

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Valganciclovir Cipla 450 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene hidrocloreuro de valganciclovir equivalente a 450 mg de valganciclovir.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimidos recubiertos con película de color rosa, biconvexos y ovalados, con forma de cápsula y planos en ambas caras.

Longitud:  $17.10 \pm 0.20$  mm (16.90 – 17.30)

Grosor:  $8.10 \pm 0.20$  mm (7.90 – 8.30)

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Valganciclovir está indicado para el tratamiento de inducción y mantenimiento de la retinitis por citomegalovirus (CMV) en pacientes adultos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Valganciclovir está indicado en la profilaxis de la enfermedad por CMV en adultos y niños (desde el nacimiento hasta los 18 años) seronegativos al CMV que han recibido un trasplante de órgano sólido de un donante seropositivo al CMV.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

**Atención: para evitar la sobredosis, es imprescindible respetar estrictamente las recomendaciones posológicas, ver secciones 4.4 y 4.9.**

Valganciclovir se metaboliza de manera rápida y amplía a ganciclovir después de la administración oral. 900 mg de valganciclovir administrados por vía oral, dos veces al día, equivalen terapéuticamente a 5 mg/kg de ganciclovir administrado por vía intravenosa dos veces al día.

##### **Tratamiento de la retinitis por citomegalovirus (CMV)**

##### Pacientes adultos

##### *Tratamiento de inducción de la retinitis por CMV*

La dosis recomendada para los pacientes con retinitis activa por CMV es de 900 mg de valganciclovir (dos comprimidos de 450 mg de valganciclovir) dos veces al día durante 21 días y, siempre que sea posible, se debe tomar con alimentos. Un tratamiento prolongado de inducción puede incrementar el riesgo de toxicidad para la médula ósea (ver sección 4.4).

### *Tratamiento de mantenimiento de la retinitis por CMV*

Después del tratamiento de inducción, o si se trata de pacientes con retinitis inactiva por CMV, se recomienda administrar una dosis de 900 mg de valganciclovir (dos comprimidos de 450 mg de valganciclovir) una vez al día y, siempre que sea posible, se debe tomar con alimentos. Se puede repetir el tratamiento de inducción en aquellos pacientes en los que la retinitis empeore; sin embargo, se debe tener en cuenta la posibilidad de resistencia viral al medicamento.

La duración del tratamiento debe establecerse de manera individual.

### *Población pediátrica*

La seguridad y eficacia de valganciclovir en el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes pediátricos no se ha establecido en estudios clínicos adecuados y bien controlados.

### **Profilaxis de la enfermedad por CMV en el trasplante de órgano sólido**

#### *Pacientes adultos*

La dosis recomendada en pacientes que han recibido un trasplante de riñón es de 900 mg (2 comprimidos de valganciclovir 450 mg) una vez al día, comenzando dentro de los 10 días post-trasplante hasta los 100 días post-trasplante. La profilaxis se puede prolongar hasta los 200 días post-trasplante (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

La dosis recomendada en pacientes que han recibido un trasplante de órgano sólido, distinto al de riñón, es de 900 mg (2 comprimidos de valganciclovir 450 mg) una vez al día, comenzando dentro de los 10 días post-trasplante hasta los 100 días post-trasplante.

Siempre que sea posible, los comprimidos se deben tomar con alimentos.

#### *Población pediátrica*

En pacientes pediátricos receptores de un trasplante de órgano sólido, edad contada desde el nacimiento, que están en riesgo de sufrir enfermedad por CMV, la dosis una vez al día recomendada de valganciclovir está basada en el área de superficie corporal (ASC) y el aclaramiento de creatinina (CrCl) obtenido mediante la fórmula de Schwartz (CrClS), y se calcula mediante la siguiente ecuación:

Dosis pediátrica (mg) = 7 × ASC × CrClS (ver, a continuación, la fórmula de Mosteller para el cálculo del ASC y la fórmula de Schwartz para el cálculo del CrCl).

Si el CrCl calculado mediante la fórmula de Schwartz excede de 150 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, se usará en la ecuación el valor máximo de 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>:

$$ASC \text{ por fórmula de Mosteller (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{altura (cm)} \times \text{peso (kg)}}{3600}}$$

$$\text{Aclaramiento creatinina por método de Schwartz (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{altura (cm)}}{\text{creatinina sérica (mg/dl)}}$$

donde k = 0,45\* para pacientes de edad < 2 años, 0,55 para niños de 2 a < 13 años y niñas de 2 a 16 años y 0,7 para niños de 13 a 16 años. Para los pacientes mayores de 16 años, consúltese la pauta posológica de los adultos.

Los valores de k que se presentan se basan en el método de Jaffe para medir la creatinina sérica, y posiblemente sea necesario corregirlos cuando se utilicen métodos enzimáticos.

\*En subpoblaciones apropiadas, puede también ser necesario reducir el valor de k (p. ej.: pacientes pediátricos con baja peso al nacer).

En pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal, la dosis en mg una vez al día recomendada ( $7 \times \text{ASC} \times \text{CrCLS}$ ) comenzará a administrarse en los 10 días post-trasplante y se mantendrá hasta 200 días post-trasplante.

En los pacientes pediátricos que han recibido un trasplante de órgano sólido que no sea de riñón, la dosis en mg una vez al día recomendada ( $7 \times \text{ASC} \times \text{CrCLS}$ ) comenzará a administrarse en los 10 días post-trasplante y se mantendrá hasta 100 días post-trasplante.

Todas las dosis calculadas se deben redondear hasta el incremento de 25 mg más próximo para obtener la dosis que se debe administrar. Si la dosis calculada excede de 900 mg, se administrará una dosis máxima de 900 mg.

La solución oral es la formulación preferible, ya que permite administrar la dosis calculada conforme a la fórmula anterior; no obstante, se pueden usar los comprimidos recubiertos de valganciclovir si las dosis calculadas se encuentran dentro del margen del 10% de las dosis de los comprimidos disponibles, y si el paciente puede tragar los comprimidos. Por ejemplo, si la dosis calculada está entre 405 mg y 495 mg, se puede administrar un comprimido de 450 mg.

Se recomienda monitorizar la concentración de creatinina sérica regularmente, y considerar los cambios de la altura y el peso, y adaptar la dosis convenientemente durante el periodo de profilaxis.

### Instrucciones posológicas especiales

#### Población pediátrica

La posología en pacientes pediátricos receptores de trasplantes de órgano sólido se individualizará según la función renal junto con la altura y peso del paciente.

#### Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y la eficacia del tratamiento en los pacientes de edad avanzada. No se han realizado estudios en adultos mayores de 65 años de edad, Dado que el aclaramiento renal disminuye con la edad, valganciclovir debe administrarse a pacientes de edad avanzada con consideración especial de su estado renal (ver tabla más abajo) (ver sección 5.2).

#### Insuficiencia renal:

Los niveles séricos de creatinina o el aclaramiento de creatinina estimado se deben vigilar cuidadosamente. Hay que ajustar la posología según el aclaramiento de creatinina, tal y como se indica en la siguiente tabla (ver secciones 4.4 y 5.2).

