

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
VIPROVIR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (VALACICLOVIR)

---

~~Folleto de información al Profesional~~

VIPROVIR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg  
Valaciclovir

❖ Composición del producto

~~Cada comprimido recubierto contiene: Valaciclovir 500 mg comprimidos recubiertos.~~

Cada comprimido contiene

Valaciclovir (como clorhidrato) ~~hidrocloruro (hidratado) equivalente a~~ 500 mg de ~~Valaciclovir.~~

*Excipientes c.s.:* Celulosa microcristalina ~~PH101~~, Crospovidona, Hipromelosa, Estearato de magnesio, Dioxido de titanio, Macrogol ~~Poli-etilen-glicol~~ 400, FD&C azul #2, Polisorbato 80, ~~Agua purificada.~~

❖ Clasificación terapéutica

Código ATC: J05AB11; ~~Antiviral~~ Antivirales de acción directa.

❖ Forma farmacéutica.

Comprimidos recubiertos ~~de liberación convencional~~

❖ Indicaciones

Infecciones por virus de varicela zoster (VZV)-herpes zoster

Viprovir está indicado para el tratamiento de herpes zoster (herpes) y el zoster oftálmico en adultos inmunocompetentes

~~Viprovir está indicado para el tratamiento de herpes zoster en pacientes adultos con inmunosupresión leve o moderada. Infecciones por virus herpes simple (VHS)~~

Viprovir está indicado: Para el tratamiento y supresión de infecciones de la piel y mucosas por virus herpes simple incluyendo:

- Tratamiento del primer episodio de herpes genital en pacientes inmunocompetentes
- Recurrencias de herpes genital en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos
- Supresión de herpes genital recurrente en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos

~~Tratamiento y supresión de infecciones oculares recurrentes con virus herpes simple~~

~~No se han realizado estudios clínicos en pacientes infectados con virus herpes simple inmunocomprometidos por causas diferentes a una infección por VIH.~~

~~Infecciones por citomegalovirus (CMV): Viprovir está indicado en la profilaxis de infecciones por citomegalovirus y enfermedades después de trasplante de órganos sólidos en adultos y adolescentes.~~

**- Indicado para el tratamiento de herpes zoster agudo localizado en adultos inmunocompetentes.**

**- Indicado para el tratamiento de episodios iniciales y recurrentes de Herpes Genital en adultos inmunocompetentes.**

**- Indicado para la supresión crónica de episodios recurrentes de herpes genital en individuos inmunocompetentes.**

**- Para disminuir el riesgo de transmisión de herpes genital a pareja heterosexual susceptible, en combinación con prácticas sexuales más seguras.**

**- Indicado para la profilaxis de infección y enfermedad por citomegalovirus (CMV) tras trasplante de órgano.**

**- Indicado para tratar herpes labial.**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VIPROVIR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (VALACICLOVIR)**

---

❖ Farmacología Clínica

- *Mecanismo de acción*

Mecanismo de acción

El Valaciclovir es un análogo de nucleósido inhibidor de la ADN polimerasa. Clorhidrato de Valaciclovir se convierte rápidamente en el aciclovir, que ha demostrado actividad antiviral contra el VHS tipo 1 (HSV-1) y 2 (HSV-2) y VZV, tanto en cultivos celulares y en vivo.

La actividad inhibitoria de aciclovir es altamente selectivo, debido a su afinidad por la enzima timidina quinasa (TK), codificada por HSV y VZV. Esta enzima viral convierte aciclovir en aciclovir monofosfato, un análogo de nucleótido. El monofosfato se convierte en difosfato por celular guanilato quinasa y en trifosfato por una serie de enzimas celulares. En ensayos bioquímicos, aciclovir trifosfato inhibe la replicación del virus de ADN viral. Esto se logra en 3 formas diferentes: 1) la inhibición competitiva de la ADN polimerasa viral, 2) la incorporación y la terminación de la creciente de la cadena de ADN viral, y 3) la inactivación de la ADN polimerasa viral. La mayor actividad antiviral aciclovir contra el VHS en comparación con el VVZ es debido a su más eficiente de la fosforilación de la carga viral de los conocimientos tradicionales.

