FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Valcyte 50 mg/ml polvo para solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco contiene 5,5 g de hidrocloruro de valganciclovir, por 12 g de polvo para solución oral.
Cada ml de solución reconstituida contiene 50 mg por ml de valganciclovir (como hidrocloruro)
Excipientes con efecto conocido:
Este medicamento contiene 1mg/ml de benzoato de sodio y menos de 1 mmol de sodio (23mg)/ml tras reconstitución esto es esencialmente "exento de sodio". Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución oral

El polvo es un granulado de color blanco a ligeramente amarillento.
Cuando el polvo es disuelto, se forma una solución clara, de incolora a parda.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Valcyte está indicado para la prevención 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

Advertencia – se deben seguir estrictamente las recomendaciones sobre la posología para evitar sobredosificación (ver secciones 4.4 y 4.9)

Después de su administración oral, el valganciclovir se metaboliza de forma rápida y extensa a ganciclovir. 900 mg de valganciclovir por via oral, dos veces al día, es equivalente terapéuticamente a 5 mg/kg de ganciclovir administrado por vía intravenosa dos veces al día. La exposición sistémica a ganciclovir después de la administración oral de 900 mg de valganciclovir solución oral es equivalente a la de 900 mg de valganciclovir comprimidos.

Tratamiento de la retinitis por citomegalovirus (CMV)

Pacientes adultos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 veces al día durante 21 días. 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 una vez al día. 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 fármaco.

La duración del tratamiento de mantenimiento debe establecerse de manera individual.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Valcyte en el tratamiento de la retinitis por CMV no ha sido establecida en ensayos clínicos adecuados y bien controlados en pacientes pediátricos.

Prevención 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 una vez al día, comenzando dentro de los 10 días post-trasplante y continuando hasta los 100 días post-trasplante. La profilaxis puede prolongarse 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 una vez al día, comenzando dentro de los 10 días post-trasplante y continuando hasta los 100 días post-trasplante.

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 Valcyte está basada en el área de superficie corporal (ASC) y el aclaramiento de creatinina (rClcr) obtenido mediante la fórmula de Schwartz (ClcrS), y se calcula mediante la siguiente ecuación:

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

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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. en pacientes pediátricos con bajo peso al nacer).

En pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal, la dosis en mg una vez al día recomendada (7 × ASC × CcrS) 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 × ASC × ClcrS) comenzará a administrarse en los 10 días post-trasplante y se mantendrá hasta 100 días post-trasplante.

Todas las dosis calculadas deben redondearse hasta el incremento de 25 mg más próximo para obtener la dosis que se debe administrar. El dispensador oral está graduado en ml. Una dosis de 50 mg equivale a 1 ml:

dosis de valganciclovir	Valcyte polvo para solución oral para ser administrado
50 mg	1 ml
75 mg	1,5 ml
100 mg	2 ml
500 mg	10 ml

Si la dosis calculada excede de 900 mg (2 x 9 ml), se administrará una dosis máxima de 900 mg (2 x 9 ml). La solución oral es la formulación preferible, dado que permite administrar la dosis calculada conforme a la fórmula anterior; no obstante, pueden usarse los comprimidos recubiertos de Valcyte 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Instrucciones posológicas especiales

Población pediátrica:
La posología en pacientes pediátricos receptores de trasplantes de órgano sólido se individualizará según la función renal junto con el área de superficie corporal.

Pacientes de edad avanzada:
Se desconoce la seguridad y la eficacia del tratamiento en los pacientes de edad avanzada. No se han llevado a cabo estudios en adultos mayores de 65 años de edad. Ya que el aclaramiento renal disminuye con la edad, Valcyte se debe ser administrardo a pacientes de edad avanzada prestando teniendo especial atención consideración cona su estatusestado renal (ver tabla a continuación abajo). (Ver sección 5.2)

Pacientes con insuficiencia renal:
Los niveles séricos de creatinina o el aclaramiento estimado de creatinina 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 las siguientes fórmulas:

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

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

Clcr (ml/min)	Dosis de inducción de valganciclovir	Dosis de mantenimiento/Dosis de prevención de valganciclovir
≥ 60	900 mg dos veces al día	900 mg una vez al día
40 – 59	450 mg dos veces al día	450 mg una vez al día
25 – 39	450 mg una vez al día	225 mg una vez al día
10 – 24	225 mg una vez al día	125 mg una vez al día
<10	200 mg tres veces a la semana tras diálisis	100 mg tres veces a la semana tras diálisis

Pacientes sometidos a hemodiálisis:
Es necesario ajustar la dosis para pacientes en hemodiálisis (Clcr < 10 ml/min) (ver secciones 4.4 y 5.2) y en la tabla de arriba se da una recomendación de dosis.