El aclaramiento estimado de creatinina (ml/min) se puede calcular según la creatinina sérica mediante estas fórmulas:

$$\text{Para los varones} = \frac{(140 - \text{edad [años]}) \times (\text{peso corporal [Kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{creatinina sérica [micromol/l]})}$$

Para las mujeres = 0,85x valor de los varones

Cl Cr (ml/min)	Dosis de inducción de valganciclovir	Dosis de mantenimiento/ Dosis de profilaxis de valganciclovir
----------------	--------------------------------------	--

≥ 60	900 mg (2 comprimidos) dos veces al día	900 mg (2 comprimidos) una vez al día
40 - 59	450 mg (1 comprimido) dos veces al día	450 mg (1 comprimido) una vez al día
25 - 39	450 mg (1 comprimido) una vez al día	450 mg (1 comprimido) cada 2 días
10 - 24	450 mg (1 comprimido) cada 2 días	450mg (1 comprimido) dos veces por semana
<10	No recomendado	No recomendado

### Pacientes sometidos a hemodiálisis

Para pacientes en hemodiálisis (ClCr < 10 ml/min) no se puede dar una recomendación de dosis. Por consiguiente, valganciclovir comprimidos recubiertos con película no se debe emplear en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

### Insuficiencia hepática

La seguridad y eficacia de valganciclovir comprimidos no ha sido establecida en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

### Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y la eficacia del tratamiento en los pacientes de edad avanzada.

### Pacientes con leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia graves

Ver sección 4.4 antes de comenzar el tratamiento.

Si se produce un deterioro significativo del recuento de células sanguíneas durante el tratamiento con valganciclovir, se debe considerar el empleo de factores de crecimiento hematopoyético y/o una suspensión de la medicación (ver sección 4.4).

### Forma de administración

Valganciclovir se administra por vía oral, y siempre que sea posible, se debe tomar con alimentos (ver sección 5.2).

En los pacientes para los que no es apropiada una forma farmacéutica sólida, debe considerarse la disponibilidad de otra forma de administración más adecuada.

### Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar este medicamento

Los comprimidos no se deben romper ni triturar. Valganciclovir se considera potencialmente teratógeno y carcinógeno para el ser humano, por lo que se recomienda precaución cuando se manipulen comprimidos rotos (ver sección 4.4). Evite el contacto directo de los comprimidos rotos o triturados con la piel o las mucosas. En caso de que ocurra el contacto, lave cuidadosamente la zona con agua y jabón; lave los ojos con agua estéril, o con agua en abundancia si el agua estéril no está disponible.

## **4.3. Contraindicaciones**

Valganciclovir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a valganciclovir, ganciclovir o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Valganciclovir está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.6).

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Hipersensibilidad cruzada

Debido a la semejanza en la estructura química de ganciclovir y la de aciclovir y penciclovir, es posible que ocurra una reacción de hipersensibilidad cruzada entre estos medicamentos. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se prescriba valganciclovir a pacientes con hipersensibilidad conocida al aciclovir o penciclovir (o a sus profármacos valaciclovir o famciclovir respectivamente).

##### Mutagenicidad, teratogenicidad, carcinogenicidad, fertilidad y contracepción

Antes de iniciar el tratamiento con valganciclovir, se debe advertir a los pacientes del riesgo potencial para el feto. En estudios realizados con animales, se ha observado el poder mutágeno, teratógeno, carcinógeno, y supresor de la fertilidad del ganciclovir. Por eso, valganciclovir se debe tratar como teratógeno y carcinógeno potencial para el ser humano, con potencial para ocasionar malformaciones congénitas y cáncer (ver sección 5.3). Basado en estudios clínicos y no clínicos además, es probable que valganciclovir inhiba la espermatogénesis de forma transitoria o permanente. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que empleen medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y al menos 30 días después del tratamiento y se debe recomendar a los hombres que utilicen anticonceptivos de barrera durante y hasta, por lo menos, 90 días después del tratamiento, a menos que exista la seguridad de que la pareja femenina no corra el riesgo de quedarse embarazada (ver secciones 4.6, 4.8 y 5.3).

Valganciclovir tiene potencial para causar toxicidad para la reproducción y carcinógena a largo plazo.

##### Mielosupresión

Se han descrito casos graves de leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, mielosupresión y anemia aplásica entre pacientes tratados con valganciclovir (y con ganciclovir). No se debe iniciar este tratamiento si el recuento absoluto de neutrófilos es menor de 500 células/ $\mu$ l, el recuento de plaquetas es menor de 25.000/ $\mu$ l o el nivel de hemoglobina es menor de 8 g/dl (ver secciones 4.2 y 4.8).

Cuando se prolonga la profilaxis durante más de 100 días, se debe tener en cuenta el posible riesgo de desarrollar leucopenia y neutropenia (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.1).

Valganciclovir se debe emplear con precaución en pacientes con citopenia hematológica pre-existente, o con antecedentes de citopenia relacionada con la administración de medicamentos, y en pacientes que están recibiendo radioterapia.

Se recomienda vigilar con regularidad el hemograma completo y las plaquetas durante el tratamiento. En pacientes con insuficiencia renal y en pacientes pediátricos se debe garantizar un aumento de la monitorización hematológica, como mínimo cada vez que el paciente acuda a consulta en el hospital donde haya recibido el trasplante. Se recomienda considerar el empleo de factores de crecimiento hematopoyético y/o una suspensión de la medicación en pacientes que desarrollen leucopenia, neutropenia, anemia y/o trombocitopenia grave (ver sección 4.2).

##### Diferencia con la biodisponibilidad con ganciclovir oral

La biodisponibilidad de ganciclovir tras una dosis única de 900 mg de valganciclovir es del 60% aproximadamente, en comparación con aproximadamente el 6 % tras la administración de 1000 mg de ganciclovir oral (como cápsulas). Una exposición excesiva a ganciclovir puede estar asociada a reacciones adversas con riesgo para la vida. Por consiguiente, se aconseja un estricto seguimiento de las recomendaciones posológicas al inicio del tratamiento, cuando se cambie del tratamiento de inducción al de mantenimiento y en pacientes que cambien de ganciclovir oral a valganciclovir, ya que no se puede reemplazar las cápsulas de ganciclovir por las de valganciclovir según una relación de uno a uno. Hay que advertir a los pacientes que tomaban con anterioridad cápsulas de ganciclovir del riesgo de sobredosis si ingieren un número de comprimidos de valganciclovir mayor al prescrito (ver secciones 4.2 y 4.9).

##### Insuficiencia renal

El ajuste posológico para los pacientes con insuficiencia renal se debe basar en el aclaramiento de creatinina (ver secciones 4.2 y 5.2).

Valganciclovir comprimidos recubiertos con película no se debe usar en pacientes sometidos a hemodiálisis (ver secciones 4.2 y 5.2).

#### Uso con otros medicamentos

Se han notificado convulsiones entre pacientes tratados con imipenem-cilastatina y ganciclovir. Valganciclovir no se debe administrar al mismo tiempo que imipenem-cilastatina, a menos que los posibles beneficios excedan los riesgos potenciales (ver sección 4.5).

Los pacientes tratados con valganciclovir y (a) didanosina, (b) medicamentos con efecto mielosupresor conocido (ej. zidovudina) o (c) sustancias que afecten a la función renal, se deben vigilar estrechamente por si aparecen signos añadidos de toxicidad (ver sección 4.5).

El estudio clínico controlado con valganciclovir para el tratamiento profiláctico de la enfermedad por CMV en pacientes trasplantados, descrito en la sección 5.1, no incluyó pacientes con trasplante de pulmón e intestino. Por ello, la experiencia en estos pacientes trasplantados es limitada.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Interacciones farmacológicas con valganciclovir

No se han realizado estudios *in vivo* de interacción farmacológica con valganciclovir. Debido a que valganciclovir se metaboliza a ganciclovir de manera amplia y rápida, cabe esperar para valganciclovir las mismas interacciones farmacológicas que se asocian con ganciclovir.

#### Interacciones farmacológicas con ganciclovir

##### *Interacciones farmacocinéticas*

##### *Probenecid*

Probenecid, administrado junto con ganciclovir por vía oral, disminuye significativamente el aclaramiento renal de ganciclovir (20 %), aumentando la exposición a este medicamento de manera estadísticamente significativa (40 %). Estos cambios son compatibles con un mecanismo de interacción que implica una competición por la secreción tubular renal. Por tanto se debe vigilar con atención la posible toxicidad de ganciclovir entre los pacientes que tomen probenecid y valganciclovir.

