

# Viramixal® Valaciclovir 500 mg

## Comprimidos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

### Fórmula:

Cada comprimido contiene:	
Valaciclovir Clorhidrato .....	556,21 mg
(Equivalente a 500 mg de base)	
Lactosa .....	111,79 mg
Celulosa Microcristalina .....	95,00 mg
PVP K30 .....	20,00 mg
Estearato de Magnesio .....	7,00 mg
Almidón Glicolato Sódico .....	10,00 mg

### Acción Terapéutica:

Antivirótico indicado en el tratamiento de las infecciones por el virus del Herpes.

### Acción Farmacológica:

El Valaciclovir es el ester L-Valínico del Aciclovir.

En el hombre, el Valaciclovir es rápidamente convertido en Aciclovir y L-Valina, probablemente por la acción enzimática de hidrolasas. Una vez fosforilado, el trifosfato activo del Aciclovir inhibe la replicación del ADN del virus herpético.

### Farmacocinética:

**Absorción y biodisponibilidad:** La biodisponibilidad absoluta del Aciclovir tras de la administración de Valaciclovir es de 54% ± 9,1%, determinada luego de una dosis oral de 1 g de Valaciclovir y 350 mg por vía intravenosa de Aciclovir en 12 voluntarios sanos. La biodisponibilidad del Aciclovir luego de la administración de Valaciclovir no se ve alterada por la presencia de alimentos.

Hubo una falta de proporcionalidad entre la concentración máxima de Aciclovir (C<sub>max</sub>) y el área debajo de la curva (AUC) para Aciclovir después de la administración de dosis únicas de 100 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg y 1 g de Valaciclovir en 8 voluntarios sanos: los datos de C<sub>max</sub> (± SD) fueron 0.83 (± 0.14), 2.15 (± 0.50), 3.28 (± 0.83), 4.17 (± 1.14) y 5.65 (± 2.37) ug/ml, respectivamente, y los datos de AUC (± SD) fueron 2.28 (± 0.4), 5.76 (± 0.60), 11.59 (± 1.79), 14.11 (± 3.54) y 19.52 (± 6.04) h-ug/ml, respectivamente.

Hubo también una falta de proporcionalidad entre la concentración máxima de Aciclovir (C<sub>max</sub>) y el área debajo de la curva (AUC) después de la administración de 250 mg, 500 mg y 1 g de Valaciclovir administrados 4 veces por día durante 11 días en grupos paralelos de 8 voluntarios sanos: los datos de C<sub>max</sub> (± SD) fueron 2.11 (± 0.33), 3.69 (± 0.87) y 4.96 (± 0.64) ug/ml, respectivamente, y los datos de AUC (± SD) fueron 5.66 (± 1.09), 9.88 (± 2.01) y 15.70 (± 2.27) h-ug/ml, respectivamente. No se observó acumulación de Aciclovir después de la administración de Valaciclovir a los regímenes de dosis recomendados en voluntarios sanos con función renal normal.

**Distribución:** El rango de unión de Valaciclovir a proteínas plasmáticas humanas es de 13.5% a 17.9%.

**Metabolismo:** Después de la administración oral, el Clorhidrato de Valaciclovir es rápidamente absorbido en el tracto gastrointestinal. El Valaciclovir es rápida y casi completamente convertido en Aciclovir y L-Valina por primer paso intestinal o metabolismo hepático. Una pequeña parte del Aciclovir es convertido en metabolitos inactivos por las enzimas aldehído oxidasa y alcohol-aldehído deshidrogenasa.

Ni el metabolismo del Valaciclovir ni el del Aciclovir están asociados a enzimas microsomales hepáticas.

Las concentraciones plasmáticas de Valaciclovir sin biotransformarse son bajas y transitorias, y generalmente se vuelve indetectable tras 3 horas de la administración oral.