Actividades Antivirales: La relación cuantitativa entre la cultura de célula de la susceptibilidad del virus del herpes a los antivirales y la respuesta clínica a la terapia no ha sido establecida en los seres humanos, y el virus de la sensibilidad de la prueba no se ha normalizado. Pruebas de sensibilidad de los resultados, expresados como la concentración de fármaco necesaria para inhibir en un 50% el crecimiento del virus en cultivo celular ( $CE_{50}$ ), varían mucho dependiendo de un número de factores. Uso de la placa de reducción de los ensayos, la  $CE_{50}$  los valores contra el herpes simple virus aislados rango de 0.09 a 60  $\mu$ M (0.02 a 13.5 mcg/mL) para HSV-1 y de 0,04 a 44  $\mu$ M (0,01 a 9.9 mcg/mL) para el VHS-2. La  $CE_{50}$  los valores de aciclovir contra la mayoría de cepas de laboratorio y clínico de los aislamientos de VZV gama de 0.53 a 48  $\mu$ M (0,12 a 10.8 mcg/mL). El aciclovir también muestra actividad contra el Oka cepa de la vacuna de VZV con una media de  $CE_{50}$  de 6  $\mu$ M (1.35 mcg/mL).

Resistencia

La resistencia de HSV y VZV al aciclovir puede ser el resultado de cambios cualitativos y cuantitativos en la carga viral de los conocimientos tradicionales y/o de la DNA polimerasa. Aislamientos clínicos de VZV con susceptibilidad reducida a aciclovir han sido recuperados de pacientes con SIDA. En estos casos, LOS mutantes deficientes de VZV se han recuperado.

La resistencia de HSV y VZV al aciclovir se produce por los mismos mecanismos. Mientras que la mayoría de las aciclovir mutantes resistentes aisladas, pues, lejos de pacientes inmunocomprometidos se han encontrado para ser TK-mutantes deficientes, otros

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VIPROVIR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (VALACICLOVIR)**

---

mutantes que implican el viral de los conocimientos tradicionales gen (parcial de los conocimientos tradicionales y los conocimientos tradicionales alterados) y la polimerasa de ADN también se han aislado. TK-mutantes negativos puede causar una enfermedad grave en pacientes inmunocomprometidos. La posibilidad de resistencia viral a **Valaciclovir** ~~Viprovir~~ (y por lo tanto, al aciclovir) debe ser considerada en pacientes que presentan mala respuesta clínica durante la terapia

- *Farmacodinamia*

Poblaciones especiales.

**Insuficiencia renal**

La eliminación de aciclovir está correlacionada con la función renal, y la exposición a aciclovir aumentará con el aumento del deterioro de la función renal. En pacientes con una enfermedad renal terminal, la semivida de eliminación media de aciclovir después de la administración de **Valaciclovir** ~~Viprovir~~ es aproximadamente de 14 horas, comparada con aproximadamente 3 horas para función renal normal

~~La exposición a aciclovir y a sus metabolitos CMMG y 8-OH-ACV en plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR) se evaluó en la administración en el estado de equilibrio después de la administración de dosis múltiples de Viprovir en 6 individuos con función renal normal (aclaramiento de creatinina medio de 111 mL/min, rango de 91-144 mL/min) que recibieron 2000 mg cada 6 horas y 3 individuos con insuficiencia renal grave (CLr medio 26 mL/min, rango de 17-31 mL/min) que recibieron 1500 mg cada 12 horas. Tanto en plasma como en LCR, las concentraciones de aciclovir, CMMG y 8-OH-ACV estuvieron en una media de 2, 4 y 5-6 veces mayor, respectivamente, en insuficiencia renal en comparación con la función renal normal.~~

**Insuficiencia hepática**

Los datos farmacocinéticos indican que la insuficiencia hepática disminuye el porcentaje de conversión de Valaciclovir a aciclovir pero no la duración de la conversión. La semivida de aciclovir no está afectada.

**Mujeres embarazadas**

Un estudio de la farmacocinética de Valaciclovir y aciclovir durante fases tardías del embarazo indica que el embarazo no afecta la farmacocinética de **Valaciclovir** ~~Viprovir~~.