##### *Didanosina*

Se ha observado que las concentraciones plasmáticas de didanosina aumentan siempre que se administra ganciclovir IV a dosis intravenosas de 5 y 10 mg/kg/día, el incremento observado del AUC de didanosina fluctúa entre 38 y 67 % confirmando una interacción farmacocinética durante la administración concomitante de estos medicamentos. No se ha observado ninguna modificación significativa de las concentraciones de ganciclovir. Hay que vigilar de cerca la posible toxicidad de didanosina como pancreatitis para estos pacientes (ver sección 4.4).

##### *Otros antirretrovirales*

Las isoenzimas del Citocromo P450 no juegan ningún papel en la farmacocinética de ganciclovir. Como consecuencia, no se prevén interacciones farmacocinéticas con inhibidores de la proteasa ni con inhibidores no nucleosidos de la transcriptasa inversa.

### *Interacciones farmacodinámicas*

#### *Imipenem-cilastatina*

Se han notificado convulsiones entre enfermos tratados con ganciclovir e imipenem-cilastatina al mismo tiempo. Estos medicamentos no se deben administrar a la vez, a menos que los posibles beneficios excedan los riesgos potenciales (ver sección 4.4).

#### *Zidovudina*

Tanto zidovudina como ganciclovir pueden inducir neutropenia y anemia. Puede producirse una interacción farmacocinética cuando ambos medicamentos se administran concomitantemente. Algunos pacientes no toleran el tratamiento concomitante con dosis completas (ver sección 4.4).

### *Interacciones farmacológicas potenciales*

La toxicidad se puede ver aumentada cuando ganciclovir/valganciclovir se administra junto con otros medicamentos que se sabe que son mielosupresores o que se asocian con insuficiencia renal. Estos incluyen nucleósidos, (tales como. zidovudina, didanosina, estavudina) y análogos de nucleóticos (e.g. tenofovir, adefovir), inmunosupresores (tales como ciclosporina, tacrolimus, micofenolato de mofetil), agentes antineoplásicos (tales como doxorubicina, vinblastina, vincristina, hidroxurea) y agentes antioftálmicos (trimetoprim/sulfonamidas, dapsona, anfotericina B, flucitosina, pentamidina). Por lo tanto, estos fármacos solo deberían considerarse para su uso concomitante con valganciclovir si los beneficios sobrepasan los riesgos potenciales (ver sección 4.4).

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Anticoncepción en varones y mujeres

Como resultado de la potencial toxicidad reproductiva y teratogenicidad, se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen medidas anticonceptivas eficaces durante, y hasta al menos 30 días después del tratamiento. Se debe aconsejar a los pacientes varones que utilicen medidas anticonceptivas de barrera durante y hasta al menos 90 días tras el tratamiento con valganciclovir a menos que exista la seguridad de que la pareja femenina no tiene posibilidad de quedarse embarazada (ver secciones 4.4 y 5.3).

### Embarazo

La seguridad de valganciclovir para su uso en mujeres embarazadas no ha sido establecida. Su metabolito activo, ganciclovir, pasa fácilmente a través de la placenta humana. Existe un riesgo teórico de teratogenicidad en humanos, en base a su mecanismo de acción farmacológico y la toxicidad para la reproducción observada en estudios realizados en animales con ganciclovir (ver sección 5.3).

Valganciclovir no se debe usar en el embarazo, a menos que los beneficios para la madre superen el riesgo potencial de daño teratogénico para el feto.

### Lactancia

Se desconoce si ganciclovir se excreta en la leche materna humana pero no se puede descartar esta posibilidad, con las reacciones adversas graves consiguientes para el recién nacido lactante. Los datos en animales indican que ganciclovir se excreta en la leche de ratas lactantes. Por eso, se debe interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento con valganciclovir (ver secciones 4.3 y 5.3).

### Fertilidad

Un pequeño estudio clínico en pacientes con trasplante renal que recibieron valganciclovir para la profilaxis del CMV durante hasta 200 días demostró un impacto de valganciclovir en la espermatogénesis, con una disminución de la densidad y la motilidad de los espermatozoides que fueron medidas después de finalizar el tratamiento. Este efecto parece ser reversible en aproximadamente seis meses después de la interrupción de valganciclovir, ya que la densidad media de los espermatozoides y la motilidad se recuperaron a niveles comparables a los observados en los controles no tratados.



En estudios en animales, ganciclovir alteró la fertilidad en ratones machos y hembras y ha demostrado inhibir la espermatogénesis e inducir atrofia testicular en ratones, ratas y perros a dosis consideradas clínicamente relevantes.

Basado en estudios clínicos y no clínicos se considera probable que ganciclovir (y valganciclovir) pueda producir una inhibición temporal o permanente de la espermatogénesis en humanos (ver secciones 4.4 y 5.3)..

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

El uso de valganciclovir y/o de ganciclovir se ha asociado con reacciones adversas como convulsiones, mareos, y confusión. Si aparece cualquiera de estas reacciones, podría alterar las tareas que exigen un estado de alerta, como la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas.

#### 4.8. Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

El valganciclovir es un profármaco del ganciclovir, que se metaboliza de manera rápida y extensa a ganciclovir después de su administración oral. Valganciclovir debería asociarse con las mismas reacciones adversas conocidas para el ganciclovir. Todas las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con valganciclovir se habían observado antes con ganciclovir. Por lo tanto, las reacciones adversas reportadas con ganciclovir IV u oral (formulación ya no disponible) o con valganciclovir se incluyen en la tabla de reacciones adversas mostrada más abajo.

En pacientes tratados con valganciclovir/ganciclovir las reacciones adversas reportadas más graves y frecuentes son las reacciones hematológicas e incluyen neutropenia, anemia y trombocitopenia – ver sección 4.4.

Las frecuencias presentadas en la tala de reacciones adversas se obtienen de un pool de pacientes (n=1704) que estaban recibiendo terapia de mantenimiento con ganciclovir o valganciclovir. Se hace una excepción para la reacción anafiláctica, agranulocitosis, y granulocitopenia, frecuencias de las cuales se extraen de la experiencia postcomercialización. *Las reacciones adversas se listan de acuerdo a la clasificación organo –sistema MedDRA. Las categorías de frecuencias se definen usando la siguiente clasificación:* muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ) y muy raras ( $< 1/10,000$ ).

El perfil global de seguridad de ganciclovir/valganciclovir es similar en poblaciones con VIH y transplantados excepto por el desprendimiento de retina que se ha reportado sólo en pacientes con retinitis por CMV. No obstante, hay algunas diferencias en las frecuencia de ciertas reacciones. Valganciclovir se asocia con un riesgo mayor de diarrea comparado con ganciclovir IV. Se han comunicado con mayor frecuencia en pacientes con VIH pirexia, infecciones por candida, depresión, neutropenia grave (CAN  $< 500/\mu\text{L}$ ) y reacciones en la piel. Se han comunicado con mayor frecuencia disfunción hepática y renal en receptores de transplantes.