Los picos de las concentraciones plasmáticas de Valaciclovir son generalmente menores de 0.5 mg/ml a todas las dosis. Después de la administración de una dosis única de 1 g de Valaciclovir, el promedio de las concentraciones plasmáticas de Valaciclovir observado fueron de 0.5, 0.4 y 0.8 ug/ml, en pacientes con disfunción hepática, insuficiencia renal, y en voluntarios sanos que recibieron concomitantemente cimetidina y probenecid, respectivamente.

**Eliminación:** La disposición farmacocinética del Aciclovir liberado por el Valaciclovir es consecuente con los resultados obtenidos en experiencias previas llevadas a cabo con Aciclovir administrado por vía oral e intravenosa.

### Presentaciones:

Envases conteniendo 10 y 42 comprimidos, y envases conteniendo 500 y 1000 comprimidos para uso hospitalario exclusivo.

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 25 °C**

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

### Sobredosificación:

Se han reportado algunos eventos en pacientes con deficiencia renal aguda o crónica, en los que no hubo reducción en la dosificación. Los efectos adversos reportados fueron los siguientes: comportamiento agresivo, confusión, vértigo, hormigueo, alucinaciones, hipertensión, manía y taquicardia. Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes que presenten cualquiera de estos síntomas.

La precipitación de Aciclovir en los túbulos renales puede ocurrir cuando la solubilidad (2.5 mg/ml) es excedida en el fluido intratubular. En el caso de falla renal aguda y anuria, el paciente puede requerir hemodiálisis hasta que la función renal sea restituida. (Ver Posología y forma de administración).

Ante la eventualidad de una sobredosificación y/o intoxicación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

(01) 4962-6666/2247

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas:

(01) 4654-6648/658-7777/658-3002.int. 1101,1102 y 1103.

### Posología y Forma de Administración:

VIRAMIXAL® puede ser administrado sin tener en cuenta los alimentos.

**Herpes zoster:** La dosificación recomendada de VIRAMIXAL® para el tratamiento de Herpes zoster, es de 1 g por vía oral 3 veces por día, durante 7 días. La terapia debería ser iniciada ante la aparición de los primeros síntomas y signos de Herpes zoster, y es más efectiva si se comienza dentro de las 48 horas de aparecido el rash característico del Herpes zoster. No hay información disponible acerca de la eficacia del tratamiento si el mismo es comenzado más de 72 horas después de aparecido el rash característico del Herpes zoster.

**Herpes genital - episodio inicial:** La dosificación recomendada de VIRAMIXAL® para el tratamiento de herpes genital inicial es de 1 g 2 veces al día, durante 10 días.

No hay información disponible acerca de la eficacia del tratamiento si el mismo es comenzado más de 72 horas después de la aparición de los primeros síntomas y signos. La terapia resultó más efectiva cuando fue comenzada dentro de las 48 horas después de la aparición de los primeros síntomas y signos.

**Herpes genital - episodios recurrentes:** La dosificación recomendada de VIRAMIXAL® para el tratamiento de herpes genital recurrente es de 500 mg 2 veces al día, durante 5 días. Los pacientes deben ser aconsejados para iniciar la terapia ante la aparición de los primeros síntomas y signos de un episodio. No hay información disponible acerca de la eficacia del tratamiento si el mismo es comenzado más de 24 horas después de la aparición de los primeros síntomas y signos.

**Pacientes con deterioro renal crónico o agudo:** En pacientes con función renal reducida, se recomienda una disminución de la dosis (Ver tabla 2).

**Hemodiálisis:** Durante la hemodiálisis, la vida media del Aciclovir tras la administración de Valaciclovir, es de aproximadamente 4 horas. Alrededor de un tercio del Aciclovir total presente en el cuerpo es removido por diálisis durante una sesión de 4 horas. Los pacientes que requieran hemodiálisis deberían recibir la dosis recomendada de VIRAMIXAL® una vez finalizada la sesión de hemodiálisis.

