar a nivel nacional]

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

[Para completar a nivel nacional]

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

[Para completar a nivel nacional]

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Valtrex y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 250 mg comprimidos recubiertos con película  
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]  
Valaciclovir

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM AAAA}

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **ESTUCHE**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Valtrex y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 500 mg comprimidos recubiertos con película  
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]  
Valaciclovir

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene hidrocloreuro de valaciclovir equivalente a 500 mg de valaciclovir

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película  
10 comprimidos  
30 comprimidos  
42 comprimidos  
90 comprimidos  
112 comprimidos

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM AAAA}

#### **9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[Para completar a nivel nacional]

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

[Para completar a nivel nacional]

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

[Para completar a nivel nacional]

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

[Para completar a nivel nacional]

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Valtrex y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 500 mg comprimidos recubiertos con película  
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]  
Valaciclovir

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM AAAA}

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ESTUCHE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Valtrex y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 1.000 mg comprimidos recubiertos con película  
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]  
Valaciclovir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene hidrocloreuro de valaciclovir equivalente a 1.000 mg de valaciclovir

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película  
21 comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de usar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[Para completar a nivel nacional]

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

[Para completar a nivel nacional]

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

[Para completar a nivel nacional]

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

[Para completar a nivel nacional]

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Valtrex y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 1.000 mg comprimidos recubiertos con película  
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]  
Valaciclovir

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM AAAA}

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

## **PROSPECTO**

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

**Valtrex y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo 1) 250 mg comprimidos recubiertos con película**

**Valtrex y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo 1) 500 mg comprimidos recubiertos con película**

**Valtrex y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo 1) 1.000 mg comprimidos recubiertos con película**

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

Valaciclovir

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Valtrex y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Valtrex
3. Cómo tomar Valtrex
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar Valtrex
6. Información adicional

### **1. Qué es Valtrex y para qué se utiliza**

Valtrex pertenece a un grupo de medicamentos denominados antivirales. Actúa acabando o deteniendo el crecimiento de los virus llamados herpes simple (VHS), varicela zoster (VVZ) y citomegalovirus (CMV).

Valtrex se puede utilizar para:

- tratar herpes zoster (en adultos).
- tratar infecciones por VHS de la piel y herpes genital (en adultos y adolescentes mayores de 12 años). También se usa para prevenir que estas infecciones reaparezcan.
- tratar calenturas (en adultos y adolescentes mayores de 12 años).
- prevenir la infección por CMV después de trasplantes de órganos (en adultos y adolescentes mayores de 12 años).
- tratar y prevenir infecciones por VHS de los ojos.

### **2. Antes de tomar Valtrex**

#### **No tome Valtrex**

- si es alérgico (hipersensible) a valaciclovir o aciclovir o a cualquiera de los demás componentes (mencionados en el apartado 6).
- ➔ No tome Valtrex si el punto anterior le afecta. Si no está seguro, hable con su médico o farmacéutico antes de tomar Valtrex.

### **Tenga especial cuidado con Valtrex**

**Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Valtrex si:**

- **tiene problemas de riñón**
- **tiene problemas de hígado**
- **tiene más de 65 años de edad**
- **su sistema inmunológico está debilitado**

**Si no está seguro de si alguno de los anteriores puntos le afecta, consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar Valtrex.**

### **Prevención del contagio del herpes genital a otros**

**Si está tomando Valtrex para tratar o prevenir el herpes genital, o ha tenido herpes genital en el pasado, debe practicar sexo seguro, incluyendo el uso de preservativos. Esto es importante para evitar que contagie la infección a otros. No debe tener relaciones sexuales si tiene úlceras genitales o ampollas.**

### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, o ha utilizado recientemente otros medicamentos incluso medicamentos, los adquiridos sin receta médica o los medicamentos a base de plantas medicinales.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquier medicamento que afecte a los riñones. Entre éstos se incluyen: aminoglucósidos, compuestos organoplatinos, medios de contraste yodados, metotrexato, pentamidina, foscarnet, ciclosporina, tacrolimus, cimetidina y probenecid.

Siempre informe a su médico o farmacéutico acerca de otros medicamentos que esté tomando si está tomando Valtrex para el tratamiento de herpes zoster o después de un trasplante de órganos.