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

Pacientes con leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia graves:
Antes de comenzar el tratamiento, ver sección 4.4.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Forma de administración

Valcyte se administra por vía oral, y siempre que sea posible, debe tomarse con alimentos (ver sección 5.2).*Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento*
Valcyte polvo para solución oral requiere ser reconstituido antes de su administración oral. Se incluyen dos dispensadores de dosificación oral con graduación hasta10 ml (500 mg) con graduaciones de 0,5 ml (25mg). Se recomienda que el paciente use el dispensador. La duración máxima de uso de un dispensador está especificada para 20 aplicaciones. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver secciones 4.4 y 6.6.

4.3. Contraindicaciones

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

Valcyte 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 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 Valcyte a pacientes con hipersensibilidad conocida al aciclovir o penciclovir (o a sus profármacos valaciclovir o famciclovir respectivamente).

Precauciones que se deben tomar antes de la manipulación
Debido a su carácter teratogénico, el polvo de Valcyte y la solución reconstituida deben manejarse con precaución. Debe evitarse su inhalación. Si el polvo o la solución contactan directamente con la piel, esta zona debe lavarse a fondo con agua y jabón. Si la solución entra en los ojos, los ojos deben lavarse de forma inmediata con agua abundante (ver sección 6.6).

Mutagenicidad, teratogenicidad, carcinogenicidad, fertilidad y contracepción
Antes de iniciar el tratamiento de valganciclovir, se debe advertir a los pacientes del riesgo potencial para el feto. En estudios con animales, se ha observado el poder mutágeno, teratógeno, carcinógeno, y supresor de la fertilidad del ganciclovir. Por tanto, Valcyte debe considerarse como un teratógeno y carcinógeno 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 Valcyte inhiba la espermatogénesis de forma transitoria o permanente. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que empleen medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta, por lo 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 corre el riesgo de quedarse embarazada (ver secciones 4.6, 4.8 y 5.3).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Mielosupresión
Se han descrito casos graves de leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, fallo de la médula ósea y anemia aplásica en pacientes tratados con Valcyte (y con ganciclovir). No debe iniciarse este tratamiento si el recuento absoluto de neutrófilos es menor de 500 células/µl, el recuento de plaquetas es menor de 25.000/µl 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).

Valcyte debe emplearse con precaución en pacientes con citopenia hematológica pre-existente, o con antecedentes de citopenia relacionada con la administración de medicamentos, y en pacientes que estén recibiendo radioterapia.

Se debe 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 secciones 4.2 y 4.8).

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

Uso con otros medicamentos
Se han descrito convulsiones en pacientes tratados con imipenem-cilastatina y ganciclovir. Valcyte no debe administrarse al mismo tiempo que imipenem-cilastatina, a menos que los posibles beneficios excedan los riesgos potenciales (ver sección 4.5).

Los pacientes tratados con Valcyte y (a) didanosina, (b) medicamentos con efecto mielosupresor conocido (ej. zidovudina), o(c) sustancias que afecten a la función renal, deben vigilarse 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.

Dieta controlada
Para pacientes con una dieta controlada en sodio, este medicamento contiene menos de 1mmol (23mg) /ml tras la reconsitucion; es decir esencialmente “exento de sodio”).

Ácido benzoico y benzoatos (benzoato de sodio)
Este medicamento contiene 100 mg de benzoato de sodio en cada frasco de 12 g, lo que equivale a 1 mg / ml después de la reconstitución. La sal de benzoato puede aumentar la ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos) en bebés recién nacidos (hasta 4 semanas de edad). El aumento de la bilirrubinemia tras

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

su desplazamiento de la albúmina puede aumentar la ictericia neonatal, que puede evolucionar a kernícterus (depósitos de bilirrubina no conjugada en el tejido cerebral).

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 Valcyte. 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 el ganciclovir.

