

**1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA.**

VALGANCICLOVIR 450 mg  
COMPRIMIDO RECUBIERTO

**2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto contiene:  
Valganciclovir Clorhidrato equivalente a  
Valganciclovir 450 mg.  
Excipientes c.s.

**3. INFORMACION CLINICA**

**3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

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

Valganciclovir está indicado para la prevención de enfermedad por CMV en adultos y niños con CMV negativo (desde el nacimiento hasta los 18 años de edad) que han recibido un trasplante de órgano sólido de un donante positivo para CMV.

**3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

**Vía de Administración:** Oral

**Posología**

**Precaución: El estricto cumplimiento de las recomendaciones de dosificación es esencial para evitar una sobredosis (véanse las secciones 3.4 y 3.9).**

Valganciclovir se metaboliza rápida y extensamente para dar ganciclovir después de la dosificación oral. Valganciclovir oral 900mg dos veces al día es equivalente terapéuticamente a ganciclovir 5 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día.

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

**Pacientes adultos**

*Tratamiento de inducción de la retinitis por CMV:*

Para pacientes con retinitis por CMV activa, la dosis recomendada es de 900 mg de Valganciclovir (dos comprimidos de Valganciclovir 450 mg) dos veces al día durante 21 días y, siempre que sea posible, debe tomarse con alimentos. Un tratamiento de inducción prolongado puede aumentar el riesgo de toxicidad para la médula ósea (véase la sección 3.4).

*Tratamiento de mantenimiento de la retinitis por CMV:*

Tras un tratamiento de inducción, o en pacientes con retinitis por CMV inactiva, la dosis recomendada es de 900 mg de Valganciclovir (dos comprimidos de Valganciclovir 450 mg) una vez al día y, siempre que sea posible, debe tomarse con alimentos. Los pacientes cuya retinitis empeora pueden repetir el tratamiento de inducción; sin embargo, se debe considerar la posibilidad de resistencia viral a los medicamentos. La duración del tratamiento de mantenimiento debe determinarse de forma individual.

**Población pediátrica:**

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

**Prevención de la enfermedad por CMV en el trasplante de órgano sólido**

### Pacientes adultos

Para los pacientes con trasplante renal, la dosis recomendada es de 900 mg (2 comprimidos de Valganciclovir 450 mg) una vez al día, comenzando dentro de 10 días posteriores al trasplante y continuando hasta 100 días tras el trasplante. La profilaxis puede prolongarse hasta 200 días tras el trasplante (véanse las secciones 3.4, 3.8 y 4.1).

Para pacientes que han recibido un trasplante de órgano sólido distinto de riñón, la dosis recomendada es de 900 mg (dos comprimidos de Valganciclovir 450 mg) una vez al día, comenzando dentro de los 10 días posteriores al trasplante hasta 100 días después del trasplante.

Siempre que sea posible, los comprimidos deben tomarse con alimentos.

### Población pediátrica

En pacientes pediátricos con trasplante de órgano sólido, desde el nacimiento, que corren el riesgo de desarrollar enfermedad por CMV, la dosis diaria recomendada de Valganciclovir se basa en el área de superficie corporal (ASC) y el aclaramiento de creatinina (CrCl) derivado a partir de la fórmula de Schwartz (CrCLS) y se calcula utilizando la siguiente ecuación:

Dosis pediátrica (mg) = 7 x ASC x CrCLS (véase la fórmula de Mosteller para el ASC y la fórmula de Schwartz para el aclaramiento de creatinina a continuación).

Si el aclaramiento de creatinina de Schwartz calculado supera los 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, entonces debe utilizarse un valor máximo de 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en la ecuación:

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

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

donde k = 0,45\* para los pacientes con una edad < 2 años, 0,55 para niños con una edad comprendida entre 2 y < 13 años y niñas con una edad comprendida entre 2 y 16 años, y 0,7 para niños con una edad comprendida entre 13 y 16 años. Remítase a la dosificación para adultos para pacientes mayores de 16 años de edad.

Los valores de k proporcionados se basan en el método de Jaffe de medición de la creatinina sérica y pueden requerir una corrección cuando se utilizan métodos enzimáticos.

\* Para subpoblaciones apropiadas, También puede ser necesaria una disminución del valor de k (por ejemplo, en pacientes pediátricos con bajo peso al nacer).

Para pacientes pediátricos con trasplante del riñón, la dosis recomendada de una vez al día (7 x ASC x CrCLS) debe comenzar dentro de los 10 días después al trasplante y continuarse hasta 200 días tras el trasplante.

Para los pacientes pediátricos que han recibido un trasplante de órgano sólido distinto al riñón, la dosis recomendada de una vez al día (7x BSA x ClcrS) debe comenzar dentro de los 10 días posteriores al trasplante y continuar hasta 100 días después del trasplante.

Todas las dosis calculadas deben redondearse al incremento de 25 mg más cercano para la dosis real administrable. Si la dosis calculada excede los 900 mg, se debe administrar una dosis máxima de 900 mg. La solución oral es la formulación preferida,

ya que proporciona la capacidad de administrar una dosis calculada de acuerdo con la fórmula anterior; sin embargo, se pueden usar comprimidos recubiertos con película de valganciclovir si las dosis calculadas están dentro del 10% de las dosis de comprimidos disponibles, y el paciente puede tragar los comprimidos. Por ejemplo, si la dosis calculada está entre 405 mg y 495 mg, se puede tomar un comprimido de 450 mg.