**Transferencia a la leche materna**

Después de la administración oral de una dosis de 500 mg de **Valaciclovir** ~~Viprovir~~, las concentraciones pico de aciclovir (C<sub>max</sub>) en la leche materna oscilaron de 0,5 a 2,3 veces las concentraciones maternas de aciclovir sérico. La concentración media de aciclovir en

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VIPROVIR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (VALACICLOVIR)**

---

leche materna fue de 2,24 microgramos/ml (9,95 micromoles/L). Con una dosis materna de **Valaciclovir Viprovir** de 500 mg dos veces al día, este nivel podría exponer al lactante a una dosis diaria oral de aciclovir de aproximadamente 0,61 mg/kg/día. La semivida de eliminación de aciclovir de la leche materna fue similar a la del plasma. No se detectó **Valaciclovir Viprovir** sin modificar en el suero de la madre, leche materna ni en la orina del niño.

- *Farmacocinética*

*Absorción*

**Valaciclovir Viprovir** es un profármaco de aciclovir. La biodisponibilidad de aciclovir procedente de **Valaciclovir Viprovir** es de alrededor de 3,3 a 5,5 veces mayor que la observada clásicamente para aciclovir oral. Después de la administración oral, **Valaciclovir Viprovir** se absorbe bien y rápidamente y se convierte en aciclovir y valina prácticamente en su totalidad. Esta conversión está mediada probablemente por una enzima aislada del hígado humano llamada **Valaciclovir Viprovir** hidrolasa. La biodisponibilidad de aciclovir a partir de 1000 mg de **Valaciclovir Viprovir** es de 54%, y no se reduce con la comida. La farmacocinética de **Valaciclovir Viprovir** no es proporcional a la dosis. El porcentaje y la duración de la absorción disminuyen con el aumento de dosis, resultando en un aumento en la Cmax menor de lo proporcional por encima del rango de dosis terapéutico y una biodisponibilidad reducida a dosis superiores a 500 mg.

Las concentraciones pico de **Valaciclovir Viprovir** inalterado en plasma son sólo alrededor de un 4% de los niveles pico de aciclovir, se producen a un tiempo medio de 30 a 100 minutos post-dosis, y están en o por debajo del límite de cuantificación 3 horas después de la dosis. Los perfiles farmacocinéticos de **Valaciclovir Viprovir** y aciclovir son similares después de dosis únicas y repetidas. Las infecciones por herpes zoster, herpes simple y VIH no alteran de forma significativa la farmacocinética de **Valaciclovir Viprovir** y aciclovir después de la administración oral de Viprovir comparado con adultos sanos. En receptores de trasplante a los que se administró **Valaciclovir Viprovir** 2000 mg 4 veces al día, las concentraciones pico de aciclovir son parecidas o mayores que aquellas en voluntarios sanos que están recibiendo la misma dosis. Las AUCs diarias estimadas son apreciablemente mayores.

*Distribución*

La unión de **Valaciclovir Viprovir** a las proteínas plasmáticas es muy baja (15%). La penetración en LCR (**Líquido Cefalorraquídeo**), determinada por el ratio LCR/AUC plasmática, es independiente de la función renal y fue alrededor de 25% para aciclovir y el metabolito 8-OH-ACV, y alrededor del 2,5% para el metabolito CMMG.

*Metabolismo o Biotransformación*

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### VIPROVIR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (VALACICLOVIR)

---

Después de la administración oral, **Valaciclovir** ~~Viprovir~~ se convierte en aciclovir y L-valina por el primer paso intestinal y/o metabolismo hepático. Aciclovir se convierte a una pequeña cantidad de los metabolitos 9 (carboximetoxi) metilguanina (CMMG) mediante la alcohol y aldehído deshidrogenasa y a 8-hidroxiaciclovir (8-OH-ACV) mediante la aldehído oxidasa. Aproximadamente el 88% de la concentración total combinada en plasma es atribuible a aciclovir, 11% a CMMG y 1% a 8-OH-ACV. Ni **Valaciclovir** ~~Viprovir~~ ni aciclovir se metabolizan por enzimas del citocromo P450.