Interacciones farmacológicas con ganciclovir

Interacciones farmacocinéticas

Probenecid

El probenecid, administrado junto con el ganciclovir por vía oral, disminuye significativamente el aclaramiento renal del 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 lo tanto, hay que vigilar con cuidado 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, se ha observado un incremento del AUC de didanosina que varía entre 38 y 67 % , lo que confirma la interacción farmacocinética cuando se administran de forma concomitante ambos fármacos. No se ha observado ninguna modificación significativa de las concentraciones de ganciclovir. Hay que vigilar cuidadosamente la posible toxicidad de la didanosina para estos pacientes. Ej. Pancreatitis (ver sección 4.4)

Otros antirretrovirales

Las isoenzimas del citocromo P450 no intervienen en la farmacocinética del ganciclovir. Como consecuencia, no cabe esperar interacciones farmacocinéticas con inhibidores de la proteasa e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa.

Interacciones farmacodinámicas

Imipenem-cilastatina

Se han descrito convulsiones en pacientes tratados con ganciclovir e imipenem-cilastatina al mismo tiempo y no se puede descartar una interacción farmacodinámica entre estos dos fármacos. Estos medicamentos no deben administrarse a la vez, a menos que los posibles beneficios excedan los riesgos potenciales (ver sección 4.4).

Zidovudina

Tanto la zidovudina como el ganciclovir pueden inducir neutropenia y anemia. Puede darse una interacción farmacodinámica por la administración concomitante de ambos fármacos. Algunos pacientes no toleran el tratamiento conjunto a dosis completas (ver sección 4.4).

Otras potenciales interacciones farmacológicas

La toxicidad puede verse aumentada cuando se administra conjuntamente ganciclovir/valganciclovir con otros fármacos conocidos por ser mielosupresores o estar asociados a insuficiencia renal. Esto incluye nucleósidos (ej. zidovudina, didanosina, estavudina) y análogos de nucleótidos (ej. tenofovir, adefovir),

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

inmunosupresores (ej. ciclosporina, tacrolimus, micofenolato de mofetilo), agentes antineoplásicos (ej. doxorrubicina, vinblastina, vincristina, hidroxiurea) y agentes antiifecciosos (trimetoprim/sulfonamidas, dapsona, anfotericina B, flucitosina, pentamidina). El uso concomitante de valganciclovir con todos estos fármacos se debe considerar sólo si los posibles beneficios superan a los riesgos potenciales (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Como consecuencia de la potencial toxicidad y teratogenicidad sobre la reproducción, se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil el uso de medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta por lo menos 30 días del tratamiento. Se debe aconsejar a los varones que utilicen medidas anticonceptivas de barrera durante y hasta, por lo menos, 90 días después del tratamiento con valganciclovir, a menos que exista la seguridad de que la pareja no corre el riesgo de quedarse embarazada (ver secciones 4.4 y 5.3).

Embarazo

No se ha establecido la seguridad del uso de Valcyte en mujeres embarazadas. 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 animales con ganciclovir (ver sección 5.3).

Valcyte no debe emplearse 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 el ganciclovir se excreta en la leche materna humana pero no se puede descartar esta posibilidad, con las consiguientes reacciones adversas graves para el lactante. Los datos en animales indican que ganciclovir se excreta en la leche de ratas lactantes. Por lo tanto, debe interrumpirse 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 Valcyte 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 Valcyte, 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 con 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 clíncos 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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
El uso de Valcyte y/o de ganciclovir se ha asociado con reacciones adversas como convulsiones, , mareosy confusión. Si aparece cualquiera de estas reacciones, podrían alterar las tareas que exigen un estado de alerta, como la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

a. 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. Los efectos adversos conocidos asociados a la utilización de ganciclovir puede esperarse que ocurran con valganciclovir. Todas las reacciones adversas al medicamento observadas en los estudios clínicos de valganciclovir se habían observado antes con ganciclovir. Por tanto, las reacciones adversas al medicamento notificadas con ganciclovir IV u oral (formulación ya no disponible) o con valganciclovir están incluídas en la tabla de reacciones adversas al medicamento que se muestra a continuación.

Las reacciones adversas más graves y frecuentes en pacientes tratados con valganciclovir/ganciclovir son reacciones hematológicas e incluyen neutropenia, anemia y trombocitopenia (ver sección 4.4).