Se recomienda controlar regularmente los niveles de creatinina sérica y considerar los cambios en la altura y el peso corporal, y adaptar la dosis según corresponda durante el período de profilaxis.

### **Instrucciones de dosificación especiales**

#### *Población pediátrica:*

La dosificación de pacientes SOT pediátricos se individualiza en función de la función renal del paciente, junto con el área de superficie corporal.

#### *Pacientes de edad avanzada:*

La seguridad y la eficacia no se han establecido en esta población de pacientes. No se han realizado estudios en adultos mayores de 65 años de edad. Dado que el aclaramiento renal disminuye con la edad, el valganciclovir debe administrarse a pacientes de edad avanzada con especial consideración de su estado renal (ver tabla a continuación). (Ver sección 4.2).

#### *Pacientes con insuficiencia renal:*

Los niveles séricos de creatinina o el aclaramiento de creatinina estimado se deben controlar cuidadosamente. Se requiere un ajuste de la dosis de acuerdo con el aclaramiento de creatinina, como se muestra en la tabla a continuación (ver secciones 3.4 y 4.2).

Un aclaramiento de creatinina estimado (ml / min) puede estar relacionado con la creatinina sérica mediante las siguientes fórmulas:

$$\text{Para hombres} = \frac{(140 - \text{edad [años]}) \times (\text{peso corporal [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{creatinina sérica } (\mu\text{mol/l}))}$$

$$\text{Para mujeres} = 0,85 \times \text{valor para los hombres}$$

<b>Aclaramiento de creatinina (CLcr) (ml/min)</b>	<b>Dosis de inducción de Valganciclovir</b>	<b>Dosis de mantenimiento / prevención de Valganciclovir</b>
≥ 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	450 mg (1 comprimido) dos veces a la semana
< 10	No recomendado	No recomendado

Pacientes sometidos a hemodiálisis:

Para pacientes en hemodiálisis (CrCl < 10 ml/min), no puede darse una recomendación de dosis. Por lo tanto los comprimidos recubiertos con película de valganciclovir, no deben usarse en estos pacientes (véanse las secciones 3.4 y 4.2).

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se han establecido la seguridad y eficacia de los comprimidos de Valganciclovir en pacientes con insuficiencia hepática (véase la sección 4.2).

Pacientes con intensa leucopenia grave, neutropenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia;

Véase la sección 3.4 antes de iniciar la terapia. Si hay un deterioro significativo del recuento de células sanguíneas durante el tratamiento con valganciclovir, se debe considerar el tratamiento con factores de crecimiento hematopoyético y / o la interrupción de la dosis (ver sección 3.4).

### **Forma de administración**

Valganciclovir se administra por vía oral y, siempre que sea posible, se debe tomar con alimentos (véase la sección 4.2)

valganciclovir también está disponible en suspensión oral para pacientes que no pueden tragar comprimidos (consulte el Resumen de las características del producto para suspensión oral que contiene valganciclovir).

### **Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar el medicamento**

Los comprimidos no deben romperse o triturarse. Debido a que el valganciclovir se considera un potencial teratógeno y carcinógeno en humanos, se debe tener precaución en el manejo de comprimidos rotos (ver sección 3.4). Evite el contacto directo de comprimidos rotos o triturados con la piel o las membranas mucosas. Si se produce dicho contacto, lávese bien con agua y jabón, enjuague bien los ojos con agua estéril o con agua si no tiene agua estéril.

### **3.3 CONTRAINDICACIONES**

Valganciclovir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a Valganciclovir, ganciclovir o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 5.1.

Valganciclovir está contraindicado durante el periodo de lactancia (véase la sección 3.6).

### **3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Hipersensibilidad cruzada

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

Mutagenicidad, teratogenicidad, carcinogenicidad, fertilidad y anticoncepción

Antes de iniciar el tratamiento con valganciclovir, se debe informar a los pacientes sobre los posibles riesgos para el feto. En estudios en animales, se descubrió que el ganciclovir es mutágeno, teratogénico, espermatogénico y carcinogénico, y un supresor de la fertilidad femenina. Por lo tanto, el valganciclovir debe considerarse un potencial

teratógeno y carcinógeno en humanos con el potencial de causar defectos de nacimiento y cánceres (ver sección 4.3). También se considera probable que el valganciclovir cause una inhibición temporal o permanente de la espermatogénesis. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante y a los menos 30 días después del tratamiento. Se debe aconsejar a los hombres que practiquen la anticoncepción de barrera durante el tratamiento y durante al menos 90 días a partir de ese momento, a menos que sea seguro que la pareja no está en riesgo de embarazo (ver secciones 3.6, 3.8 y 4.3).

El valganciclovir tiene el potencial de causar carcinogenicidad y toxicidad reproductiva a largo plazo.

#### Mielosupresión

Se han observado leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, insuficiencia de la médula ósea y anemia aplásica severas en pacientes tratados con valganciclovir (y ganciclovir). La terapia no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos es inferior a 500 células /  $\mu$ l, si el recuento de plaquetas es inferior a 25000 /  $\mu$ l o si el nivel de hemoglobina es inferior a 8 g / dl (ver secciones 3.2 y 3.8).

Al extender la profilaxis más allá de los 100 días, se debe tener en cuenta el posible riesgo de desarrollar leucopenia y neutropenia (ver secciones 3.2, 3.8 y 4.1).

El valganciclovir debe usarse con precaución en pacientes con citopenia hematológica preexistente o antecedentes de citopenia hematológica relacionada con el fármaco y en pacientes que reciben radioterapia.