##### Listado tabulado de las reacciones adversas

<b>RAM (MedDRA) Clasificación organi-sistema</b>	<b>Categoría de frecuencia</b>
<b><i>Infecciones e infestaciones:</i></b>	



Infecciones por Candida incluyendo candida oral.	Muy frecuente
Infección del tracto respiratorio superior	
Sepsis	Frecuente
Gripe	
Infecciones del tracto urinario	
Celulitis	
<b><i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i></b>	
Neutropenia	Muy frecuente
Anemia	
Thrombocitopenia	Frecuente
Leucopenia	
Pancitopenia	
Mielosupresión	Poco frecuente
Anemia aplásica	Raras
Agranulocitosis*	
Granulocitopenia*	
<b><i>Trastornos del sistema inmunológico:</i></b>	
Hipersensitividad	Frecuente
Reacción anafiláctica*	Raras
<b><i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</i></b>	
Disminución del apetito	Muy frecuente
Pérdida de peso	Frecuente
<b><i>Trastornos psiquiátricos:</i></b>	
Depresión	Frecuente
Estado confusional	
Ansiedad	
Agitación	Poco frecuente
Trastorno psicótico	
Pensamientos anormales	
Alucinaciones	
<b><i>Trastornos del sistema nervioso:</i></b>	
Cefalea	Muy frecuente
Insomnio	Frecuente
Neuropatía periférica	
Mareos	
Paraestesia	
Hipoestesia	
Convulsiones	
Disgeusia (alteraciones del sabor)	
Temblores	
	Poco frecuente
<b><i>Trastornos oculares</i></b>	
Trastornos visuales	Frecuente
Desprendimiento de retina**	
Moscas del vítreo	
Dolor ocular	
Conjuntivitis	
Edema macular	
<b><i>Trastornos del oído y del laberinto:</i></b>	
Dolor de oído	Frecuente
Sordera	Poco frecuente
<b><i>Trastornos cardíacos:</i></b>	
Arritmias	Poco frecuente
<b><i>Trastornos vasculares:</i></b>	

Hipotensión	Frecuente
<b><i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</i></b>	
Tos	Muy frecuente
Dispnea	
<b><i>Trastornos gastrointestinales:</i></b>	
Diarrea	Muy frecuente
Nauseas	
Vomitos	
Dolor abdominal	
Dispepsia	Frecuente
Flatulencia	
Dolor abdominal	
Estreñimiento	
Ulceras en la boca	
Disfagia	
Distensión abdominal	
Pancreatitis	
<b><i>Trastornos hepatobiliares:</i></b>	
Incrementos de la fosfatasa alcalina sanguínea	Frecuente
Función hepática alterada	
Incremento de la aspartato amino transferasa	
Incremento de la alanina aminotransferasa	
<b><i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i></b>	
Dermatitis	Muy frecuente
Sudor nocturno	Frecuente
Prurito	
Rash	
Alopecia	
Piel seca	Poco frecuente
Urticaria	
<b><i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i></b>	
Dolor de espalda	Frecuente
Mialgia	
Artralgia	
Espasmos musculares	
<b><i>Trastornos renales y urinarios:</i></b>	
Daño renal	Frecuente
Dsminución del aclaramiento de creatinina	
Incremento de la creatinina sanguínea	
Fallo renal	Poco frecuente
Hematuria	
<b><i>Trastornos del sistema reproductivo y de la mama:</i></b>	
Infertilidad masculina	Poco frecuente
<b><i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i></b>	
Fiebre	Muy frecuente
Fatiga	
Dolor	Frecuente
Escalofrios	
Malestar	
Astenia	
Dolor torácico	Poco frecuente

\*Las frecuencias de estas reacciones adversas provienen de la experiencia postcomercialización

\*\*El desprendimiento de retina sólo se ha observado en pacientes con VIH tratados para la retinitis por CMV

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### *Neutropenia*

El riesgo de neutropenia no es predecible sobre la base del número de neutrófilos antes del tratamiento. La neutropenia se produce habitualmente durante la primera o la segunda semana de la terapia de inducción. El recuento celular se normaliza habitualmente de 2 a 5 días tras la discontinuación del tratamiento con el fármaco o de la reducción de la dosis (ver sección 4.4).

### *Trombocitopenia*

Los pacientes con un recuento bajo plaquetario de base ( $< 100,000 /\mu\text{L}$ ) tienen un mayor riesgo de desarrollar trombocitopenia. Los pacientes con inmunosupresión iatrogénica debido al tratamiento con medicamentos inmunosupresores tienen un riesgo mayor de trombocitopenia que los pacientes con SIDA (ver sección 4.4). Una trombocitopenia grave puede asociarse con hemorragias potencialmente mortales.

### *Influencia de la duración del tratamiento o de la indicación con las reacciones adversas*

La neutropenia grave (CNA  $< 500/\mu\text{L}$ ) se observa más frecuentemente en pacientes con retinitis por CMV (14%) que están en tratamiento con valganciclovir, o ganciclovir IV u oral que en pacientes transplantados de órgano sólido que está recibiendo valganciclovir o ganciclovir oral. En los pacientes que estén recibiendo valganciclovir u ganciclovir oral hasta el día 100 post-trasplante, la incidencia de neutropenia fue del 5% y del 3% respectivamente, mientras que en pacientes que recibieron valganciclovir hasta el día 200 post-trasplante la incidencia de la neutropenia grave fue del 10%.

Hubo un mayor aumento de la creatinina sérica en pacientes transplantados por órgano sólido tratados hasta el día 100 o día 200 post trasplante con ambos valganciclovir y ganciclovir oral comparados con los pacientes tratados para la retinitis por CMV. No obstante, la función renal disminuida es común en los pacientes transplantados con órgano sólido.

El perfil global de seguridad de valganciclovir no cambió con la extensión de la profilaxis hasta 200 días en pacientes transplantados de riñón de alto riesgo. Se reportó leucopenia con una incidencia ligeramente mayor en el brazo de 200 días mientras que la incidencia de neutropenia, anemia y trombocitopenia fueron similares en ambos brazos.

### Población pediátrica

Valganciclovir se ha estudiado en 179 pacientes pediátricos (de 3 semanas a 16 años de edad) receptores de un trasplante de órgano sólido con riesgo de desarrollar enfermedad por CMV y en 133 neonatos (de 2 a 31 días de edad) con enfermedad congénita por CMV sintomática; la duración de la exposición al ganciclovir fue de 2 a 200 días.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en los tratamientos en ensayos clínicos pediátricos fueron diarrea, náuseas, neutropenia, leucopenia y anemia.

En pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido, el perfil de seguridad general fue similar en los pacientes pediátricos y en los adultos. Se notificó neutropenia con una incidencia ligeramente mayor en los dos estudios con pacientes pediátricos que recibieron un trasplante de órgano sólido cuando se comparó con adultos, si bien no existió ninguna correlación entre la neutropenia y acontecimientos adversos infecciosos en la población pediátrica. Un mayor riesgo de citopenias en neonatos y lactantes justifica el control cuidadoso del recuento sanguíneo en estos grupos de edad (ver sección 4.4).

En pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal, la prolongación de la exposición al valganciclovir hasta 200 días no se asoció a un aumento general de la incidencia de acontecimientos adversos. La incidencia de neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos < 500  $\mu$ l) fue mayor en los pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal tratados hasta el día 200 comparado con los pacientes pediátricos tratados hasta el día 100 y si se compara con pacientes adultos receptores de un trasplante renal tratados hasta el día 100 o el día 200 (ver sección 4.4).

Aunque se dispone de datos limitados en neonatos o lactantes con infección congénita por CMV sintomática tratados con valganciclovir, la seguridad parece estar en consonancia con el conocido perfil de seguridad del valganciclovir/ganciclovir

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es)

### **4.9. Sobredosis**

#### Experiencia con sobredosis de valganciclovir y ganciclovir IV

Cabe esperar que la sobredosis de valganciclovir pueda aumentar también la toxicidad renal de este compuesto (ver secciones 4.2 y 4.4).