#### Eliminación

**Valaciclovir** ~~Viprovir~~ se elimina en orina principalmente como aciclovir (más del 80% de la dosis recuperada) y el metabolito del aciclovir CMMG (alrededor de 14% de la dosis recuperada). El metabolito 8-OH-ACV se detecta sólo en pequeñas cantidades en orina (<2% de la dosis recuperada). Menos del 1% de la dosis administrada de Viprovir se recupera en orina como medicamento inalterado. En pacientes con función renal normal la semivida de eliminación plasmática después tanto de dosis únicas como múltiples con Viprovir es aproximadamente de 3 horas.

#### ❖ Posología

#### Tratamiento de ~~Infecciones con virus de varicela-zoster (VVZ)~~ herpes zoster

##### La dosis es 1.000 mg de Valaciclovir que se toma tres veces al día por siete días.

Se debe aconsejar a los pacientes que empiecen el tratamiento tan pronto como sea posible después de ser diagnosticados con herpes zoster. No hay datos sobre tratamientos empezados más tarde de 72 horas después del comienzo de la erupción por zoster.

#### Tratamiento de infecciones por herpes simple genital

##### La dosis es 500 mg de Valaciclovir que se toma dos veces al día.

Para episodios recurrentes, el tratamiento debe ser durante cinco días. Para episodios iniciales, que pueden ser más severos, puede que el tratamiento tenga que prolongarse a 10 días. La dosificación debe iniciarse tan pronto sea posible. Para episodios recurrentes de herpes simple, lo ideal es que esto se haga en el periodo prodrómico o tan pronto como aparezcan los primeros signos o síntomas.

Adultos inmunocompetentes La dosis en pacientes inmunocompetentes es de 1000 mg tres veces al día durante siete días (una dosis diaria total de 3000 mg). Esta dosis debe reducirse según el aclaramiento de creatinina (ver Alteración de la función renal más abajo). Adultos inmunocomprometidos La dosis en adultos inmunocomprometidos es de 1000 mg tres veces al día durante al menos siete días (una dosis diaria total de 3000 mg) y durante dos días después de que se forme costra en las lesiones. Esta dosis debe reducirse según el aclaramiento de creatinina (ver Alteración de la función renal más abajo). En pacientes inmunocomprometidos, se sugiere un tratamiento antiviral en pacientes que se presenten dentro de la primera semana de formación de vesículas o en cualquier momento antes de que se forme costra en toda la lesión. Tratamiento de infecciones por virus herpes simple (VHS) en adultos y adolescentes (≥12 años). Adultos inmunocompetentes y adolescentes (≥12 años) La dosis es de 500 mg de Viprovir dos veces al día (una dosis diaria total de 1000 mg). Esta dosis deberá reducirse según el aclaramiento de creatinina (Ver Alteración de la función renal más abajo). Para episodios recurrentes, el tratamiento debe durar de tres a cinco días. Para episodios iniciales, que pueden ser más graves, el tratamiento puede tener que extenderse a diez días. El tratamiento debe empezar lo antes posible. Para episodios recurrentes de herpes simple, esto debe ser idealmente durante el periodo prodrómico o inmediatamente después de la aparición de los primeros signos o síntomas. Viprovir puede prevenir el desarrollo de lesiones cuando se toma con los primeros signos y síntomas de una recurrencia de virus de herpes simple.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VIPROVIR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (VALACICLOVIR)**

---

**Prevención (supresión) de recaídas de infecciones por herpes simple genital**  
**En pacientes inmunocompetentes, tomar 500 mg de Valaciclovir una vez al día.**

**Algunos pacientes con recurrencias muy frecuentes (por ejemplo, de 10 ó más al año) pueden beneficiarse más cuando la dosis diaria de 500 mg se tome en forma dividida (250 mg dos veces al día).**

**Reducción de transmisión de herpes genital**  
**En adultos heterosexuales inmunocompetentes con 9 ó menos recaídas por año, la pareja infectada debe tomar 500 mg de Valaciclovir una vez al día.**

**No hay datos sobre la reducción de la transmisión en otras poblaciones de pacientes.**

**Profilaxis contra la infección y enfermedad por citomegalovirus (CMV):**

**Dosificación en adultos y adolescentes (a partir de /os 12 años de edad):**

**La dosificación de Valaciclovir es de 2 g cuatro veces al día y después del trasplante debe iniciarse tan pronto como sea posible. Esta dosis debe reducirse de conformidad con la depuración de creatinina.**