Las frecuencias recogidas en la tabla de reacciones se obtienen de un grupo de pacientes (n=1704) que están recibiendo tratamiento de mantenimiento con ganciclovir o valganciclovir. Se ha hecho una excepción para las reacciones anafilácticas, agranulocitosis y granulocitopenia, en las que la frecuencia se obtiene de la experiencia durante la comercialización. Las reacciones adversas se nombran según la clasificación por grupos y sistemas MedDRA. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) y muy raras (< 1/10.000).

El perfil general de seguridad de ganciclovir/valganciclovir es coherente en poblaciones con VIH y transplantados salvo para el desprendimiento de retina, notificado unicamente en pacientes con retinitis por CMV. Sin embargo, existen algunas diferencias en la frecuencia de determinadas reacciones.
Valganciclovir se asocia a un mayor riesgo de diarrea comparado con ganciclovir intravenoso. En pacientes con VIH, se ha notificado más frecuentemente pirexia, infecciones por candida, depresión, neutropenia grave (ANC <500/ µl) y reacciones de la piel. En receptores de transplante de órganos se han notificado más frecuentemente disfunciones renales y hepáticas.

b. Lista tabulada de las reacciones adversas al medicamento

RAM (MedDRA) Clasificación por grupos y sistemas (SOC)	**Categoría según frecuencia**
Infecciones e infestaciones:	
Infecciones por candida incluida la candidiasis oral	Muy frecuente
Infecciones del tracto respiratorio superior	
Sepsis	Frecuente
Gripe	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

RAM (MedDRA) Clasificación por grupos y sistemas (SOC)	**Categoría según frecuencia**
Infección del tracto urinario	
Celulitis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	
Neutropenia	Muy frecuente
Anemia	
Trombocitopenia	Frecuente
Leucopenia	
Pancitopenia	
Fallo de la médula ósea	Poco frecuente
Anemia aplásica	Rara
Agranulocitosis*	
Granulocitopenia*	
Trastornos del sistema inmunológico:	
Hipersensibilidad	Frecuente
Reacciones anafilácticas*	Rara
Trastornos metabólicos y de la nutrición:	
Disminución del apetito	Muy Frecuente
Pérdida de peso	Frecuente
Trastornos psiquiátricos:	
Depresión	Frecuente
Confusión	
Ansiedad	
Agitación	Poco frecuente
Trastorno psicótico	
Pensamientos anormales	
Alucinaciones	
Trastornos del sistema nervioso:	
Dolor de cabeza	Muy frecuente
Insomnio	Frecuente
Neuropatía periférica	
Mareos	
Parestesia	
Hipoestesia	
Convulsión	
Disgeusia (trastorno del gusto)	
Temblor	Poco Frecuente
Trastornos oculares:	
Problemas visuales	Frecuente
Desprendimiento de retina**	
Moscas flotantes	
Dolor ocular	
Conjuntivitis	
Edema macular	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

RAM (MedDRA) Clasificación por grupos y sistemas (SOC)	**Categoría según frecuencia**
Trastornos del oído y del laberinto:	
Dolor de oídos	Frecuente
Sordera	Poco frecuente
***Trastornos cardíacos**:*	
Arritmias	Poco frecuente
***Trastornos vasculares**:*	
Hipotensión	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	
Tos	Muy frecuente
Disnea	
Trastornos gastrointestinales:	
Diarrea	Muy frecuente
Náuseas	
Vómitos	
Dolor abdominal	
Dispepsia	Frecuente
Flatulencia	
Dolor abdominal superior	
Estreñimiento	
Ulceración de la boca	
Disfagia	
Distensión abdominal	
Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares:	
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente
Función hepática anormal	
Aumento de aspartato aminotransferasa	
Aumento de alanino aminotransferasa	
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:	
Dermatitis	Muy frecuente
Sudores nocturnos	Frecuente
Prurito	
Erupción	
Alopecia	
Sequedad de la piel	Poco frecuente
Urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	
Dolor de espalda	Frecuente
Mialgia	
Artralgia	
Espasmos musculares	
Trastornos renales y urinarios:	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

RAM (MedDRA) Clasificación por grupos y sistemas (SOC)	**Categoría según frecuencia**
Disfunción renal	Frecuente
Disminución del aclaramiento de creatinina renal	
Incremento de creatinina en sangre	
Insuficiencia renal	Poco frecuente
Hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama:	
Infertilidad masculina	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	
Pirexia	Muy frecuente
Fatiga	
Dolor	Frecuente
Escalofríos	
Malestar	
Astenia	
Dolor torácico	Poco frecuente