Se recomienda controlar regularmente los recuentos sanguíneos y los recuentos de plaquetas durante el tratamiento. El aumento del control hematológico puede estar justificado en pacientes con insuficiencia renal y pediatría, como mínimo cada vez que el paciente asiste a la clínica de trasplante. En pacientes que desarrollan leucopenia grave, neutropenia, anemia y/o trombocitopenia, se recomienda considerar el tratamiento con factores de crecimiento hematopoyéticos y / o la interrupción de la dosis (ver sección 3.2).

#### Diferencia en la biodisponibilidad con ganciclovir oral

La biodisponibilidad de ganciclovir después de una dosis única de 900 mg de valganciclovir es aproximadamente del 60%, en comparación con aproximadamente el 6% después de la administración de 1000 mg de ganciclovir oral (en forma de cápsulas). La exposición excesiva al ganciclovir puede estar asociada con reacciones adversas potencialmente mortales. Por lo tanto, se recomienda cumplir cuidadosamente con las recomendaciones de dosis cuando se instituya la terapia, cuando se cambie de inducción a terapia de mantenimiento y en pacientes que puedan cambiar de ganciclovir oral a valganciclovir ya que el valganciclovir no se puede sustituir por las cápsulas de ganciclovir de forma individualizada. Se debe advertir a los pacientes que cambian de cápsulas de ganciclovir sobre el riesgo de sobredosis si toman más del número recetado de comprimidos de valganciclovir (ver secciones 3.2 y 3.9).

#### Insuficiencia Renal

En pacientes con insuficiencia renal, se requieren ajustes de la dosificación basándose en el aclaramiento de creatinina (véanse las secciones 3.2 y 4.2).

No deben utilizarse comprimidos recubiertos de Valganciclovir en pacientes sometidos a hemodiálisis (véanse las secciones 3.2 y 4.2).

#### Uso con otros medicamentos

Se han notificado convulsiones en pacientes que toman imipenem-cilastatina y ganciclovir. El valganciclovir no debe usarse concomitantemente con imipenem-

cilastatina a menos que los beneficios potenciales superen los riesgos potenciales (ver sección 3.5).

Los pacientes tratados con valganciclovir y (a) didanosina, (b) medicamentos que son conocidos por ser mielosupresores (por ejemplo, zidovudina), o (c) sustancias que afectan la función renal, deben controlarse estrechamente para detectar signos de toxicidad añadida (ver sección 3.5).

El estudio clínico controlado con valganciclovir para el tratamiento profiláctico de la enfermedad por CMV en el trasplante, como se detalla en la sección 4.1, no incluyó pacientes con trasplante de pulmón e intestino. Por lo tanto, la experiencia en estos pacientes de trasplante es limitada.

### **3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

#### Interacciones farmacológicas con Valganciclovir

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas *in vivo* con valganciclovir. Dado que el valganciclovir se metaboliza de forma extensa y rápida a ganciclovir; Se esperan interacciones medicamentosas asociadas con ganciclovir para el valganciclovir.

#### Interacciones farmacológicas con ganciclovir

##### **Interacciones Farmacocinéticas**

##### Probenecid

El probenecid administrado con ganciclovir oral dio como resultado una eliminación renal estadísticamente significativa de ganciclovir (20%) que condujo a una exposición estadísticamente significativamente mayor (40%). Estos cambios fueron consistentes con un mecanismo de interacción que involucra competencia por la secreción tubular renal. Por lo tanto, los pacientes que toman probenecid y valganciclovir deben ser estrechamente monitorizados para determinar la toxicidad del ganciclovir.

##### Didanosina

Se encontró que las concentraciones plasmáticas de didanosina se elevaron consistentemente cuando se administraron con ganciclovir IV. A dosis intravenosas de 5 y 10 mg/kg/día, se ha observado un aumento en el AUC de didanosina que varía del 38 al 67%, confirmando una interacción farmacocinética durante la administración concomitante de estos fármacos. No hubo un efecto significativo en las concentraciones de ganciclovir. Los pacientes deben controlarse estrechamente para determinar la toxicidad por didanosina, p. pancreatitis (ver sección 3.4).

##### Otros antirretrovirales

Las isoenzimas del citocromo P450 no juegan un papel en la farmacocinética del ganciclovir. Como consecuencia, no se prevén interacciones farmacocinéticas con los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.

##### Interacciones farmacodinámicas

##### Imipenem-cilastatina

Se han notificado convulsiones en pacientes que toman ganciclovir e imipenem-cilastatina de forma concomitante y no se puede descartar una interacción farmacodinámica entre estos dos fármacos. Estos medicamentos no deben utilizarse de forma concomitante a menos que los beneficios potenciales superen los posibles riesgos

(ver sección 3.4).

#### Zidovudina

Tanto la zidovudina como el ganciclovir tienen el potencial de causar neutropenia y anemia. Una interacción farmacodinámica puede ocurrir durante la administración concomitante de estos medicamentos. Es posible que algunos pacientes no toleren la terapia concomitante a dosis completas (ver sección 3.4).