**La duración del tratamiento será normalmente de 90 días, aunque posiblemente necesite prolongarse en pacientes de alto riesgo.**

**Herpes labial:**

**Dos gramos dos veces al día, durante un día, constituyen un tratamiento eficaz.**

**La segunda dosis debe tomarse alrededor de 12 horas tras la primera dosis.**  
**Cuando se sigue este régimen de dosificación, el tratamiento no debe exceder un día, ya que se ha demostrado que esto no suministra beneficios clínicos adicionales. La terapia debe iniciarse desde los primeros síntomas de brote del herpes labial (p. ej., hormigueo, picazón o sensación quemante).**

Herpes labial -Para el herpes labial (herpes febril), Viprovir 2000 mg dos veces al día durante un día es un tratamiento efectivo en adultos y adolescentes. La segunda dosis debe tomarse unas 12 horas (no antes de 6 horas) después de la primera dosis. Esta dosis debe reducirse según el aclaramiento de creatinina (ver Alteración de la función renal más abajo). Cuando se use este régimen de dosis, el tratamiento no debe exceder un día, ya que esto ha demostrado no proporcionar beneficio clínico adicional. El tratamiento deberá iniciarse al primer síntoma de herpes febril (por ejemplo hormigueo, picor o ardor). Adultos inmunocomprometidos -Para el tratamiento de virus herpes simple en pacientes inmunocomprometidos, la dosis es de 1000 mg dos veces al día durante al menos 5 días, tras la evaluación de la gravedad de la condición clínica y el estado inmunológico del paciente. Esta dosis debe reducirse según el aclaramiento de creatinina (ver Alteración de la función renal más abajo). Para obtener el máximo beneficio clínico, el tratamiento debe empezarse en 48 horas. Se recomienda una vigilancia estricta de la evolución de las lesiones. Supresión de las reapariciones de infecciones de virus por herpes simple (VHS) en adultos y adolescentes ( $\geq 12$  años). Adultos inmunocompetentes y adolescentes ( $\geq 12$  años). La dosis son 500 mg de Viprovir tomados una vez al día. Algunos pacientes con reapariciones muy frecuentes ( $\geq 10$ /año en ausencia de tratamiento) pueden obtener beneficio adicional de la dosis diaria de 500 mg tomada como una dosis dividida (250 mg dos veces al día). Esta dosis debe reducirse según el aclaramiento de creatinina (ver Alteración de la función renal más abajo). El tratamiento debe ser reevaluado después de 6 a 12 Meses de tratamiento. Adultos inmunocomprometidos La dosis es de 500 mg de Viprovir dos veces al día. Esta dosis debe reducirse según el aclaramiento de creatinina (ver Alteración de la función renal más abajo). El tratamiento debe ser re-evaluado después de 6 a 12 meses de tratamiento. La dosis de Viprovir es de 2000 mg cuatro veces al día, que debe empezarse lo antes posible tras el trasplante. Esta dosis debe reducirse según el aclaramiento de creatinina (ver Alteración de la función renal más abajo). La duración del tratamiento generalmente será de 90 días, pero puede necesitar ampliarse en pacientes de alto riesgo.

**Poblaciones especiales**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### VIPROVIR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (VALACICLOVIR)

---

#### Niños

La eficacia de **Valaciclovir** ~~Viprovir~~ 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 hepática

Los estudios a dosis única de 1.000 mg de **Valaciclovir** ~~Viprovir~~ 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 **Advertencias y Precauciones**.

#### Insuficiencia renal

Se aconseja tener precaución al administrar Viprovir a pacientes con la función renal alterada. Se debe mantener un nivel adecuado de hidratación. La dosis de Viprovir 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 Viprovir 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 Viprovir debe ajustarse de acuerdo con esto.