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

**Tabla 2:** Dosificación para pacientes con deterioro renal.

Clearance de Creatinina (ml/min)	Dosificación para Herpes zoster	Dosificación para Herpes Genital	
		Tratamiento inicial	Episodios recurrentes
≥ 50	1g cada 8 horas	1 g cada 12 horas	500 mg cada 12 horas
30–49	1 g cada 12 horas	1 g cada 12 horas	500 mg cada 12 horas
10–29	1 g cada 24 horas	1 g cada 24 horas	500 mg cada 24 horas
< 10	500 mg cada 24 horas	500 mg cada 24 horas	500 mg cada 24 horas

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 47871

Directora Técnica: M. Gabriela Palma, Farmacéutica.

© 2008

0171-2



Laboratorios **PANALAB S.A. ARGENTINA**  
Famatina 3415 (C14371OK) Ciudad Autónoma  
de Buenos Aires 0800-222-2666

Tras la administración oral de una dosis única de 1 g de Valaciclovir marcado a 4 sujetos sanos, después de 96 horas fue recuperado 45.6% y 47.12% de la droga marcada en orina y heces, respectivamente.

El clearance renal del Aciclovir tras la administración de una dosis única de Valaciclovir a 12 voluntarios sanos fue de aproximadamente 255 ± 86 ml/min., lo que representa 41.9% del clearance plasmático total aparente del Aciclovir.

La vida media de eliminación plasmática de Aciclovir promedia 2.5 - 3 horas, en todos los estudios llevados a cabo con Valaciclovir en voluntarios con función renal normal.

**Enfermedad renal en estadio terminal (ERET):** En un estudio llevado a cabo en voluntarios con ERET, el promedio de la vida media de Aciclovir fue de aproximadamente 14 horas. Durante la hemodiálisis, la vida media de Aciclovir fue de aproximadamente 4 horas. Alrededor de un tercio del Aciclovir total presente en el cuerpo es removido por diálisis durante una sesión de 4 horas. El clearance plasmático aparente de Aciclovir en pacientes dializados es de 86.3 ± 21.3 ml/min/1.73m<sup>2</sup> , comparado con 679.16 ± 162.76 ml/min/1.73m<sup>2</sup> , observado en voluntarios sanos.

Se recomienda una disminución de la dosis en pacientes con deficiencia renal (Ver Posología y forma de administración).

**Pacientes geriátricos:** Después de la administración de una dosis única de 1 g de Valaciclovir en voluntarios geriátricos sanos (n=9, promedio de la edad ± SD = 74.0 ± 5.4 años), la vida media de Aciclovir fue de 3.11 ± 0.51 horas, comparada con 2.91 ± 0.63 horas, observadas en voluntarios sanos (n=33, promedio de la edad ± SD = 41.2 ± 10.1 años).

Puede ser necesario modificar la dosificación en pacientes geriátricos con función renal reducida (Ver Posología y forma de administración).

**Pacientes pediátricos:** La farmacocinética de Valaciclovir no ha sido estudiada en pacientes pediátricos.

**Insuficiencia hepática:** Tras la administración de Valaciclovir a pacientes con insuficiencia hepática de moderada a severa, se observó una disminución en el valor, pero no en el grado, de conversión de Valaciclovir a Aciclovir; la vida media de Aciclovir no fue afectada. No se recomienda modificar la dosificación en pacientes con cirrosis.

**Pacientes con HIV:** En 9 pacientes con HIV avanzado (recuento de células CD4 < 150 cel/mm<sup>3</sup>) que recibieron Valaciclovir a dosis de 1 g 4 veces por día durante 30 días, la farmacocinética de Valaciclovir y Aciclovir no fueron diferentes que en pacientes voluntarios sanos. (Ver Precauciones).