#### Posibles interacciones medicamentosas

La toxicidad puede aumentar cuando ganciclovir / valganciclovir se coadministra con otros fármacos que se sabe que son mielosupresores o que están asociados con insuficiencia renal. Esto incluye nucleósidos (por ejemplo, zidovudina, didanosina, estavudina) y análogos de nucleótidos (por ejemplo, tenofovir, adefovir), inmunosupresores (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato, mofetilo), agentes antineoplásicos (por ejemplo, doxorubicina, vinblastina, vincristina, hidroxiurea) y agentes antiinfecciosos (trimetoprim / sulfonamidas, dapsona, anfotericina B, flucitosina, pentamidina). Por lo tanto, estos medicamentos solo deben considerarse para el uso concomitante con valganciclovir si los beneficios potenciales superan los posibles riesgos (ver sección 3.4).

### **3.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

#### Métodos anticonceptivos en hombres y mujeres

Como resultado del potencial de toxicidad reproductiva y teratogenicidad, se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen anticonceptivos efectivos durante y por lo menos 30 días después del tratamiento. Se debe aconsejar a los pacientes varones que practiquen la anticoncepción de barrera durante y al menos durante los 90 días posteriores al tratamiento con valganciclovir, a menos que sea seguro que la pareja no está en riesgo de embarazo (ver secciones 3.4 y 4.3).

#### Embarazo

La seguridad de valganciclovir para uso en mujeres embarazadas no ha sido establecida. Su metabolito activo, ganciclovir, se difunde fácilmente a través de la placenta humana. Con base en su mecanismo de acción farmacológico y toxicidad reproductiva observado en estudios en animales con ganciclovir (ver sección 4.3) existe un riesgo teórico de teratogenicidad en humanos.

El valganciclovir no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio terapéutico para la madre supere 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 la posibilidad de que el ganciclovir se excreta en la leche materna y cause reacciones adversas graves en el lactante. Los datos en animales indican que el ganciclovir se excreta en la leche de ratas lactantes. Por lo tanto, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con valganciclovir (ver secciones 3.3 y 4.3).

#### Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto del valganciclovir en la fertilidad. No se han repetido los estudios de fertilidad con valganciclovir debido a la conversión rápida y extensa de valganciclovir a ganciclovir en el cuerpo. El ganciclovir se asocia con alteración de la fertilidad en estudios con animales (ver sección 4.3).

### 3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han reportado convulsiones, mareos y confusión con el uso de valganciclovir y / o ganciclovir. Si ocurren, tales efectos pueden afectar las tareas que requieren estado de alerta, incluida la capacidad del paciente para conducir y operar maquinaria.

### 3.8 REACCIONES ADVERSAS

#### a) Resumen del perfil de seguridad

El valganciclovir es un profármaco de ganciclovir, que se metaboliza rápida y extensamente a ganciclovir después de la administración oral. Se puede esperar que los efectos indeseables que se sabe están asociados con el uso de ganciclovir ocurran con valganciclovir. Todas las reacciones adversas a medicamentos observadas en estudios clínicos de valganciclovir se han observado previamente con ganciclovir. Por lo tanto, las reacciones adversas a los medicamentos notificadas con ganciclovir intravenoso u oral (formulación que ya no está disponible) o con valganciclovir se incluyen en la tabla de reacciones adversas a medicamentos a continuación.

En pacientes tratados con valganciclovir / ganciclovir, las reacciones adversas más graves y frecuentes son reacciones hematológicas e incluyen neutropenia, anemia y trombocitopenia; ver sección 3.4.

Las frecuencias presentadas en la tabla de reacciones adversas se derivan de una población agrupada de pacientes (n = 1704) que reciben terapia de mantenimiento con ganciclovir o valganciclovir. Se hacen excepciones para la reacción anafiláctica, la agranulocitosis y la granulocitopenia, cuyas frecuencias se derivan de la experiencia posterior a la comercialización. Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con la clase de órganos del sistema MedDRA. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), comunes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1 / 1,000$  a  $<1/100$ ), raras ( $\geq 1 / 10,000$  a  $<1 / 1,000$ ) y muy raro ( $<1 / 10,000$ ).

El perfil de seguridad general de ganciclovir / valganciclovir es consistente en poblaciones de VIH y trasplante, excepto que el desprendimiento de retina solo se ha informado en pacientes con retinitis por CMV. Sin embargo, hay algunas diferencias en la frecuencia de ciertas reacciones. El valganciclovir se asocia con un mayor riesgo de diarrea en comparación con el ganciclovir intravenoso. Pirexia, infecciones por candida, depresión, neutropenia grave (ANC  $<500/\mu\text{L}$ ) y reacciones cutáneas se informan con mayor frecuencia en pacientes con VIH. La disfunción renal y hepática se informa con mayor frecuencia en los receptores de trasplantes de órganos.

#### b) Lista tabulada de reacciones adversas a los medicamentos

Sistema Corporal	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Raras (de $\geq 1/10.000$ a $<1/1000$ )
Infecciones e infestaciones	Infecciones con candida incluyendo candidiasis oral, infección del	Sepsis. Influenza, infección de las vías urinarias, celulitis		

	tracto respiratorio superior.			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia anemia	trombocitopenia leucopenia , pancitopenia	Falla de la medula osea	Anemia aplásica, Agranulocitosis* Granulocitopenia*
Trastornos del sistema inmunitario		Hipérsensibilidad		Reacción anafiláctica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Peso Disminuido		
Trastornos psiquiátricos		Depresión, ansiedad, Estado confusión	Agitación, desorden psicótico, alucinación, pensamiento anormal	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	insomnio, disgeusia (alteración del gusto), hipoestesia, parestesia, neuropatía periférica, mareo, convulsiones	temblor	
Trastornos oculares		Edema macular, desprendimiento de la retina (**), flotadores vítreos, dolor ocular, deterioro visual, conjuntivitis		
Trastornos del oído y del laberinto		Dolor de oídos	Sordera	
Trastornos cardíacos			Arritmia	
Trastornos vasculares		Hipotensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, tos			
Trastornos	Diarrea,	Dolor abdominal,		