Indicaciones terapéuticas	Clearence de creatinina (ml/min)	Dosis Viprovir <sub>a</sub>
Infecciones por Virus Varicela Zoster (VVZ)		
Tratamiento de herpes zoster en adultos inmunocompetentes o inmunocomprometidos	<b>≥50 mínimo</b>	1000 mg tres veces al día
	30 a 49	1000 mg dos veces al día
	10 a 29	1000 mg una vez al día
	<b>Menos de 10</b>	500 mg una vez al día
Infecciones por Virus Herpes Simple (VHS)		
Tratamiento de infecciones de VHS		
Adultos y adolescentesq inmunocompetentes	<b>≥30 mínimo</b>	500 mg dos veces al día
	<b>≤ Menos de 30</b>	500 mg una vez al día

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VIPROVIR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (VALACICLOVIR)**

Adultos inmunocomprometidos	$\geq 30$	1000 mg dos veces al día
	$< 30$	1000 mg una vez al día
Tratamiento de herpes Labial (herpes febril) en adultos y adolescentes inmunocompetentes ( <del>régimen alternativo 1 día</del> )	$\geq 50$ <b>mínimo</b>	2000 mg dos veces al día
	30 a 49	1000 mg dos veces al día
	10 a 29	500 mg dos veces al día
	$\leq$ <b>Menos de 10</b>	500 mg una <b>vez al día</b> <del>dosis única</del>
Supresión de infecciones de VHS		
Adultos y adolescentes inmunocompetentes	$\geq 30$ <b>mínimo</b>	500 mg una vez al día <sup>b</sup>
	$\leq$ <b>Menos de 30</b>	250 mg una vez al día
Adultos inmunocomprometidos	$\geq 30$ <b>mínimo</b>	500 mg dos veces al día
	$\leq$ <b>Menos de 30</b>	500 mg una vez al día
Infecciones por citomegalovirus (CMV)		
Profilaxis de CMV en receptores de trasplantes de órganos sólidos en adultos y adolescentes	$= 75$ <b>mínimo</b>	2000 mg cuatro veces al día
	50 a <b>menos</b> $\leq 75$	1500 mg cuatro veces al día
	<b>25 a menos de 50</b>	<b>1500 mg tres veces al día</b>
	<b>10 a menos de 25</b>	<b>1500 mg dos veces al día</b>
	<b>A menos de 10 o en diálisis</b>	<b>1500 mg una vez al día</b>

a Para pacientes con hemodiálisis intermitente, la dosis debe darse después de la diálisis los días de diálisis.

b Para la supresión de VHS en individuos inmunocompetentes con un historial  $\geq 10$  reapariciones/año, se pueden obtener resultados mejores con dosis de 250 mg dos veces al día.

❖ ~~Administración~~

~~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 Viprovir en pacientes con insuficiencia renal. 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.~~

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



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VIPROVIR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (VALACICLOVIR)**

---

No hay datos disponibles sobre el uso de dosis más altas de **Valaciclovir** ~~Viprovir~~ (4.000 mg o más al día) en pacientes con enfermedad hepática. No se han llevado a cabo estudios específicos con **Valaciclovir** ~~Viprovir~~ en pacientes trasplantados de hígado, y por tanto se debe tener precaución cuando se administran dosis más altas de 4.000 mg de Viprovir 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** ~~Viprovir~~, 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** ~~Viprovir~~ 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** ~~Viprovir~~ 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** ~~Viprovir~~ requeridas para la profilaxis de CMV puede dar lugar a una mayor frecuencia de reacciones adversas, incluyendo trastornos en el SNC,

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### VIPROVIR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (VALACICLOVIR)

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.

**Interacciones medicamentosas**

#### ❖ Reacciones Adversas

Las reacciones adversas (RAMs) más comúnmente notificadas en al menos una indicación por los pacientes tratados con **Valaciclovir** ~~Viprovir en ensayos clínicos~~ fueron cefalea y náuseas. Las RAMs 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:

Frecuencia	Rango
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 Viprovir.~~

Para RAMs 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 RAM. Para RAMs identificadas como asociadas a **Valaciclovir** ~~Viprovir~~ 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 Viprovir en los ensayos clínicos, para múltiples indicaciones (tratamiento de herpes zoster, tratamiento/supresión de herpes genital y tratamiento de calenturas).~~

Trastorno	Reacción adversa	Frecuencia
Sistema nervioso central	Cefalea	Muy frecuente
Gastrointestinal	Náuseas, <del>Vómitos, diarrea</del>	Frecuentes
	Malestar abdominal, <b>vómitos, diarrea</b>	Poco frecuentes