**Interacciones con otras drogas:** La administración de cimetidina y probenecid , juntas o por separado, disminuyen el valor, pero no en grado de conversión de Valaciclovir a Aciclovir. El Cmax de Aciclovir aumentó un 8.4% ± 27.8%, 22.5% ± 25.3%, y 29.6% ± 27.5% por la administración de cimetidina, probenecid, y un tratamiento combinado (cimetidina y probenecid administrados concomitantemente), respectivamente. El AUC de Aciclovir (0 a 24) aumentó un 31.9% ± 22.9%, 49.0% ± 27.9%, y 77.9% ± 38.6% por la administración de cimetidina, probenecid, y un tratamiento combinado (cimetidina y probenecid administrados concomitantemente), respectivamente. El clearance renal de Aciclovir disminuyó aproximadamente un 23.5% ± 9.6%, 33.0% ± 10.4%, y 46% ± 11.2% por la administración de cimetidina, probenecid, y un tratamiento combinado (cimetidina y probenecid administrados concomitantemente), respectivamente, resultando de ello una concentración plasmática de Aciclovir más alta. Los diuréticos tiazídicos no afectaron la farmacocinética de Aciclovir después de la administración de Valaciclovir en población geriátrica.

**Ensayos clínicos:**

**Infecciones por Herpes zoster:** Se llevaron a cabo dos estudios randomizados de doble ciego en pacientes inmunocompetentes con herpes zoster localizado. Se comparó Valaciclovir con placebo en pacientes menores de 50 años, y con Aciclovir en pacientes mayores de 50 años de edad. Todos los pacientes fueron tratados dentro de las 72 horas de la aparición del rash herpético característico. En los pacientes menores de 50 años de edad, el tiempo medio de la cesación de formación de nuevas lesiones fue de 2 días en aquellos pacientes tratados con Valaciclovir, comparado con 3 días cuando fueron tratados con placebo. En los pacientes mayores de 50 años, el tiempo medio de la cesación de formación de nuevas lesiones fue de 3 días en aquellos pacientes tratados tanto con Aciclovir como con Valaciclovir. En pacientes menores de 50 años, no se encontró diferencia con respecto a la duración del dolor después de la curación del rash (neuralgia post-herpética), entre los individuos que recibieron Valaciclovir y aquellos que recibieron placebo. En pacientes mayores de 50 años de edad, entre el 83% que reportó dolor después de la curación del rash (neuralgia post-herpética), la duración media del dolor (95% de intervalo de confianza) en días fue: 40 (30-51), 43 (36-55), y 59 (41-77) para el 7º día de Valaciclovir, el 14º día de Valaciclovir, y el 7º día de Aciclovir, respectivamente.

**Herpes genital inicial:** En dos estudios randomizados de doble ciego en pacientes adultos inmunocompetentes con un primer episodio de herpes genital que presentaron síntomas y signos dentro de las 72 horas recibieron por 10 días 1 g de Valaciclovir (n=323) o 200 mg de Aciclovir 5 veces por día (n=320). Para ambos grupos en tratamiento, el tiempo medio para la curación fue de 9 días, el tiempo medio para la cesación de dolor fue de 5 días, y el tiempo medio para la cesación de vertimiento viral fue de 3 días.

**Herpes genital recurrente:** Se llevaron a cabo dos estudios randomizados de doble ciego en pacientes adultos inmunocompetentes con herpes genital recurrente. Los pacientes iniciaron la terapia dentro de las 24 horas de aparición de los primeros signos de episodio de herpes genital recurrente.

En uno de los estudios, los pacientes recibieron aleatoriamente un tratamiento de 5 días con 500 mg de Valaciclovir (n=360) o placebo (n=259). El tiempo medio de curación de las lesiones fue de 4 días en el grupo que recibió Valaciclovir, contra 6 días del grupo tratado con placebo; el tiempo medio para la cesación de vertimiento viral en aquellos pacientes con al menos un cultivo positivo (que abarca al 42% de la población total en estudio) fue de 2 días en el grupo que recibió Valaciclovir, contra 4 días del grupo tratado con placebo; el tiempo medio para la cesación de dolor fue de 3 días en el grupo que recibió Valaciclovir, contra 4 días del grupo tratado con placebo. Los resultados sustentando eficacia fueron replicados en un segundo ensayo.

**Indicaciones:**

VIRAMIXAL<sup>®</sup> está indicado en el tratamiento de la infección por herpes zoster en pacientes adultos inmunocompetentes.

VIRAMIXAL<sup>®</sup> está indicado en el tratamiento del episodio inicial y los episodios recurrentes de herpes genital en pacientes adultos inmunocompetentes.