### **Embarazo y lactancia**

Normalmente, Valtrex no está recomendado para su uso durante el embarazo. Si está embarazada, piensa que puede estarlo o está planificando quedarse embarazada, no tome Valtrex sin consultar con su médico. Su médico sopesará el beneficio para usted frente al riesgo para el bebé si toma Valtrex mientras esté embarazada o en periodo de lactancia.

### **Conducción y uso de máquinas**

Valtrex puede producir efectos adversos que afecten a su capacidad para conducir.

→ No conduzca o maneje máquinas a no ser que esté seguro de que no le afecta.

## **3. Cómo tomar Valtrex**

Siempre tome Valtrex exactamente como su médico le ha indicado. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis que debe tomar dependerá de para qué le ha recetado su médico Valtrex. Su médico le indicará la dosificación adecuada.

### **Tratamiento de herpes zoster**

- La dosis habitual es de 1.000 mg (un comprimido de 1.000 mg o dos comprimidos de 500 mg) tres veces al día.
- Debe tomar Valtrex durante siete días.

### **Tratamiento de calenturas**

- La dosis habitual es de 2.000 mg (dos comprimidos de 1.000 mg o cuatro comprimidos de 500 mg) dos veces al día.
- La segunda dosis se debe tomar 12 h después de la primera dosis (no antes de 6 horas).
- Debe tomar Valtrex sólo durante un día (dos dosis).

#### Tratamiento de infecciones por VHS de la piel y herpes genital

- La dosis habitual es de 500 mg (un comprimido de 500 mg o dos comprimidos de 250 mg) dos veces al día.
- Para la primera infección debe tomar Valtrex durante cinco días o hasta diez días si su médico se lo indica. Para infecciones recurrentes la duración del tratamiento normalmente es de 3-5 días.

#### Prevención de infecciones recurrentes por VHS una vez que las ha tenido

- La dosis habitual es un comprimido de 500 mg una vez al día.
- Algunas personas con recurrencias frecuentes pueden beneficiarse al tomar un comprimido de 250 mg dos veces al día.
- Debe tomar Valtrex hasta que su médico le diga que cese el tratamiento.

#### Para evitar la infección con CMV (*citomegalovirus*)

- La dosis habitual es de 2.000 mg (dos comprimidos de 1.000 mg o cuatro comprimidos de 500 mg) cuatro veces al día.
- Debe espaciar las dosis 6 horas.
- Normalmente empezará a tomar Valtrex tan pronto como sea posible tras la cirugía.
- Debe tomar Valtrex durante unos 90 días tras la cirugía, hasta que su médico le diga que cese el tratamiento.

#### Su médico puede ajustar la dosis de Valtrex si:

- tiene más de 65 años de edad
- tiene el sistema inmunológico debilitado
- si tiene problemas de riñón.

➔ Hable con su médico antes de tomar Valtrex si alguno de los puntos anteriores le afectan.

#### **Toma de este medicamento**

- Tome este medicamento por vía oral.
- Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua.
- Tome Valtrex a la misma hora cada día.
- Tome Valtrex conforme a las instrucciones de su médico o farmacéutico.

#### **Personas mayores de 65 años de edad o con problemas de riñón**

**Es muy importante que mientras tome Valtrex beba agua de forma regular** durante el día. Esto le ayudará a reducir los efectos adversos que pueden afectar al riñón o al sistema nervioso. Su médico le controlará para detectar los signos de esto. Los efectos adversos del sistema nervioso pueden incluir sentirse confundido o agitado, o sentirse anormalmente con sueño o adormilado.

#### **Si toma más Valtrex del que debiera**

Valtrex normalmente no es dañino, a no ser que tome demasiado durante varios días. Si toma demasiados comprimidos puede tener náuseas, vómitos o sentirse confundido, agitado o anormalmente adormilado. Hable con su médico o farmacéutico si toma demasiado Valtrex. Lleve el envase consigo.

#### **Si olvida tomar Valtrex**

- Si olvida tomar Valtrex, tómelo tan pronto como se acuerde. Sin embargo, si le queda poco tiempo para la siguiente dosis, omita la dosis olvidada.
- No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Valtrex puede producir efectos adversos en algunas personas. Los siguientes efectos adversos pueden tener lugar con este medicamento:

##### Síntomas a los que debe estar atento

- reacciones alérgicas graves (*anafilaxis*). Éstas son raras en personas que toman Valtrex. Rápido desarrollo de síntomas incluyendo:
    - erupción cutánea con rubor, picor
    - hinchazón de los labios, cara, cuello y garganta, que causa dificultad para respirar (*angiodema*)
    - descenso de la presión sanguínea que da lugar a un colapso.
- ➔ Si tiene una reacción alérgica, deje de tomar Valtrex y vaya al médico inmediatamente.