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VIPROVIR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (VALACICLOVIR)**

De la sangre y sistema linfático	Leucopenia, trombocitopenia,	<b>Muy raro</b> <del>Poco frecuente</del>
Leucopenia principalmente en pacientes inmunocomprometidos		
Sistema inmunológico	Anafilaxis	<b>Muy raro</b> <del>Raras</del>
Psiquiátricos y del sistema nervioso	<del>Mareos</del>	<del>Frecuentes</del>
	<b>Mareos</b> , Confusión, alucinaciones, disminución del nivel de conciencia, <del>temblores, agitación</del>	<b>Raros</b> <del>Poco frecuentes</del>
	<b>Agitación, temblores</b> , Ataxia, disartria, convulsiones, encefalopatía, coma, síntomas psicóticos, delirio	<b>Muy raros</b> <del>Raras</del>
Los trastornos neurológicos, algunas veces graves, pueden estar ligados a encefalopatía. Estos eventos son generalmente reversibles y normalmente aparecen en pacientes con insuficiencia renal o con otros factores predisponentes. En pacientes a los que se les haya realizado un trasplante de un órgano y reciban altas dosis de Viprovir para la profilaxis de CMV, tuvieron lugar reacciones neurológicas más frecuentemente que con dosis más bajas utilizadas para otras indicaciones		
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Poco frecuentes
Hepatobiliares	Aumentos reversibles en los test de función hepática (ej. bilirrubina, enzimas hepáticas)	<b>Muy raros</b> <del>Poco frecuentes</del>
De la piel y tejido subcutáneo	Erupciones incluyendo fotosensibilidad, <del>prurito</del>	<b>Poco</b> Frecuentes
	<b>Prurito</b> <del>Urticaria</del>	<b>Raras</b> <del>Poco frecuentes</del>
	Angioedema, <b>urticaria</b>	<b>Muy</b> Raras
Renales y urinarios	<b>Deterioro renal</b> <del>Dolor renal, hematuria (a menudo asociada a otros trastornos renales)</del>	<b>Raras</b> <del>Poco frecuentes</del>
	Insuficiencia renal, <del>fallo renal</del> agudo <b>ae, dolor renal</b> . (especialmente en pacientes de edad avanzada o en pacientes con insuficiencia renal que reciben dosis más altas de las recomendadas)	<b>Muy</b> Raras
El dolor renal puede estar asociado a <b>insuficiencia</b> <del>fallo</del> renal.		
<b>Otros: Ha habido informes de insuficiencia renal, anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia (combinadas algunas veces) en pacientes adultos severamente inmunocomprometidos, particularmente en aquellos con</b>		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
VIPROVIR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (VALACICLOVIR)

---

**enfermedad avanzada por VIH, que reciben dosis elevadas (8 g al día) de Valaciclovir durante períodos prolongados en estudios clínicos. Estos hallazgos se han observado en pacientes no tratados con valaciclovir y que tienen los mismos trastornos subyacentes o concurrentes.**

❖ Advertencias y Precauciones

**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 Viprovir en pacientes con insuficiencia renal. 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.**

**Uso de dosis más altas de Viprovir 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 Viprovir a estos pacientes. No se han realizado estudios específicos para Valaciclovir en trasplante de hígado; sin embargo, una profilaxis con altas dosis de aciclovir ha mostrado que reduce la infección y la enfermedad por CMV.**

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

PTT/SUH, en algunos casos con resultado de muerte, se ha producido en pacientes con enfermedad por VIH avanzada y también en el trasplante alogénico de médula ósea y de los receptores de trasplante renal que participan en ensayos clínicos de **Valaciclovir** Viprovir en dosis de 8 gramos por día. El tratamiento con **Valaciclovir** Viprovir debe

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VIPROVIR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (VALACICLOVIR)**

---

interrumpirse inmediatamente si los signos clínicos, los síntomas y las alteraciones de laboratorio consistentes con PTT/SUH se producen.

#### Insuficiencia Renal Aguda

Los casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en:

*En los pacientes de edad avanzada, con o sin disminución de la función renal.* Debe tenerse precaución cuando se administre **Valaciclovir** ~~Viprovir~~ a los pacientes geriátricos, se recomienda reducción de la dosis para aquellos pacientes con función renal disminuida.