* La frecuencia de las reacciones adversas deriva de la experiencia durante la comercialización
** El desprendimiento de retina solo se ha notificado en pacientes con VIH tratados para la retinitis por CMV

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia
En función del número de neutrófilo antes del tratamiento, el riesgo de neutropenia no es predecible. La neutropenia normalmente se produce durante la primera o segunda semana de la terapia de inducción. El recuento celular normalmente se normaliza dentro de los 2 a 5 días después de interrumpir el tratamiento o tras reducción de la dosis (ver sección 4.4).

Trombocitopenia
El riesgo de desarrollar trombocitopenia se está incrementado en los pacientes con bajo recuento basal de plaquetas (<100.000//ml). Los pacientes con inmunosupresión iatrogénica por tratamiento con inmunosupresores, tienen mayor riesgo de desarrollar trombocitopenia que los pacientes con SIDA (ver sección 4.4). La trombocitopenia grave puede ir asociada a sangrado potencialmente amenazante para la vida.

Influencia de la duración del tratamiento o indicaciones en reacciones adversas
Se observa más frecuentementeLa neutropenia grave (ANC <500/µl) en pacientes con retinitis por CMV (14 %) tratados sometidos a tratamiento con valganciclovir o ganciclovir intravenoso u oral que en pacientes receptores de un transplante de órgano sólido tratados con valganciclovir o ganciclovir oral. La incidencia de neutropenia grave en pacientes que reciben valganciclovir o ganciclovir oral hasta 100 días post-transplante, fue de 5 % y 3 % respectivamente, mientras que en aquellos que reciben valganciclovir hasta el día 200 post-transplante, fue de un 10 %.

Existe un mayor incremento de la creatinina sérica en pacientes receptores de un transplante de órgano sólido tratados tanto con valganciclovir como con ganciclovir oral hasta el día 100 o 200 post-transplante, que en pacientes con retinitis por CMV. Sin embargo, la disfunción renal es una característica común en pacientes sometidos a transplante de órgano sólido.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El perfil general de seguridad de Valcyte no cambió al ampliar la profilaxis hasta 200 días en pacientes receptores de transplante renal de alto riesgo. Se notificó leucopenia con una incidencia ligeramente superior en el brazo de 200 días de tratamiento, mientras que la incidencia de neutropenia, anemia y trombocitopenia fue similar en ambos brazos.

c. Población pediátrica

Valcyte 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/µl) 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 Valcyte, 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

4.9. Sobredosis

Experiencia con sobredosis de valganciclovir yganciclovir por vía intravenosa
Cabe esperar que la sobredosis de valganciclovir pueda aumentar la toxicidad renal de este compuesto (ver secciones 4.2 y 4.4).

Se han recibido notificaciones de sobredosis de ganciclovir por vía intravenosa, algunas con consecuencias fatales, 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 los siguientes acontecimientos adversos:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- *Toxicidad hematológica:* mielosupresión con pancitopenia incluida, , fallo de la médula ósea, leucopenia, neutropenia, granulocitopenia
- *Toxicidad hepática*: hepatitis, trastornos 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 hemodiálisis e hidratación pueden ser beneficiosas para la reducción de los niveles plasmáticos del fármaco en pacientes que reciben sobredosis de valganciclovir (ver sección 5.2).

Población pediátrica

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Valganciclovir es un éster L-valílico (profármaco) del ganciclovir. Tras su administración oral, valganciclovir se metaboliza de manera rápida y extensa a ganciclovir por las estearasas 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 virus del herpes 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 (VHB).

En las células infectadas por CMV, ganciclovir se fosforila inicialmente a monofosfato de ganciclovir por la proteinquinasa vírica pUL97. La fosforilación posterior tiene lugar por quinasas celulares que producen trifosfato de ganciclovir, el cual se metaboliza lentamente dentro de la célula. Se ha demostrado que el metabolismo del 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, el ganciclovir se fosforila preferentemente dentro de las células infectadas por el virus.

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

Actividad antivírica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

El efecto clínico antiviral de Valcyte se ha demostrado en el tratamiento de los pacientes de 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 Valcyte.