**Muy frecuentes** (afectan a más de 1 de cada 10 personas):

- dolor de cabeza

**Frecuentes** (afectan hasta 1 de cada 10 personas):

- náuseas
- mareos
- vómitos
- diarrea
- reacción de la piel tras la exposición solar (*fotosensibilidad*)
- erupción

**Poco frecuentes** (afectan hasta 1 de cada 100 personas):

- sentirse confuso
- ver u oír cosas que no existen (*alucinaciones*)
- sentirse muy somnoliento
- temblores
- sentirse agitado

Estos efectos adversos del sistema nervioso normalmente tienen lugar en pacientes con problemas de riñón, ancianos o en pacientes trasplantados que toman dosis elevadas de 8 gramos o más de Valtrex al día. Normalmente mejoran cuando se interrumpe Valtrex o se reduce la dosis.

Otros efectos adversos poco frecuentes:

- dificultad para respirar (*disnea*)
- dolor de estómago
- erupción, a veces con picor, habones (*urticaria*)
- dolor en la parte baja de la espalda (*dolor renal*)

Pueden aparecer efectos adversos poco frecuentes en sus análisis de sangre:

- reducción en el número de glóbulos blancos (*leucopenia*)
- reducción en el número de *plaquetas* que son células que ayudan a que la sangre se coagule (*trombocitopenia*)
- aumento en las sustancias producidas por el hígado.

**Raros** (afectan hasta 1 de cada 1.000 personas):

- inestabilidad al andar y falta de coordinación (*ataxia*)

- habla lenta y arrastrada (*disartria*)
- ataques (*convulsiones*)
- función cerebral alterada (*encefalopatía*)
- inconsciencia (*coma*)
- pensamientos confusos o trastornados

Estos efectos adversos del sistema nervioso normalmente tienen lugar en personas con problemas de riñón, ancianos o en pacientes trasplantados que toman dosis elevadas de 8 gramos o más de Valtrex al día. Normalmente mejoran cuando se interrumpe la toma de Valtrex o se reduce la dosis.

Otros efectos adversos raros:

- problemas de riñón que hacen que orine poco o no orine

## 5. **Cómo conservar Valtrex**

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilice Valtrex después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad (CAD) es el último día del mes que se indica.
- Conservar a temperatura inferior a 30°C.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. **Información adicional**

### **Composición de Valtrex**

- El principio activo es valaciclovir. Cada comprimido contiene 250 mg, 500 mg ó 1.000 mg de valaciclovir (como hidrocloreuro de valaciclovir).  
Los demás componentes son:

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina  
Crospovidona  
Povidona  
Estearato de magnesio  
Dióxido de silicio coloidal

Recubrimiento

Hidroxipropilmetilcelulosa  
Dióxido de titanio  
Macrogol  
Polisorbato 80 (comprimidos de 500 mg y 1.000 mg)  
Tinta de impresión azul FT203, que contiene azul brillante (E-133) (sólo comprimidos de 250 mg y 1.000 mg)  
Cera carnauba.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Los comprimidos de Valtrex se presentan en blísters de aluminio/cloruro de polivinilo.

Los comprimidos de Valtrex 250 mg se presentan en envases de 60 comprimidos recubiertos con película. Son blancos y están marcados con “GX CE7” en un lado.

Los comprimidos de Valtrex 500 mg se presentan en envases de 10, 30, 42, 90 ó 112 comprimidos recubiertos con película. Son blancos y están marcados con “GX CF1” en un lado.

Los comprimidos de Valtrex 1.000 mg se presentan en envases de 21 comprimidos recubiertos con película. Son blancos y están marcados con “GX CF2” en un lado.

**Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

**Este medicamento está autorizado en los Estados Miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:**

Austria, Bulgaria, Chipre, República Checa, Estonia, Finlandia, Alemania, Grecia, Islandia, Irlanda, Letonia, Lituania, Malta, Noruega, Portugal, Rumanía, Eslovaquia, Eslovenia, España, Suecia, Reino Unido: Valtrex

Francia, Bélgica, Dinamarca, Italia, Luxemburgo, Holanda: Zelitrex

**Este prospecto ha sido aprobado en {MM/AAAA}.**

[Para completar a nivel nacional]