gastrointestinales	nausea, vómitos, dolor abdominal	superior, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, disfagia, ulceración de la boca, pancreatitis, distensión abdominal.		
Trastornos hepatobiliares		Función hepática anormal, incremento de la fosfatasa alcalina en la sangre, la aspartato aminotransferasa y la alanina aminotransferasa		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis	Sudoración nocturna, prurito, erupción cutánea, alopecia.	urticaria, piel seca	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda, mialgia, artralgia, espasmos musculares		
Trastornos renales y urinarios		Disminución del aclaramiento renal de creatinina, incremento de creatinina en sangre, disfunción renal	Hematuria, insuficiencia renal	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Infertilidad masculina	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, fiebre	escalofríos, dolor, malestar general, astenia	Dolor torácico	

\* Las frecuencias de estas reacciones adversas se derivan de la experiencia posterior a la comercialización.

\*\* El desprendimiento de retina solo se ha informado en pacientes con con SIDA tratado por reinitis 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 generalmente ocurre durante la primera o segunda semana de la terapia de inducción. El recuento de células generalmente se normaliza dentro de 2 a 5 días después de la interrupción del medicamento o la reducción de la dosis (ver sección 3.4).

### Trombocitopenia

Los pacientes con bajos recuentos de plaquetas iniciales (<100.000 /  $\mu$ L) tienen un mayor riesgo de desarrollar trombocitopenia. Los pacientes con inmunosupresión iatrogénica debido al tratamiento con fármacos inmunosupresores tienen un mayor riesgo de trombocitopenia que los pacientes con SIDA (ver sección 3.4). La trombocitopenia severa puede estar asociada con hemorragias potencialmente mortales.

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

La neutropenia grave (ANC <500/ $\mu$ L) se observa con más frecuencia en pacientes con retinitis por CMV (14%) que reciben tratamiento con valganciclovir, ganciclovir intravenoso u oral que en pacientes con trasplante de órgano sólido que reciben valganciclovir u oral ganciclovir. En pacientes que recibieron valganciclovir o ganciclovir oral hasta el día 100 después del trasplante, la incidencia de neutropenia severa fue del 5% y 3% respectivamente, mientras que en los pacientes que recibieron valganciclovir hasta el día 200 después del trasplante, la incidencia de neutropenia severa fue del 10%.

Hubo un aumento mayor en la creatinina sérica en pacientes con trasplante de órgano sólido tratados hasta el día 100 o el día 200 después del trasplante con valganciclovir y ganciclovir oral en comparación con pacientes con retinitis por CMV. Sin embargo, la alteración de la función renal es una característica común en pacientes con trasplante de órganos sólidos.

El perfil de seguridad general de valganciclovir no cambió con la extensión de profilaxis hasta 200 días en pacientes con trasplante renal de alto riesgo. Se notificó 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 grupos.

### **c. Población pediátrica**

El valganciclovir se ha estudiado en 179 pacientes pediátricos con trasplante de órganos sólidos con riesgo de desarrollar enfermedad por CMV (de 3 semanas a 16 años) y en 133 recién nacidos con enfermedad congénita por CMV sintomática (de 2 a 31 días), con una exposición al ganciclovir de duración de 2 a 200 días.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en el tratamiento en ensayos clínicos pediátricos fueron diarrea, náuseas, neutropenia, leucopenia y anemia.

En pacientes con trasplante de órgano sólido, el perfil de seguridad general fue similar en pacientes pediátricos en comparación con los adultos. Se informó que la neutropenia tuvo una incidencia ligeramente mayor en los dos estudios realizados en pacientes pediátricos de trasplante de órganos sólidos en comparación con los adultos, pero no hubo una correlación entre la neutropenia y los eventos adversos infecciosos en la población pediátrica.

En pacientes pediátricos con trasplante renal, la prolongación de la exposición al valganciclovir hasta 200 días no se asoció con un aumento general en la incidencia de eventos adversos. La incidencia de neutropenia grave (ANC <500 / $\mu$ L) fue mayor en pacientes renales pediátricos tratados hasta el día 200 en comparación

con pacientes pediátricos tratados hasta el día 100 y en comparación con pacientes adultos trasplantados de riñón tratados hasta el día 100 o el día 200 (consulte la sección 3.4). Solo se dispone de datos limitados en neonatos o niños con infección por CMV congénita sintomática tratados con valganciclovir, sin embargo, la seguridad parece ser consistente con el perfil de seguridad conocido de valganciclovir / ganciclovir.

### **3.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO**

Se espera que una sobredosis de valganciclovir pueda provocar un aumento de la toxicidad renal (ver secciones 3.2 y 3.4).

Se han recibido informes de sobredosis de ganciclovir intravenoso, algunos con resultados fatales, de ensayos clínicos y durante la experiencia posterior a la comercialización. En algunos de estos casos, no se informaron eventos adversos. La mayoría de los pacientes experimentaron uno o más de los siguientes eventos adversos:

- *Toxicidad hematológica*: mielosupresión que incluye pancitopenia, aplasia medular, leucopenia, neutropenia, granulocitopenia.
- *Hepatotoxicidad*: hepatitis, trastorno de la función hepática.
- *Toxicidad renal*: empeoramiento de la hematuria en un paciente con insuficiencia renal preexistente, insuficiencia renal aguda, creatinina elevada.
- *Toxicidad gastrointestinal*: dolor abdominal, diarrea, vómitos.
- *Neurotoxicidad*: temblor generalizado, convulsión.