**Contraindicaciones:**

VIRAMIXAL<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad o intolerancia al Valaciclovir o a cualquiera de los componenetes de la formulación.

**Advertencias:**

***En un estudio clínico con Valaciclovir a dosis de 8 mg diarios, llevado a cabo en pacientes que padecían HIV avanzado, o que fueron sometidos a trasplante alogénico de médula ósea, o que recibieron un trasplante de riñón, ocurrieron casos de Púrpura Trombótica Trombocitopénica / Síndrome Urémico Hemolítico, que en algunos casos llevaron a la muerte.***

**Precauciones:**

No ha sido establecida la eficacia de Valaciclovir para el tratamiento de Herpes zoster diseminado, o supresión de Herpes genital recurrente, o el uso en pacientes inmunocomprometidos.

Se recomienda un ajuste de la dosificación en aquellos pacientes con insuficiencia renal (Ver Posología y forma de administración). Debe tenerse precaución cuando se administra VIRAMIXAL<sup>®</sup> a pacientes que reciben agentes nefrotóxicos, ya que puede aumentar el riesgo de disfunción renal y/o el riesgo de síntomas reversibles del sistema nervioso central, como los reportados en aquellos pacientes tratados con Aciclovir intravenoso.

**Información para el paciente:**

**Herpes zoster:** No hay información disponible acerca de los resultados del tratamiento cuando éste es iniciado más de 72 horas después de la aparición del rash herpético característico. Se debe advertir a los pacientes acerca de la importancia de iniciar el tratamiento lo antes posible después de diagnosticado el herpes.

**Herpes genital:** Debe informarse a los pacientes que VIRAMIXAL<sup>®</sup> no es una cura para el herpes genital. No hay información disponible que evalúe si el Valaciclovir previene la transmisión de la infección a otras personas.

No hay información disponible acerca del tratamiento iniciado más de 72 horas después de la aparición de los primero síntomas y signos de un primer episodio de herpes genital, o más de 24 horas después de la aparición de los primero síntomas y signos de un episodio recurrente.

**Interacciones con otras drogas:** Se observó un aumento aditivo en el AUC de Aciclovir cuando VIRAMIXAL<sup>®</sup> fue administrado a voluntarios sanos que recibían Cimetidina, Probenecid, o una combinación de ambas drogas (Ver Farmacología/Farmacocinética).

**Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad:** La presente información se refiere al AUC de Aciclovir en el estado estacionario, observada en humanos tratados con 1 g de Valaciclovir administrado por vía oral 3 veces al día para el tratamiento de Herpes zoster. La concentración plasmática en estudios llevados a cabo en animales están expresadas como múltiplos de la exposición humana a Aciclovir (Ver Farmacología/Farmacocinética).

Valaciclovir fue no carcinogénico en bioensayos de carcinogenicidad durante el curso de la vida, a dosis únicas de 120 mg/Kg/día para ratones, y de 100 mg/Kg/día para ratas. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de tumores entre el grupo tratado y el de control. Las concentraciones plasmáticas de Aciclovir fueron equivalentes a los niveles humanos en los bioensayos en ratones, y de 1.4 a 2.3 veces los niveles humanos en ratas.

El Valaciclovir fue testeado en 5 ensayos de genotoxicidad. El test de Ames fue negativo en ausencia o presencia de activación metabólica. También fue negativo en un estudio de citogenicidad in vitro, con linfocitos humanos, y en un estudio de citogenicidad en ratas, a dosis de 300 mg/Kg administrados oralmente (8-9 veces los niveles plasmáticos en humanos).

En el ensayo de linfoma de ratón, Valaciclovir resultó negativo en ausencia de activación metabólica. En presencia de activación metabólica (76% a 88% de conversión de Aciclovir), el Valaciclovir resultó débilmente mutagénico.

Un ensayo de micronucleos de ratón fue negativo a una dosis de 250 mg/Kg, pero debilmente positivo a una dosis de 500 mg/Kg (26 a 51 veces los niveles de concentración plasmática de Aciclovir en humanos).