Se han recibido notificaciones de sobredosis con desenlace fatal de ganciclovir por vía intravenosa sucedidas en ensayos clínicos y durante la comercialización de este medicamento. En algunos de estos casos no se observó ningún tipo de acontecimiento adverso. La mayoría de los enfermos presentaron uno o más de estos acontecimientos adversos:

- *Toxicidad hematológica*: mielosupresión incluyendo pancitopenia, fallo de la médula ósea, leucopenia, neutropenia, granulocitopenia.
- *Toxicidad hepática* : hepatitis, alteración de la función hepática.
- *Toxicidad renal* : empeoramiento de la hematuria de un paciente con alteraciones previas de la función renal, daño renal agudo, elevación de la creatinina.
- *Toxicidad gastrointestinal* : dolor abdominal, diarrea, vómitos.
- *Neurotoxicidad* : temblor generalizado, convulsiones.

La hemodialisis y la hidratación pueden ser beneficiosos reduciendo los niveles en plasma sanguíneo en pacientes que hayan recibido una sobredosis de valganciclovir (ver sección 5.2).

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antivirales para uso sistémico, nucleósidos y nucleótidos excl.inhibidores de la transcriptasa inversa, código ATC: J05A B14.

#### Mecanismo de acción

Valganciclovir es un éster L-valílico (profármaco) de ganciclovir. Tras su administración oral, valganciclovir se metaboliza de manera rápida y extensa a ganciclovir por las esterasas intestinales y hepáticas. Ganciclovir es un análogo sintético de la 2'-desoxiguanosina e inhibe la replicación de los virus

herpéticos *in vitro* e *in vivo*. Los virus humanos sensibles a este medicamento son el citomegalovirus humano (CMV humano), los virus del herpes simple 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2), el herpes virus humano 6, 7 y 8 (HHV-6, HHV-7, HHV8), el virus de Epstein-Barr (EBV), el virus de la varicela zoster (VZV) y el virus de la hepatitis B.

En las células infectadas por CMV, ganciclovir se fosforila en principio a monofosfato de ganciclovir por la proteinquinasa vírica UL97. La fosforilación posterior tiene lugar por quinazas celulares que producen trifosfato de ganciclovir; el cual se metaboliza lentamente dentro de la célula. Se ha demostrado que el metabolismo trifosfato ocurre en células infectadas por HSV y por CMV humano, con semividas de 18 y 6-24 horas respectivamente, después de eliminar el ganciclovir extracelular. Como la fosforilación depende, fundamentalmente, de la quinasa vírica, ganciclovir se fosforila preferentemente dentro de las células infectadas por el virus.

La actividad virostática de ganciclovir se debe a la inhibición de la síntesis del DNA vírico a través de: (a) inhibición competitiva de la incorporación del trifosfato de desoxiguanosina al DNA a través de la DNA-polimerasa vírica, y (b) incorporación de trifosfato de ganciclovir al DNA vírico originando la terminación del DNA o limitando muchísimo la elongación posterior del DNA vírico.

### Actividad antivírica

La actividad *in vitro* antivírica, medida como  $CI_{50}$  de ganciclovir frente al CMV oscila en el intervalo de 0,08  $\mu$ M (0,02  $\mu$ g/ml) a 14  $\mu$ M (3,5  $\mu$ g/ml).

El efecto antivírico clínico de valganciclovir se ha demostrado en el tratamiento de los pacientes con SIDA con retinitis por CMV recién diagnosticada. La eliminación de CMV disminuyó en orina desde el 46 % (32/69) de los pacientes al comienzo del estudio hasta el 7 % (4/55) de los pacientes después de cuatro semanas de tratamiento con valganciclovir.

### Eficacia clínica y seguridad

#### Pacientes adultos

#### *Tratamiento de la retinitis por CMV*

En un estudio se distribuyó aleatoriamente a pacientes recién diagnosticados de retinitis por CMV para recibir tratamiento de inducción con 900 mg de valganciclovir, dos veces al día, o con 5 mg/kg de ganciclovir intravenoso, dos veces al día. El porcentaje de pacientes con retinitis progresiva por CMV demostrada fotográficamente a las 4 semanas fue comparable en los dos grupos tratados, 7/70 y 7/71 pacientes progresaron en los grupos de ganciclovir intravenoso y valganciclovir respectivamente.

Después del tratamiento de inducción, todos los pacientes de este estudio recibieron tratamiento de mantenimiento con valganciclovir con dosis de 900 mg una vez al día. La media (mediana) del tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la retinitis por CMV del grupo que recibió tratamiento de inducción y mantenimiento con valganciclovir fue de 226 (160) días y la del grupo que recibió tratamiento de inducción con ganciclovir por vía intravenosa y tratamiento de mantenimiento con valganciclovir, de 219 (125) días.

#### *Profilaxis de la enfermedad por CMV en el trasplante*

Se ha realizado un estudio clínico doble ciego, con doble enmascaramiento con comparador activo en pacientes con trasplante de corazón, hígado y riñón (no se incluyeron pacientes con trasplante pulmonar y gastro-intestinal) con alto riesgo de enfermedad por CMV (D+/R-) que recibieron bien valganciclovir (900 mg una vez al día) o ganciclovir oral (1000 mg tres veces al día), comenzando dentro de los 10 días del trasplante hasta el día 100 post-trasplante. La incidencia de enfermedad por CMV (síndrome por CMV + enfermedad tisular invasiva) durante los primeros 6 meses post-trasplante fue 12,1 % en el grupo de valganciclovir (n=239) comparado con 15,2 % en el grupo de ganciclovir oral (n=125). La gran mayoría de los casos ocurrieron tras el cese de la profilaxis (después del día 100) y los casos en el grupo de valganciclovir ocurrieron por término medio más tarde que los aparecidos en el grupo de ganciclovir oral.

La incidencia de rechazo agudo en los primeros 6 meses fue de 29,7 % en pacientes randomizados a valganciclovir comparado con 36 % en el grupo de ganciclovir oral, siendo la incidencia por pérdida de injerto equivalente, ocurriendo en cada grupo en un 0,8 % de los pacientes.

Se ha realizado un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo en 326 pacientes con trasplante de riñón y alto riesgo de enfermedad por CMV (D+/R-), para evaluar la eficacia y la seguridad de valganciclovir prolongando la profilaxis de CMV de 100 a 200 días post-trasplante. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) recibiendo valganciclovir comprimidos (900 mg una vez al día) dentro de los 10 días de trasplante, un grupo hasta el día 200 post-trasplante y el otro grupo hasta el día 100 post-trasplante continuando otros 100 días con placebo.

En la tabla de abajo se muestra la proporción de pacientes que desarrollaron la enfermedad por CMV durante los primeros 12 meses post-trasplante.

**Porcentaje de pacientes con Trasplante de riñón y enfermedad CMV <sup>†</sup>, 12 meses. Población IT <sup>#</sup>**

	Valganciclovir 900 mg od 100 Días (N= 163)	Valganciclovir 900 mg od 200 Días (N= 155)	Diferencia entre los grupos de tratamiento
Pacientes con enfermedad por CMV confirmada o supuesta <sup>‡</sup>	71 (43,6%) [ 35,8%;51,5% ]	36 (23,2%) [ 16,8%;30,7% ]	20,3% [ 9,9%;30,8% ]
Pacientes con enfermedad por CMV confirmada	60 (36,8%) [ 29,4%;44,7% ]	25 (16,1%) [ 10,7%;22,9% ]	20,7% [ 10,9%;30,4% ]

<sup>†</sup> Se considera enfermedad por CMV tanto el síndrome por CMV como la enfermedad invasiva tisular.

<sup>‡</sup> Confirmada, cuando se ha confirmado clínicamente la enfermedad por CMV. Supuesta, cuando no se ha realizado la evaluación en la semana 52 y no hay confirmación previa de la enfermedad.