La hemodiálisis y la hidratación pueden ser beneficiosas para reducir los niveles plasmáticos en sangre en pacientes que reciben una sobredosis de valganciclovir (ver sección 4.2).

## **4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICA**

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

#### Mecanismo de acción

El Valganciclovir es un éster L-valílico (profármaco) de ganciclovir. Después de la Administración oral, el valganciclovir se metaboliza rápida y extensamente a ganciclovir por las esterasas intestinales y hepáticas. El ganciclovir es un análogo sintético de la 2'-desoxiguanosina e inhibe la replicación de los virus del herpes in vitro e in vivo. Los virus humanos sensibles incluyen el citomegalovirus humano (HCMV), virus herpes simplex-1 y -2 (HSV-1 y HSV-2), virus de herpes humano -6, -7 y -8 (HHV-6, HHV-7, HHV8), Virus de Epstein-Barr (EBV), virus varicela zóster (VZV) y virus de la hepatitis B (VHB).

En células infectadas por CMV, el ganciclovir se fosforila inicialmente a ganciclovir monofosfato por la proteína quinasa viral, pUL97. Las cinasas celulares producen fosforilación adicional para producir ganciclovir trifosfato, que luego se metaboliza lentamente intracelularmente. Se ha demostrado que el metabolismo del trifosfato ocurre en células infectadas con HSV y HCMV con vidas medias de 18 y entre 6 y 24 horas respectivamente, después de la eliminación del ganciclovir extracelular. Como la fosforilación depende en gran medida de la quinasa viral, la fosforilación de ganciclovir se produce preferentemente en células infectadas por virus.

La actividad virustática del ganciclovir se debe a la inhibición de la síntesis de ADN viral por: (a) inhibición competitiva de la incorporación de desoxiguanosina-trifosfato en el ADN por ADN polimerasa viral, y (b) incorporación de trifosfato de ganciclovir al DNA vírico originando la terminación del DNA o limitando la elongación posterior del DNA vírico.

#### Actividad antiviral

La actividad antiviral in vitro, medida como IC<sub>50</sub> de ganciclovir frente a CMV, está en el intervalo de 0,08 µM (0.02 µg / ml) a 14 µM (3,5 µg / ml).

El efecto antiviral clínico de valganciclovir se ha demostrado en el tratamiento de pacientes con SIDA con retinitis por CMV recién diagnosticada. El desprendimiento de CMV disminuyó en la orina del 46% (32/69) de los pacientes en la entrada al estudio al 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:*

Los pacientes con retinitis por CMV recién diagnosticada se asignaron al azar en un estudio a la terapia 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 en la semana 4 fue comparable en ambos grupos de tratamiento, 7/70 y 7/71 pacientes progresaron en los grupos de ganciclovir intravenoso y valganciclovir respectivamente.

Después de la dosis de 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 fue de 219 (125) días.

###### *Prevención 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 cardíaco, hepático y renal (pacientes con trasplante de pulmón y gastrointestinales que no se incluyeron en el estudio) con alto riesgo de enfermedad por CMV (D + / R-), que recibieron 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 después del trasplante. La incidencia de enfermedad por CMV (síndrome CMV + enfermedad invasiva tisular) durante los primeros 6 meses post-trasplante fue del 12.1% en el grupo con valganciclovir (n = 239) en comparación con el 15.2% en el grupo con ganciclovir oral (n = 125). La gran mayoría de los casos ocurrieron después del cese de la profilaxis (después del Día 100) y los casos del grupo con valganciclovir tuvieron un promedio más tardío que los aparecidos en el grupo de ganciclovir oral. La incidencia de rechazo agudo en los primeros 6 meses fue del 29,7% en pacientes randomizados a valganciclovir en comparación con el 36,0% en el grupo del ganciclovir oral, la incidencia por pérdida del injerto equivalente, que ocurre en cada grupo el 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 por CMV<sup>1</sup>, población con ITT<sup>A</sup> a los 12 meses.**

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

<sup>1</sup> Se considera enfermedad por CMV tanto el síndrome por CMV como la enfermedad invasiva tisular.

<sup>2</sup> CMV 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>A</sup> Los resultados encontrados hasta los 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 viral

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. 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 aislados de leucocitos polimorfonucleares (PMNL) 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.

*Prevención de la enfermedad por CMV en trasplantes:*

### Estudio 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 los estudios con valganciclovir en todos los subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento de la infección por CMV en pacientes inmunocomprometidos (ver sección 3.2 para información sobre el uso pediátrico).

*Prevención 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 3.2), las exposiciones que se alcanzaron fueron similares a las de adultos (ver sección 4.2). 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 3.8). 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 3.2), 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 3.8)

Estos datos respaldan la extrapolación de datos de eficacia de adultos a niños y brindan recomendaciones posológicas para 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 3.2) en 2 días consecutivos, las exposiciones fueron similares a las observadas en adultos (ver sección 4.2). 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.

#### *CMV congénito*

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 4.2). 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 se recomienda actualmente para el valganciclovir. El diseño de los estudios y resultados obtenidos son demasiado escasos para permitir las conclusiones precisas sobre eficacia y seguridad de valganciclovir.