El Valaciclovir no deterioró la fertilidad o reproducción en ratas a dosis de 200 mg/Kg/día (6 veces los niveles plasmáticos humanos).

**Embarazo - Efectos teratogénicos:** Categoría B para embarazo. El Valaciclovir no fue teratogénico en ratas ni en conejos a dosis de 400 mg/Kg (lo que resulta en exposiciones de 10 y 7 veces los niveles plasmáticos humanos, respectivamente), durante el período de mayor organogénesis. No se llevaron a cabo estudios adecuados y bien controlados de Aciclovir y Valaciclovir en mujeres embarazadas. VIRAMIXAL<sup>®</sup> debe ser usado durante el embarazo solo si el potencial beneficio para la madre justifica el potencial riesgo para el feto.

**Lactancia:** No hay experiencia al respecto con Valaciclovir. Sin embargo, se han documentado concentraciones de Aciclovir correspondiente a 0.6-4.1 veces los niveles plasmáticos, en la leche de 2 mujeres en período de lactancia, tras la administración oral de Aciclovir. Potencialmente, estas concentraciones podrían exponer al niño a una dosis de Aciclovir de aproximadamente 0.3 mg/kg/día. VIRAMIXAL<sup>®</sup> debe ser usado con precaución en mujeres en período de lactancia, solamente si es necesario.

**Uso en niños:** No se han establecido la eficacia y seguridad del uso de VIRAMIXAL<sup>®</sup> en pacientes pediátricos.

**Uso en ancianos:** Del número total de pacientes incluidos en los estudios de Valaciclovir, 810 eran de 65 años de edad o mayores, y 339 eran de 75 años o mas. Un total de 34 voluntarios de 65 años de edad o mayores completaron los ensayos farmacocinéticos de Valaciclovir. La farmacocinética del Aciclovir tras la administración de dosis únicas y múltiples de Valaciclovir por vía oral, en voluntarios geriátricos, varió de acuerdo con la función renal. Se recomienda una reducción de la dosificación en pacientes geriátricos, de acuerdo del estado renal subyacente de cada paciente. (Ver Farmacología y Posología y forma de administración).

**Reacciones Adversas:**

***En un estudio clínico con Valaciclovir a dosis de 8 mg diarios, llevado a cabo en pacientes que padecían HIV avanzado, o que fueron sometidos a trasplante alogénico de médula ósea, o que recibieron un trasplante de riñón, ocurrieron casos de Púrpura Trombótica Trombocitopénica / Síndrome Urémico Hemolítico, que en algunos casos llevaron a la muerte.***

Los efectos adversos reportados por más del 2% de un grupo en tratamiento para un estudio clínico con Valaciclovir, se mencionan en la Tabla 1.

**General:** Edema facial.

**Nervioso:** Confusión, alucinaciones (auditivas y visuales).

**Hematológica:** Trombocitopenia.

**Piel:** Eritema multiforme, rash, urticaria.

**Tabla 1:** Incidencia (%) de efectos adversos en poblaciones en estudio del tratamiento de Herpes zoster y Herpes genital.

	Herpes zoster			Herpes genital			
Efecto Adverso	Valaciclovir 1g t.i.d. (n=967)	Aciclovir 800 mg 5 x día (n=376)	Placebo (n=967)	Valaciclovir 1g b.i.d. (m1.19%)	Valaciclovir 500 mg b.i.d. (n=359)	Aciclovir 200 mg 5 x día (n=822)	Placebo (n=439)
Naúsea	15	19	8	6	6	7	8
Dolor de cabeza	14	13	12	16	16	12	14
Vómitos	6	8	3	1	1	2	<1
Diarrea	5	7	6	4	4	3	6
Constipación	4	5	3	<1	<1	1	1
Astenia	4	5	4	2	2	2	4
Vértigo	3	6	2	3	3	2	3
Dolor abdominal	3	3	2	2	2	2	3
Anorexia	2	3	2	<1	<1	<1	<1