<sup>#</sup> Los resultados encontrados hasta 24 meses estuvieron en línea con los resultados encontrados hasta 12 meses: la enfermedad por CMV confirmada o supuesta fue de 48,5% en el grupo de 100 días de tratamiento frente a un 34,2% en el grupo de tratamiento de 200 días: la diferencia entre los grupos de tratamiento fue del 14,3% [3,2 %; 25,3%].

El desarrollo de la enfermedad por CMV fue significativamente menor en pacientes con trasplante de riñón de alto riesgo cuando la profilaxis de CMV con valganciclovir fue hasta el día 200 post-trasplante comparado con los pacientes que recibieron valganciclovir como profilaxis de CMV hasta el día 100 post-trasplante.

La tasa de supervivencia del injerto, así como la incidencia de rechazo agudo comprobado por biopsia fueron similares en ambos grupos de tratamiento. La tasa de supervivencia del injerto a los 12 meses post-trasplante fue del 98,2% (160/163) para el régimen de duración de 100 días y del 98,1%(152/155) para el régimen de duración de 200 días. Hasta los 24 meses post-trasplante, se notificaron cuatro casos adicionales de pérdida de injerto, todos ellos en el grupo de 100 días de duración. La incidencia de rechazo agudo comprobado por biopsia a los 12 meses post-trasplante fue de 17,2% (28/163) para el régimen de 100 días y de 11,0% (17/155) para el régimen de 200 días. Hasta los 24 meses post-trasplante, se notificó un caso adicional de pérdida del injerto en el grupo de duración de 200 días.

*Resistencia vírica*

Después del tratamiento crónico con ganciclovir pueden surgir virus resistentes a valganciclovir por selección de mutaciones del gen de la quinasa vírica (UL97) responsable de la monofosforilación de ganciclovir, y/o del gen de la polimerasa vírica (UL54), o de ambos. En aislados clínicos, siete



sustituciones canónicas de UL97, la M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S y la C603W son las que con más frecuencia se han notificado como sustituciones asociadas a resistencia a ganciclovir. Los virus con mutaciones del gen UL97 muestran resistencia al ganciclovir solo, mientras que aquellos con mutaciones del gen UL54 presentan resistencia a ganciclovir pudiendo mostrar resistencia cruzada a otros antivirales cuyo mecanismo de acción sea la polimerasa viral.

#### *Tratamiento de la retinitis por CMV*

En un estudio clínico el análisis genotípico de CMV en leucocitos polimorfonucleares (PMNL) aislados de 148 pacientes con retinitis por CMV reclutados mostró que el 2,2 %, el 6,5 %, el 12,8 % y el 15,3 % de aquellos contienen mutaciones de UL97 después del tratamiento con valganciclovir durante 3, 6, 12 y 18 meses, respectivamente.

#### *Profilaxis de la enfermedad por CMV en trasplante*

##### *Ensayo con comparador activo*

Se estudió la resistencia mediante el análisis genotípico de CMV en muestras de leucocitos polimorfonucleares (PMNL) recogidas i) el día 100 (fin de la administración del medicamento en el estudio de profilaxis) y ii) en casos de sospecha de enfermedad por CMV hasta 6 meses después del trasplante. De los 245 pacientes randomizados que recibieron valganciclovir, se dispuso de 198 muestras del día 100 para examen y no se observaron mutaciones de resistencia a ganciclovir. Esto se puede comparar con 2 mutaciones de resistencia a ganciclovir detectadas en 103 muestras examinadas de los pacientes en el grupo comparador de ganciclovir oral (1,9 %).

De los 245 pacientes randomizados que recibieron valganciclovir, se examinaron 50 muestras de pacientes con sospecha de enfermedad por CMV y no se observaron mutaciones de resistencias. De los 127 pacientes randomizados en el grupo comparador de ganciclovir, se examinaron muestras de 29 pacientes con sospecha de enfermedad por CMV, observándose dos mutaciones de resistencia, lo que dio lugar a una incidencia de resistencia de 6,9 %.

#### *Ensayo de extensión de la profilaxis de 100 a 200 días de tratamiento*

El análisis genotípico se realizó en los genes UL54 y UL97 del virus extraído a 72 pacientes que mostraron resistencia según el análisis de los siguientes criterios: pacientes que tuvieron una carga viral positiva (>600 copias/ml) al final de la profilaxis y/o pacientes en los que se confirmó la enfermedad por CMV hasta los 12 meses (52 semanas) post-trasplante. Tres pacientes de cada grupo de tratamiento presentaron una mutación de resistencia a ganciclovir conocida.

#### *Población pediátrica*

##### *Tratamiento de la retinitis por CMV*

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de realizar estudios con valganciclovir en todos los subgrupos de población pediátrica en tratamiento por infección por CMV en pacientes inmunodeprimidos (consultar la información sobre el uso en pediatría en la sección 4.2).

##### *Profilaxis de la enfermedad por CMV en el trasplante*

En un ensayo fase II de farmacocinética y seguridad en pacientes pediátricos (de 4 meses a 16 años de edad, n=63) con un trasplante de órgano sólido, que fueron tratados con valganciclovir una vez al día continuando hasta los 100 días de acuerdo con el algoritmo de dosificación en pediatría (ver sección 4.2), las exposiciones que se alcanzaron fueron similares a las de adultos (ver sección 5.2). El seguimiento tras el tratamiento fue de 12 semanas. La situación serológica por CMV D/R con respecto al inicio fue D+/R- en el 40%, D+/R+ en el 38%, D-/R+ en el 19% y D-/R- en el 3% de los casos. La presencia de virus CMV fue notificada en 7 pacientes. Las reacciones adversas observadas fueron de naturaleza similar a la de los adultos (ver sección 4.8).

En un estudio fase IV de tolerabilidad en pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal (de 1 a 16 años de edad; n=57) que recibieron valganciclovir una vez al día durante un periodo de hasta 200 días conforme al algoritmo de dosificación (ver sección 4.2), la incidencia de infección por CMV fue baja. El periodo de seguimiento después del tratamiento fue de 24 semanas. La situación serológica por CMV D/R con respecto al inicio fue D+/R+ en el 45%, D+/R- en el 39%, D-/R+ en el 7%, D-/R- en el 7% y ND/R+ en el 2% de los casos. Se notificó la presencia de viremia por citomegalovirus en 3 pacientes y se sospechó un caso de síndrome por CMV en 1 paciente, que no fue confirmado mediante PCR del CMV en el laboratorio central. Las reacciones adversas observadas fueron de naturaleza similar a las de los adultos (ver sección 4.8).

Estos datos respaldan la extrapolación a los niños de los datos sobre la eficacia de los adultos y permiten dar recomendaciones posológicas para los pacientes pediátricos.

En un estudio fase I de farmacocinética y seguridad en pacientes con trasplante cardíaco (de 3 semanas a 125 días de edad; n=14) que recibieron una dosis una vez al día de valganciclovir según el algoritmo de dosificación en pediatría (ver sección 4.2) en 2 días consecutivos, las exposiciones fueron similares a las observadas en adultos (ver sección 5.2). El seguimiento después del tratamiento se mantuvo durante 7 días. El perfil de seguridad estuvo en consonancia con el observado en otros estudios en pacientes pediátricos y adultos, aunque el número de pacientes y la exposición al valganciclovir en este estudio fueron limitados.

### *Infección congénita por CMV*

La eficacia y la seguridad de ganciclovir y valganciclovir se investigaron en dos estudios en neonatos y lactantes con infección congénita sintomática por CMV.