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 Valcyte, 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 brazos de ganciclovir intravenoso y valganciclovir respectivamente.

Después del tratamiento de inducción, todos los pacientes de este estudio recibieron tratamiento de mantenimiento con Valcyte en 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 Valcyte fue de 226 (160) días y la del grupo que recibió tratamiento de inducción con ganciclovir por vía intravenosa y tratamiento de mantenimiento con Valcyte, 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 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 Valcyte (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 brazo de Valcyte (n=239) comparado con 15,2% en el brazo 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 brazo de valganciclovir ocurrieron por término medio más tarde que los aparecidos en el brazo de ganciclovir oral. La incidencia de rechazo agudo en los primeros 6 meses fue de 29,7% en pacientes randomizados a valganciclovir comparado con 36,0% en el brazo de ganciclovir oral, siendo la incidencia por perdida de injerto equivalente, ocurriendo en cada brazo 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 Valcyte prolongando la profilaxis de CMV de 100 a 200 días post-trasplante. Los pacientes fueron aleatorizados (1: 1) recibiendo Valcyte 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 [1] ,12 meses. Población IT[A]

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	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[2]	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%]

[1] Se considera enfermedad por CMV tanto el síndrome por CMV como la enfermedad invasiva tisular.
[2]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.
[A] 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 brazo de 100 días de tratamiento frente a un 34,2% en al brazo 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 Valcyte fue hasta el día 200 post-trasplante comparado con los pacientes que recibieron Valcyte 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 dosificación. 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 al valganciclovir por selección de mutaciones del gen de la quinasa vírica (UL97) responsable de la monofosforilación del 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.

Prevención 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 fármaco 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 al ganciclovir. Esto puede compararse con 2 mutaciones de resistencia a ganciclovir detectadas en 103 muestras examinadas de los pacientes en el brazo comparador de ganciclovir oral (1,9%).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 resistencia. De los 127 pacientes randomizados en el brazo 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 derivados 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 Valcyte en todos los subgrupos de población pediátrica en tratamiento por infección por CMV en pacientes inmunodeprimidos (consúltese la información sobre el uso en pediatría en la sección 4.2).

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 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 1-16 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La eficacia y la seguridad del ganciclovir y el 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 delestudio. 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 pacientes que presentaban seropositividad al VIH y CMV, pacientes con SIDA y retinitis por CMV y en pacientes con trasplante de órgano sólido.

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

Absorción

Valganciclovir es un profármaco del 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 de la administración oral del ganciclovir, a partir del 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 (véase la tabla a continuación). Por comparación, la biodisponibilidad de ganciclovir después de la administración de 1000mg de ganciclovir oral (en cápsulas) es 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:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Parámetros	Ganciclovir (5 mg/kg, i.v.) n= 18	Valganciclovir (900 mg, v.o.) n= 25	
		Ganciclovir	Valganciclovir
$AUC_{(0\text{-}12\ h)}$ (µg.h/ml)	28.6 ± 9.0	32.8 ± 10.1	0.37 ± 0.22
C_{max} (µg/ml)	10.4 ± 4.9	6.7 ± 2.1	0.18 ± 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 transplante de órgano sólido después de la administración oral diaria de ganciclovir y valganciclovir es:

Parámetros	Ganciclovir (1000 mg tid.) n = 82	Valganciclovir (900 mg, una vez al día) n = 161
		Ganciclovir
$AUC_{(0\text{-}24\ h)}$ (µg.h/ml)	28.0 ± 10.9	46.3 ± 15.2
C_{max} (µg/ml)	1.4 ± 0.5	5.3 ± 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 la comida:
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 Valcyte con alimentos. En los estudios clínicos Valcyte se ha administrado solo con comida. Así pues, se recomienda administrar Valcyte con las comidas (ver sección 4.2).

Distribución

Como el valganciclovir se convierte rápidamente en ganciclovir, no se ha determinado la unión de valganciclovir a las proteínas. El volumen de distribución del ganciclovir en el estado estacionario alcanza 0,680 ± 0,161 l/kg (n=114) después de su administración intravenosa. Para el ganciclovir IV, el volumen de distribución está relacionado con el peso corporal para valores de volumen de distribución estacionario que van desde 0,54 a 0,87 l/kg. Ganciclovir llega al líquido cefalorraquídeo. La unión a proteínas plasmáticas fue de un 1 a un 2 % en concentraciones de ganciclovir de 0,5 a 51 µg/ml.