*Los pacientes con enfermedad renal que recibieron mayor dosis que la recomendada de VIPROVIR para su nivel de función renal.* La reducción de dosis es la recomendada para la administración de VIPROVIR para los pacientes con insuficiencia renal.

*Los pacientes que reciben otros medicamentos nefrotóxicos.* Debe tenerse precaución cuando se administre VIPROVIR en los pacientes que reciben medicamentos potencialmente nefrotóxicos.

*Los pacientes sin la hidratación adecuada.* La precipitación de aciclovir en los túbulos renales pueden ocurrir cuando la solubilidad (2.5 mg/mL) se supera en la intratubular de líquido. La hidratación adecuada debe ser mantenida en todos los pacientes.

*En el caso de la insuficiencia renal aguda y anuria.* El paciente puede beneficiarse de hemodiálisis hasta que la función renal se restaura.

#### Efectos Al Sistema Nervioso Central

Reacciones adversas, incluyendo agitación, alucinaciones, confusión, delirio, convulsiones y encefalopatía, han sido reportados en pacientes de edad avanzada con o sin reducción de la función renal y en pacientes con enfermedad renal que recibieron *mayor* dosis que la recomendada de VIPROVIR para su función renal. VIPROVIR debe ser discontinuado si se producen reacciones adversas del sistema nervioso central.

#### ❖ Embarazo, Fertilidad y Lactancia

##### Embarazo

Hay escasos datos sobre el uso de **Valaciclovir** ~~Viprovir~~ 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** ~~Viprovir~~ o a aciclovir oral o intravenoso (el metabolito activo de Viprovir); 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**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VIPROVIR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (VALACICLOVIR)**

---

~~Viprovir~~ (ver sección 5.3). Viprovir sólo se debe usar durante el embarazo si los beneficios potenciales del tratamiento compensan el riesgo potencial.

#### Lactancia

Aciclovir, el principal metabolito de **Valaciclovir** ~~Viprovir~~, se excreta en la leche materna. Sin embargo, a dosis terapéuticas de Viprovir 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). Viprovir se debe usar con precaución durante la lactancia y sólo cuando esté indicado clínicamente.

#### Fertilidad

**Valaciclovir** ~~Viprovir~~ 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** ~~Viprovir~~, 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.

#### ❖ Contraindicaciones

Hipersensibilidad a **Valaciclovir** ~~Viprovir~~, aciclovir o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación.

#### ❖ 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** ~~Viprovir~~. 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.

#### ❖ Periodo de eficacia

Viprovir comprimidos recubiertos 500 mg: 2 años

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VIPROVIR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (VALACICLOVIR)**

---

❖ Efecto sobre la capacidad de conducción de vehículos y maquinaria.

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 Viprovir.

❖ Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

La combinación de **Valaciclovir** ~~Viprovir~~ 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** ~~Viprovir~~, 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** ~~Viprovir~~ 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** ~~Viprovir~~ puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la sustancia administrada concomitantemente.

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

Se han mostrado aumentos en las AUCs plasmáticas de aciclovir y del metabolito inactivo de micofenolato de mofetilo, un agente inmunosupresor usado en pacientes trasplantados, cuando estos fármacos son coadministrados. No se observan cambios en los picos de concentración o AUCs con la co-administración de **Valaciclovir** ~~Viprovir~~ y micofenolato de mofetilo en voluntarios sanos. La experiencia clínica que hay con el uso de esta combinación es limitada.

❖ Precauciones de almacenamiento

Mantenga este medicamento en su envase original, bien cerrado y fuera del alcance de los niños. Almacenar a no más de 25°C.

Mayor información en [www.ispch.cl](http://www.ispch.cl)

**MANTENGA FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VIPROVIR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg (VALACICLOVIR)**

---

Fabricado por Jubilant Generics Limited Village  
Sikandarpur Bhainswal, Roorkee - Dehradun Highway, Bhagwanpur, Roorkee.  
Distt. – Haridwar, Uttarakhand – 247 661, INDIA. No usar este producto después de  
la fecha de vencimiento indicada en el envase.

~~No repita el tratamiento sin consultar antes con el médico.~~  
~~No recomiende este medicamento a otra persona.~~