En el primer estudio, la farmacocinética y seguridad de una dosis única de valganciclovir (rango de dosis 14-16-20 mg/kg/dosis) fue estudiada en 24 neonatos (8 a 34 días de edad) con enfermedad congénita sintomática por CMV (ver sección 5.2). Los neonatos recibieron tratamiento antiviral durante 6 semanas, en el que 19 de los 24 pacientes fueron tratados con valganciclovir oral hasta 4 semanas y las 2 semanas restantes fueron tratados con ganciclovir i.v. Los 5 pacientes restantes fueron tratados con ganciclovir i.v. durante la mayoría del tiempo del estudio. En el segundo estudio, se evaluó la eficacia y la seguridad de 6 semanas versus 6 meses de tratamiento con valganciclovir en 109 lactantes de 2 a 30 días de edad con enfermedad congénita sintomática por CMV. Todos los lactantes recibieron valganciclovir por vía oral en dosis de 16 mg/kg dos veces al día durante 6 semanas. Después de 6 semanas de tratamiento, se asignó aleatoriamente a los lactantes, en una proporción 1:1, a continuar el tratamiento con valganciclovir con la misma dosis o a recibir el placebo correspondiente hasta completar 6 meses de tratamiento.

Esta indicación de tratamiento no está actualmente recomendada para valganciclovir. El diseño de los estudios y los resultados obtenidos son demasiado escasos para tener conclusiones precisas sobre la eficacia y seguridad de valganciclovir.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

Las propiedades farmacocinéticas del valganciclovir se han evaluado en enfermos que presentaban seropositividad para VIH y CMV, pacientes con SIDA y retinitis por CMV y pacientes con trasplante de órgano sólido.

La relación de proporcionalidad entre el AUC de ganciclovir y la dosis de valganciclovir, tras la administración de éste último en un rango de dosis de 450 a 2.625 mg, sólo se ha demostrado después de la ingesta.

### Absorción

Valganciclovir es un profármaco de ganciclovir. Se absorbe perfectamente en el tubo digestivo y se metaboliza de forma rápida y extensa en la pared intestinal y en el hígado a ganciclovir. La exposición

sistémica a valganciclovir es transitoria y baja. La biodisponibilidad absoluta de ganciclovir, a partir de valganciclovir, es aproximadamente del 60 % en todas las poblaciones de pacientes estudiadas y el resultado de la exposición a ganciclovir es similar a la obtenida tras su administración intravenosa (ver la tabla a continuación). Por comparación, la biodisponibilidad de ganciclovir después de la administración de 1.000 mg de ganciclovir oral (en cápsulas) es del 6 - 8 %.

#### *Valganciclovir en pacientes con seropositividad para VIH y CMV*

La exposición sistémica en pacientes seropositivos para VIH y seropositivos para CMV después de la administración de ganciclovir y valganciclovir dos veces al día durante una semana es:

Parametro	Ganciclovir (5mg/kg,i.v.) n=18	Valganciclovir (900mg,p.o.) n=25	
		Ganciclovir	Valganciclovir
AUC(0-12h)( $\mu$ g.h/ml)	2 8,6 $\pm$ 9,0	32,8 $\pm$ 10,1	0,37 $\pm$ 0,22
C max( $\mu$ g/ml)	1 0,4 $\pm$ 4,9	6,7 $\pm$ 2,1	0.18 $\pm$ 0,06

La eficacia de ganciclovir en el aumento del tiempo de progresión de la retinitis por CMV ha demostrado correlación con la exposición sistémica (AUC).

#### *Valganciclovir en pacientes con trasplante de órganos sólidos*

La exposición sistémica en el estado estacionario a ganciclovir de pacientes con trasplante de órgano sólido después de la administración oral diaria de ganciclovir y valganciclovir es:

Parametro	Ganciclovir (1000mg tres veces al día) n=82	Valganciclovir (900 mg,una vez al día) n=161	
		Ganciclovir	Valganciclovir
AUC (0-24h)( $\mu$ g.h/ml)	2 8,0 $\pm$ 10,9	46,3 $\pm$ 15,2	
C max( $\mu$ g/ml)	1 ,4 $\pm$ 0,5	5,3 $\pm$ 1,5	

De acuerdo con el algoritmo de dosificación dependiendo de la función renal, la exposición sistémica de ganciclovir en los receptores de trasplante hepático, renal y cardíaco fue similar a la observada tras la administración oral de valganciclovir

#### Efecto de los alimentos

Cuando se administró valganciclovir con alimentos a la dosis recomendada de 900 mg, se observaron valores mayores que en ayunas, tanto el AUC medio (aprox. 30 %) como los valores  $C_{max}$  medios (aprox. 14 %) de ganciclovir. También, la variación entre individuos en la exposición a ganciclovir desciende cuando se toma valganciclovir con alimentos. En los estudios clínicos valganciclovir se ha administrado solo con alimentos. Así pues, se recomienda administrar valganciclovir con las comidas (ver sección 4.2).

#### Distribución

Como valganciclovir se convierte rápidamente en ganciclovir, no se ha determinado la unión de valganciclovir a proteínas. El volumen de distribución ( $V_d$ ) del ganciclovir en el estado estacionario alcanza 0,680  $\pm$ 0,161 l/kg (n=114) después de su administración intravenosa. Para ganciclovir IV, el volumen de distribución se correlaciona con el peso corporal con valores para el estadio estacionario que varían desde 0.54-0.87 L/kg. Ganciclovir penetra en el líquido cefalorraquídeo. La fijación a proteínas plasmáticas fue del 1%-2% sobre las concentraciones de ganciclovir de 0.5 and 51  $\mu$ g/mL

## Biotransformación

Valganciclovir se metaboliza de manera rápida y extensa a ganciclovir; no se conoce ningún otro metabolito. Ganciclovir en si mismo no se metaboliza de manera significativa.

## Eliminación

Después de administrar valganciclovir oral, el fármaco se hidroliza rápidamente a ganciclovir. Ganciclovir se elimina de la circulación sistémica a través de filtración glomerular y secreción tubular activa. En pacientes con una función renal normal más del 90% del ganciclovir administrado IV se recuperó en la orina inalterado en 24 horas. En pacientes con una función renal normal las concentraciones plasmáticas más altas de ganciclovir tras la administración de valganciclovir disminuyen con una vida media que va desde 0.4 h a 2.0 h.

## Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

### *Población pediátrica*

En un ensayo fase II de farmacocinética y seguridad en pacientes pediátricos (de 4 meses a 16 años de edad, n=63) con un trasplante de órgano sólido, se administró valganciclovir una vez al día continuando hasta los 100 días. Los parámetros farmacocinéticos fueron similares entre los tipos de órgano y rango de edad y comparables a los de adultos. El modelo de población farmacocinético mostró que la biodisponibilidad fue aproximadamente del 60%. En el aclaramiento influyó positivamente el área de superficie corporal y la función renal.

En un estudio fase I de farmacocinética y seguridad en pacientes pediátricos receptores de un trasplante cardíaco (de 3 semanas a 125 días de edad; n=14), se administró valganciclovir una vez al día durante los 2 días del estudio. En base a la farmacocinética poblacional se estimó que la biodisponibilidad media era del 64%.

Una comparación de los resultados de estos dos estudios y los resultados farmacocinéticos en la población de adultos muestra que los intervalos del  $AUC_{0-24h}$  fueron muy similares en todos los grupos de edad, incluidos los adultos. La media de los valores del  $AUC_{0-24h}$  y la  $C_{max}$  también fueron similares en los grupos pediátricos de edad < 12 años, aunque hubo una tendencia a la disminución de la media de los valores del  $AUC_{0-24h}$  y la  $C_{max}$  en todo el intervalo de edad pediátrica, que pareció correlacionarse con el aumento de la edad. Esta tendencia fue más evidente en lo que respecta a los valores medios del aclaramiento y la semivida ( $t_{1/2}$ ); sin embargo, esto es previsible, dado que en el aclaramiento influyen los cambios del peso, la altura y la función renal asociados al crecimiento del paciente, tal como indica el modelo farmacocinético poblacional.