Metabolismo o Biotransformación

El valganciclovir se metaboliza de manera rápida y extensa a ganciclovir; no se conoce ningún otro metabolito. El ganciclovir en si no se metaboliza significativamente.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Eliminación

Después de administrar valganciclovir oral, el fármaco es hidrolizado rápidamente a ganciclovir. Ganciclovir es eliminado de la circulación sistémica a través de filtración glomerular y secreción tubular activa.

En pacientes con función renal normal, más del 90% de la administración IV de ganciclovir se recuperó en la orina sin metabolizar dentro de las 24 horas.

La semivida de eliminación de ganciclovir tras la administración de valganciclovir una vez al día es de 4,1 ± 0,9 horas (media ± DE) en pacientes adultos VIH-positivos/CMV-positivos. Consulte la tabla siguiente para conocer la semivida de eliminación de ganciclovir tras la administración de valganciclovir una vez al día en pacientes adultos con trasplante de órganos sólidos.

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 $AUC_{0\text{-}24h}$ fueron muy similares en todos los grupos de edad, incluidos los adultos. La media de los valores del $AUC_{0\text{-}24h}$ y la $C_{máx}$ 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 $AUC_{0\text{-}24\ h}$ y la $C_{máx}$ 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 $AUC_{0\text{-}24h}$ del ganciclovir estimados por el modelo de estos dos estudios, así como la media y la desviación estándar del $AUC_{0\text{-}24h,}$ la $C_{máx}$, 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**

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	≥ 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)
$AUC_{0-24\ h}$ (µg·h/ml)	46.3 ± 15.2	68.1 ± 19.8	64.3 ± 29.2	59.2 ± 15.1	50.3 ± 15.0
Rango de $AUC_{0-24\ h}$	15.4 – 116.1	34 - 124	34 - 152	36 - 108	22 - 93
Cmáx (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
$t_{1/2}$ (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 Valcyte 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 tras la administración de ganciclovir 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, dónde 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 pacientes reclutados fueron asignados aleatoriamente a seguir recibiendo valganciclovir durante 6 meses o bien el placebo. Sin embargo, la media del AUC_{0-12h} fue menor en comparación con la media del AUC_{0-12h} del primer estudio. La tabla siguiente muestra los valores medios de AUC, C_{max}, and t ½ incluyendo las desviaciones estándar comparadas con los datos en adultos.

Parámetro farmacocinético	Adultos	Población pediátrica (neonatos y lactantes)		
	5 mg/kg GAN Dosis única (n=8)	**6 mg/kg GAN Dos veces al día (n=19)**	**16 mg/kg VAL Dos veces al día (n=19)**	**16 mg/kg VAL Dos veces al día (n=100)**
$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/ml)	25.4 ± 4.32	-	-	-
$AUC_{0-12\ h}$ (µg·h/ml)	-	38.2 ± 42.7	30.1 ± 15.1	20.85 ± 5.40
$C_{máx}$ (µg/ml)	9.03 ± 1.26	12.9 ± 21.5	5.44 ± 4. 04	-
$t_{1/2}$ (h)	3.32 ± 0.47	2.52 ± 0. 55	2.98 ± 1. 26	2.98 ± 1.12

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Personas de edad avanzada
No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos con valganciclovir o ganciclovir en adultos mayores de 65 años de edad (ver sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia renal
La farmacocinética de ganciclovir a partir de una dosis oral única de 900 mg de valganciclovir fue evaluada en 24 individuos con insuficiencia renal controlada.

Los parámetros farmacocinéticos de ganciclovir a partir de una dosis oral única de 900 mg de Valcyte comprimidos en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal fueron:

Aclaramiento estimado de creatinina (ml/min)	**N**	**Aclaramiento aparente (ml/min) Media ± DS**	**AUCt (µg·h/ml) Media ± DS**	**Vida Media (horas) Media ± DS**
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

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
En pacientes que estén sometidos a hemodiálisis, se recomienda administrar una dosis individualizada de Valcyte polvo para solución oral (ver secciones 4.2 y 4.4).