## **4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

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

La proporcionalidad de la dosis con respecto al AUC de ganciclovir después de la administración de valganciclovir en el intervalo de dosis de 450 a 2625 mg se demostró solo en condiciones de alimentación.

Absorción

Valganciclovir es un profármaco de ganciclovir. Se absorbe perfectamente en el tubo digestivo y se metaboliza de rápida y extensamente 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 de pacientes seropositivos para VIH y seropositivos para CMV después de la administración de ganciclovir y valganciclovir durante una semana es:

Parámetro	Ganciclovir (5 mg/kg, i.v. n = 18	Valganciclovir (900 mg, v.o.) n = 25	
		Ganciclovir	Valganciclovir
AUC (0-12 h) ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	28,6 $\pm$ 9,0	32,8 $\pm$ 10,1	0,37 $\pm$ 0,22
C <sub>máx</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	10,4 $\pm$ 4,9	6,7 $\pm$ 2,1	0,18 $\pm$ 0,06

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

*Valganciclovir en pacientes con trasplante de órgano sólido:*

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

Parámetro	Ganciclovir (1000 mg tres veces al día) n = 82	Valganciclovir (900 mg, una vez al día) n = 161
		Ganciclovir
AUC (0-24 h) ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	28,0 $\pm$ 10,9	46,3 $\pm$ 15,2
C <sub>máx</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	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 con 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<sub>max</sub> 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 3.2).

#### Distribución:

Debido a la conversión rápida de valganciclovir a ganciclovir, no se ha determinado la unión a proteínas de valganciclovir. El volumen de distribución en estado estacionario (Vd) del ganciclovir después de la administración intravenosa fue de  $0.680 \pm 0.161$  l / kg (n = 114). Para ganciclovir IV, el volumen de distribución se correlaciona con el peso corporal con valores para el volumen de distribución en estado estacionario que van desde 0.54-0.87 L / kg. Ganciclovir penetra el líquido cefalorraquídeo. La unión a las proteínas plasmáticas fue de 1% -2% sobre las concentraciones de ganciclovir de 0.5 y 51 µg / ml.

#### Biotransformación

El valganciclovir se metaboliza rápida y extensamente a ganciclovir; no se conoce ningún otro metabolito, el ganciclovir en sí no se metaboliza de manera significativa.

#### Eliminación

Después de la administración de valganciclovir oral, el medicamento se hidrolizó rápidamente a ganciclovir. El ganciclovir se elimina de la circulación sistémica por filtración glomerular y secreción tubular activa. En pacientes con función renal normal, más del 90% de los ganciclovir administrados por vía intravenosa se recuperaron sin metabolizar en la orina en 24 horas. En pacientes con función renal normal, las concentraciones plasmáticas posteriores al pico de ganciclovir después de la administración de valganciclovir disminuyen con una vida media que oscila entre 0.4 h y 2.0 h.

#### Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

##### *Población pediátrica*

En un ensayo Fase II de farmacocinética y de seguridad en pacientes pediátricos (de 4 meses a 16 años, n = 63) con un trasplante de órganos sólidos se administró valganciclovir una vez al día continuando hasta los 100 días. Los parámetros farmacocinéticos fueron similares en todo tipo de órgano y rango de edad y comparable a los 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<sub>0-24h</sub> fueron muy similares en todos los grupos de edad, incluidos los adultos. La media de los valores del AUC<sub>0-24h</sub> y la C<sub>max</sub> 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<sub>0-24h</sub> y la C<sub>max</sub> 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<sub>1/2</sub>); 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<sub>0-24h</sub> del ganciclovir estimados por el modelo de estos dos estudios, así como la media y la desviación estándar del AUC<sub>0-24h</sub>, la C<sub>máx</sub>, el aclaramiento (CL) y la t<sub>1/2</sub> de los grupos de edad pediátrica relevantes, en comparación con los datos de los adultos.

Parámetro PK	Adultos*	Grupos pediátricos			
	≥ 18 años (n=160)	< 4 meses (n=14)	4 meses - ≤ 2 años (n=17)	> 2 - < 12 años (n=21)	≥ 12 años - 16 años (n=25)
AUC <sub>0-24h</sub> (µg.h/ml)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
Intervalo de AUC <sub>0-24h</sub>	15,4 - 116,1	34 - 124	34 - 152	36 - 108	22 - 93
C <sub>máx</sub> (µg/ml)	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
Aclaramiento (l/h)	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
t <sub>1/2</sub> (h)	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 superficie corporal (ASC) y el aclaramiento de creatinina (CrCl) derivado de una fórmula de Schwartz modificada y se calculó usando el algoritmo de dosificación presentado en la sección 3.2.

La farmacocinética de ganciclovir después de la administración de valganciclovir también se evaluó en dos estudios en neonatos y recién nacidos con enfermedad congénita por CMV sintomática. En el primer estudio, 24 neonatos de entre 8 y 34 días recibieron 6 mg / kg de ganciclovir intravenoso dos veces al día. Los pacientes fueron tratados con valganciclovir oral, donde la dosis de valganciclovir en polvo para la solución oral varió de 14 mg / kg a 20 mg / kg dos veces al día, la duración total del tratamiento fue de 6 semanas. Una dosis de 16 mg / kg dos veces al día de valganciclovir en polvo para solución oral proporcionó una exposición comparable al ganciclovir como ganciclovir intravenoso 6 mg / kg dos veces al día en neonatos, y también logró una exposición al ganciclovir similar a la dosis intravenosa efectiva de 5 mg / kg en adultos.

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

Parámetro PK	Adultos	Grupo pediátrico (neonatos y lactantes)		
	5 mg/kg de GAN Dosis única (n=8)	6 mg/kg de GAN 2 veces al día (n=19)	16 mg/kg de VAL 2 veces al día (n=19)	16 mg/kg de VAL 2 veces al día (n = 100)
AUC <sub>0-∞</sub> (µg.h/ml)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC <sub>0-12h</sub> (µg.h/ml)	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C <sub>máx</sub> (µg/ml)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4. 04	-
t <sub>1/2</sub> (h)	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0. 55	2,98 ± 1. 26	2,98 ± 1,12

GAN = Ganciclovir, por vía i.v.

VAL = Valganciclovir, por vía oral

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

Ancianos:

No hay investigaciones sobre la farmacocinética de valganciclovir o ganciclovir en adultos mayores de 65 años (ver sección 3.2)

Pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética de ganciclovir a partir de una dosis oral única de 900 mg de valganciclovir evaluado en 24 personas sanas con insuficiencia renal.

**Parámetros farmacocinéticos de ganciclovir a partir de una dosis oral única de 900 mg valganciclovir tabletas en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal:**

Aclaramiento estimado de creatinina mL/min	N	Aclaramiento Aparente (mL/min) media ± SD	AUC last (ug-h/mL) media ± SD	Vida media (horas) Media ± SD
51 - 70	6	249 ± 99	49.5 ± 22.4	4.85 ± 1.4
21 - 50	6	136 ± 64	91.9 ± 43.9	10.2 ± 4.4
11- 20	6	45 ± 11	223 ± 46	21.8 ± 5.2
≤ 10	6	12.8 ± 8	366 ± 66	67.5 ± 34

Disminución de la función renal que resulta en una disminución del aclaramiento de ganciclovir de valganciclovir con un aumento correspondiente en la vida media terminal. Por lo tanto, se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 3.2 y 3.4).

Pacientes que se someten a hemodiálisis

Para pacientes que reciben hemodiálisis, no se pueden administrar recomendaciones de dosis para el valganciclovir. Esto se debe a que una dosis individual de valganciclovir requerida para estos pacientes es menor que la concentración de comprimidos de 450 mg. Por lo tanto, valganciclovir no debe usarse en estos pacientes (ver secciones 3.2 y 3.4)

Pacientes estables de trasplante de hígado

La farmacocinética de ganciclovir de valganciclovir en pacientes con trasplante hepático estable se investigó en un estudio cruzado de 4 partes (N = 28). La biodisponibilidad de ganciclovir de valganciclovir, después de una dosis única de 900 mg de valganciclovir en condiciones de alimentación, fue de aproximadamente 60%. El ganciclovir AUC<sub>0-24h</sub> fue comparable al obtenido con 5 mg / kg de ganciclovir intravenoso en pacientes con trasplante hepático.

Pacientes con insuficiencia hepática

La seguridad y eficacia del valganciclovir no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. La insuficiencia hepática no debe afectar la farmacocinética de ganciclovir ya que se excreta por vía renal y, por lo tanto, no se recomienda una dosis específica.

Pacientes con fibrosis quística

En un estudio farmacocinético de fase I en receptores de trasplante de pulmón con o sin fibrosis quística (CF), 31 pacientes (16 CF / 15 sin FQ) recibieron profilaxis postrasplante con 900 mg / día de valganciclovir. El estudio indicó que la fibrosis quística no tuvo una

influencia estadísticamente significativa en la exposición general sistémica promedio al ganciclovir en los receptores de trasplante de pulmón. La exposición a ganciclovir en receptores de trasplante de pulmón fue comparable a la que se demostró que es eficaz en la prevención de la enfermedad por CMV en otros receptores de trasplante de órgano sólido.

#### **4.3 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD**

El Valganciclovir es un profármaco de ganciclovir y, por lo tanto, los efectos observados con ganciclovir se aplican por igual al Valganciclovir.

El ganciclovir fue mutagénico en células de linfoma de Ratón y clastogénico en células de mamíferos. Dichos resultados son consistentes con el estudio positivo de carcinogenicidad en ratones con ganciclovir. El ganciclovir es un potencial carcinógeno.

El ganciclovir causa problemas de fertilidad y teratogenicidad en los animales. En base a los estudios en animales en los que se indujo la espermatogénesis a exposiciones sistémicas de ganciclovir por debajo de los niveles terapéuticos, se considera probable que el ganciclovir cause la inhibición de la espermatogénesis humana.

Los datos en animales indican que el ganciclovir se excreta en la leche de ratas lactantes.

#### **5. DATOS FARMACEUTICOS**

##### **5.1 LISTA DE EXCIPIENTES**

Celulosa Microcristalina  
Polvinilpirrolidona  
Crospovidona  
Ácido Esteárico  
Hipromelosa  
Dióxido de Titanio  
Polietilenglicol  
Óxido de Hierro Rojo  
Polisorbato 80

##### **5.2 INCOMPATIBILIDADES**

No procede.

##### **5.3 INFORMACIÓN RELACIONADA A LA FECHA DE EXPIRACIÓN.**

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

##### **5.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Consérvese a temperatura no mayor a 30°C, protegido de la luz y humedad.  
No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

#### **6. REFERENCIA**

MHRA  
03/2018  
Winthrop Pharmaceuticals UK Limited

#### **7. REVISIÓN LOCAL**

Versión 2  
Agosto/2018