La siguiente tabla resume los intervalos del  $AUC_{0-24h}$  del ganciclovir estimados por el modelo de estos dos estudios, así como la media y la desviación estándar del  $AUC_{0-24h}$ , la  $C_{max}$ , el aclaramiento (CL) y la  $t_{1/2}$  de los grupos de edad pediátrica relevantes, en comparación con los datos de los adultos.

Parámetro farmacocinético	Adultos*	Población pediátrica			
		<4meses (n=14)	4meses a = 2años (n =1 7)	>2a<12años (n=21 )	≥12 años a 16 años (n=25 )
	≥ 18 años (n=160)				

<b>AUC<sub>0-24h</sub> (µg · h / ml)</b>	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
<b>Rangode AUC 0-24h</b>	15,4 - 116,1	34 - 124	34 - 152	36 - 108	22 - 93
<b>C<sub>máx</sub> (µg/ml)</b>	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
<b>Aclaramiento (l/h)</b>	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

\* Datos extraídos del informe del estudio PV 16000

La dosis única diaria de valganciclovir se determinó en los dos estudios descritos anteriormente en base al área de la superficie corporal (ASC) y aclaramiento de creatinina (CrCl) a partir de la fórmula de Schwartz modificada y se calculó usando el algoritmo de dosificación que se menciona en la sección 4.2.

Los parámetros farmacocinéticos de ganciclovir tras la administración de valganciclovir fueron también evaluados en dos estudios con neonatos y lactantes con enfermedad por CMV congénita. En el primer estudio, 24 neonatos de 8 a 34 días de edad recibieron 6 mg/kg de ganciclovir intravenoso dos veces al día. Los pacientes fueron tratados con valganciclovir oral, donde el rango de la dosis de valganciclovir polvo para solución oral fue desde 14 mg/kg a 20 mg/kg dos veces al día, con una duración total de tratamiento de 6 semanas. Con una dosis de 16 mg/kg dos veces al día de valganciclovir polvo para solución oral se alcanzó una exposición de ganciclovir comparable a la de ganciclovir intravenoso 6 mg/kg dos veces al día en neonatos, y también se alcanzó una exposición de ganciclovir similar a la dosis intravenosa de 5 mg/kg eficaz en un adulto.

En el segundo estudio, 109 neonatos de 2 a 30 días de edad recibieron 16 mg/kg de valganciclovir polvo para solución oral dos veces al día durante 6 semanas y, posteriormente, 96 de los 109 reclutados fueron asignados aleatoriamente a seguir recibiendo valganciclovir durante 6 meses o bien el placebo. Sin embargo, la media del AUC<sub>0-12h</sub> fue menor en comparación con la media del AUC<sub>0-12h</sub> del primer estudio. La tabla siguiente muestra los valores medios de AUC, C<sub>max</sub> y t<sub>1/2</sub> incluyendo las desviaciones estándar comparadas con los datos en adultos.

<b>Parámetro Farma coccinético</b>	<b>Adultos</b>	<b>Población pediátrica (neonatos y lactantes)</b>		
	<b>5mg/kgGAN Dosisúnica (N=8)</b>	<b>6mg/kgGAN Dosvecesaldía (N=19)</b>	<b>1 6mg/kgVAL Dosvecesaldía (N=19)</b>	<b>1 6mg/kgVAL Dosvecesaldía (N=100)</b>
<b>AUC 0-∞ (µg · h/ml)</b>	25, 4± 4,32	-	-	-
<b>AUC0-12h(µg·h/ml)</b>	-	38, 2± 42,7	30, 1± 15,1	20,8 5± 5,40
<b>C<sub>máx</sub> (µg / ml)</b>	9,0 3± 1,26	12, 9± 21,5	5,4 4± 4,04	-
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	3,3 2± 0,47	2,5 2± 0,55	2,9 8± 1,26	2,9 8± 1,12

GAN = Ganciclovir, i.v. VAL = valganciclovir, oral

Estos datos son muy escasos para tener conclusiones sobre las recomendaciones posológicas y la eficacia en la población pediátrica con infección congénita por CMV.

*Insuficiencia renal*

La disminución de la función renal reduce el aclaramiento de ganciclovir a partir de valganciclovir con el correspondiente aumento de la semivida terminal. Así pues, es necesario ajustar la dosis de los enfermos con insuficiencia renal (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### *Pacientes sometidos a hemodiálisis*

No se puede dar la dosis recomendada de valganciclovir 450 mg comprimidos recubiertos con película en pacientes que estén recibiendo hemodiálisis. Esto se debe a que la dosis individual de valganciclovir que precisan estos pacientes es menor que la contenida en los comprimidos de 450 mg. Por lo tanto, no se debe usar valganciclovir comprimidos recubiertos con película en estos pacientes (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### *Insuficiencia hepática*

La seguridad y la eficacia de valganciclovir comprimidos recubiertos con película no se han estudiado en pacientes con alteración hepática. La alteración hepática no debe afectar a la farmacocinética de ganciclovir ya que éste se excreta por vía renal, por consiguiente, no se establecen recomendaciones posológicas específicas.

#### *Pacientes con fibrosis quística*

En un estudio farmacocinético de fase I en receptores de trasplante de pulmón con o sin fibrosis quística (FQ), 31 pacientes (16 FQ/15 no-FQ) recibieron profilaxis post-trasplante con 900 mg/día de valganciclovir. El estudio indicó que, estadísticamente, la fibrosis quística no tenía una influencia significativa sobre la media total de exposición sistémica a ganciclovir en receptores de trasplante de pulmón. La exposición al ganciclovir en receptores de trasplante de pulmón fue comparable a la demostrada como eficaz para la prevención de citomegalovirus en otros receptores de trasplante de órganos sólidos.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Valganciclovir es un profármaco de ganciclovir y, por consiguiente, los efectos observados con ganciclovir son igualmente aplicables para valganciclovir. La toxicidad de valganciclovir en los estudios preclínicos de seguridad fue la misma que la observada con ganciclovir y fue inducida con niveles de exposición a ganciclovir comparables a, o más bajos a los alcanzados en humanos a los que se administró dosis de inducción.

Estos hallazgos fueron gonadotoxicidad (pérdida de células testiculares) y nefrotoxicidad (uremia, degeneración celular) que fueron irreversibles, mielotoxicidad (anemia, neutropenia, linfocitopenia) y toxicidad gastrointestinal (necrosis de las células de la mucosa) que fueron reversibles.

Ganciclovir fue mutagénico en células de linfoma de ratón y clastogénico en células de mamífero. Estos resultados son compatibles con los estudios positivos de carcinogenicidad con ganciclovir en ratones. Ganciclovir es un potencial carcinogénico

Estudios adicionales han demostrado que ganciclovir es mutagénico, carcinogénico, teratogénico, embriotóxico y aspermatogénico (ej. alteración de la fertilidad masculina) y suprime la fertilidad femenina. Los datos en animales indican que ganciclovir se excreta en la leche de ratas lactantes.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### **Núcleo de los comprimidos**

Celulosa microcristalina  
Crospovidona (Tipo B)  
Povidona K-30



Ácido esteárico 50

### **Recubrimiento de los comprimidos**

Hipromellosa

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol

Óxido de hierro rojo (E172) .

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) opaco de color blanco con un cierre de polipropileno a prueba de niños con lamina de sellado y bovina de algodón

Envases tipo blister de aluminio/PVC/PE/PVDC

Tamaño de envase: 60 comprimidos.

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

Ninguna precaución especial de eliminación.

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

Cipla Europe NV

De Keyserlei 58-60, Box-19,

2018 Amberes

Bélgica

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

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

Febrero 2017

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

Julio 2019

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>