Pacientes con transplante estable de hígado
La farmacocinética de ganciclovir a partir de valganciclovir en receptores de transplante hepático estables se evaluó en un estudio abierto, cruzado, con 4 brazos de tratamiento (N=28). La biodisponibilidad de ganciclovir procedente de valganciclovir, tras administración de una dosis única de 900 mg de valganciclovir, fue de aproximadamente un 60 %. El AUC 0-24h de Ganciclovir fue comparable al alcanzado por el ganciclovir 5 mg/kg intravenoso en receptores de transplante hepático.

Pacientes con insuficiencia hepática
No se ha estudiado lLa seguridad y eficacia de Valcyte en pacientes con alteración hepática. La alteración hepática no debería afectar a la farmacocinética de ganciclovir ya que este 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 transplante de pulmón con o sin fibrosis quística (FQ), 31 pacientes (16 FQ/15 no FQ) recibieron profilaxis post-transplante con 900 mg/día de Valcyte. El estudio mostró que, la fibrosis quística no tuvo una influencia significativa sobre la media total de exposición sistémica a ganciclovir en receptores de transplante de pulmón. La exposición al ganciclovir en

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

receptores de transplante de pulmón fue comparable a la demostrada como eficaz para la prevención de CMV en otros receptores de transplante 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 estudios preclínicos de seguridad fue la misma que la observada con ganciclovir y fue inducida con niveles de exposición a ganciclovir comparables, o más bajos a los alcanzados en humanos a los que se les administró la dosis de inducción.Estos hallazgos fueron gonadotoxicidad (pérdida de células testiculares) y nefrotoxidad (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 carcinóogéenico.

Estudios adicionales han demostrado que ganciclovir es un mutagénico, carcinogénico, teratogénico, embriotóxico y espermatogénico (ej. Alteración de la fertilidad masculina) y suprime la femenina.

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

povidona K30 (E 1201)
ácido fumárico (E 297)
benzoato sódico (E 211)
sacarina sódica (E 954)
manitol (E 421)

Sabor Tutti-frutti:
maltodextrina (maíz)
propilenglicol (E 1520)
goma arábiga (E 414) y sustancias naturales que dan sabor principalmente de plátano, piña y melocotón

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Polvo para solución oral: 3 años.
Solución reconstituida: 49 días. Conservar en nevera (2ºC - 8ºC)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.
Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

La caja contiene un frasco de cristal ámbar de 100 ml, con un tapón de a prueba de niños de polipropileno con un revestimiento de polietileno, un adaptador de polietileno de baja densidad para el frasco y una bolsa de plástico que contiene 2 dispensadores orales de polipropileno/polietileno (cilindro/embolo) graduados hasta 10 ml (500 mg), con graduaciones de 0,5 ml (25 mg).

Cada frasco contiene 12 g de polvo para solución oral. Cuando se reconstituye, el volumen de la solución es 100 ml, proporcionando el volumen mínimo utilizable, 88 ml.

Tamaño de envase: un frasco con 12g de polvo.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Valcyte, debe manipularse con precaución tanto el polvo como la solución reconstituida, ya que es considerado un potencial agente teratógeno y carcinógeno en humanos (ver sección 4.4). Evite la inhalación y el contacto directo del polvo y de la solución en piel y membranas mucosas. Si ocurriese tal contacto, lávese a fondo con jabón y agua. Si el polvo o la solución entran en los ojos, aclare los ojos a fondo con agua.

Se recomienda que Valcyte polvo para solución oral sea reconstituida por un farmacéutico antes de dispensarse al paciente.

<u>Preparación de la solución</u>

1. Medir 91 ml de agua en una probeta graduada.
2. Quitar el tapón a prueba de niños, añadir el agua en el frasco y cierre el frasco con el tapón a prueba de niños. Agitar el frasco cerrado hasta que se disuelva todo el polvo formando una solución clara, de incolora a parda.
3. Quitar el tapón a prueba de niños y poner el adaptador en el cuello del frasco.
4. Cerrar bien fuerte el frasco con el tapón a prueba de niños. Esto asegurará el asentamiento apropiado del adaptador al frasco y la función del tapón a prueba de niños.
5. Escribir la fecha de caducidad de la solución reconstituida en la etiqueta del frasco (ver sección 6.3)

Se recomienda utilizar guantes desechables durante la reconstitución y cuando se limpie la superficie externa del frasco/tapón y la mesa después de la misma.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Alemania

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Número de registro: 69.760

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

Abril 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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/.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios