

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Valganciclovir Aurovitas 450 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 450 mg de valganciclovir (en forma de hidrocloreuro).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color rosa, biconvexos, ovalados, con la marca “H” en una cara y “96” en la otra. El tamaño es 16,8 mm × 7,9 mm.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Valganciclovir está indicado 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

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

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

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

##### Pacientes adultos

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

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

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

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

La duración del tratamiento de mantenimiento se debe determinar de manera individual.

### Población pediátrica

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

### **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 (2 comprimidos de 450 mg de valganciclovir) 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 (2 comprimidos de 450 mg de valganciclovir) una vez al día, comenzando dentro de los 10 días post-trasplante y continuando hasta los 100 días post-trasplante.

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

#### Población pediátrica

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

$$\text{Dosis pediátrica (mg)} = 7 \times \text{ASC} \times \text{ClcrS}$$

(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<sup>2</sup>, se usará en la ecuación el valor máximo de 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>:

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

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

donde  $k = 0,45^*$  para pacientes de edad  $<2$  años,  $0,55$  para niños de  $2$  a  $<13$  años y niñas de  $2$  a  $16$  años y  $0,7$  para niños de  $13$  a  $16$  años. Para los pacientes mayores de  $16$  años, consultar 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 puede ser necesario corregirlos cuando se utilicen métodos enzimáticos.

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

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

En los pacientes pediátricos que han recibido un trasplante de órgano sólido que no sea de riñón, la dosis en mg una vez al día recomendada ( $7 \times \text{ASC} \times \text{ClcrS}$ ) debe comenzar 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. Si la dosis calculada excede de 900 mg, se debe administrar una dosis máxima de 900 mg. 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 valganciclovir si las dosis calculadas se encuentran dentro del margen del 10% de las dosis en comprimidos disponibles y si el paciente puede tragar los comprimidos. Por ejemplo, si la dosis calculada está entre 405 mg y 495 mg, se puede administrar un comprimido de 450 mg.

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

### Instrucciones posológicas especiales

#### *Población pediátrica*

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en esta población de pacientes. No se han llevado a cabo estudios en adultos mayores de 65 años. Dado que el aclaramiento renal disminuye con la edad, valganciclovir se debe administrar a pacientes de edad avanzada con especial consideración a su estado renal (ver tabla a continuación) (ver sección 5.2).

#### *Pacientes con insuficiencia renal:*

Se deben vigilar cuidadosamente los niveles séricos de creatinina o el aclaramiento de creatinina estimado. 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 de creatinina (ml/min) estimado se puede calcular según la creatinina sérica mediante las siguientes fórmulas:

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

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

Clcr (ml/min)	Dosis de inducción de valganciclovir	Dosis de mantenimiento/prevenición de valganciclovir
≥60	900 mg (2 comprimidos) dos veces al día	900 mg (2 comprimidos) una vez al día
40 – 59	450 mg (1 comprimido) dos veces al día	450 mg (1 comprimido) una vez al día
25 – 39	450 mg (1 comprimido) una vez al día	450 mg (1 comprimido) cada 2 días
10 – 24	450 mg (1 comprimido) cada 2 días	450 mg (1 comprimido) 2 veces a la semana
<10	No recomendado	No recomendado

#### *Pacientes sometidos a hemodiálisis:*

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

#### *Pacientes con insuficiencia hepática:*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de valganciclovir en comprimidos en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

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

Ver sección 4.4 antes de comenzar el tratamiento.

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

#### Forma de administración

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

Para pacientes pediátricos que no puedan tragar los comprimidos recubiertos de valganciclovir, se puede administrar el polvo para suspensión oral de valganciclovir.

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

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

### **4.3. Contraindicaciones**

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

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

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

##### Hipersensibilidad cruzada

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

##### Mutagenicidad, teratogenicidad, carcinogenicidad, fertilidad y anticoncepción

Antes de iniciar el tratamiento con valganciclovir, se debe advertir a los pacientes del riesgo potencial para el feto. En estudios con animales, se ha observado el poder mutágeno, teratógeno, espermatogénico, carcinógeno y supresor de la fertilidad femenina de ganciclovir. Por tanto, valganciclovir debe tratarse como teratógeno y carcinógeno potencial para el ser humano, con potencial para ocasionar malformaciones congénitas y cáncer (ver sección 5.3). De acuerdo a estudios clínicos y no clínicos, también es probable que valganciclovir inhiba la espermatogénesis de forma transitoria o permanente. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que empleen medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta, por lo menos, 30 días después del tratamiento. 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).

Valganciclovir tiene potencial de causar toxicidad para la reproducción y carcinogenicidad 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 valganciclovir (y con ganciclovir). No debe iniciarse este tratamiento si el recuento absoluto de neutrófilos es menor de 500 células/ $\mu$ l, o el recuento de plaquetas es menor de 25.000/ $\mu$ l o el nivel de hemoglobina es menor de 8 g/dl (ver secciones 4.2 y 4.8).

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

Valganciclovir debe emplearse con precaución en pacientes con citopenia hematológica pre-existente, o con antecedentes de citopenia hematológica relacionada con la administración de medicamentos, y en pacientes que están 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 interrupción de la medicación en pacientes que desarrollen leucopenia, neutropenia, anemia y/o trombocitopenia grave (ver sección 4.2).

##### Diferencias en la biodisponibilidad con ganciclovir oral

La biodisponibilidad de ganciclovir tras una dosis única de 900 mg de valganciclovir es del 60% aproximadamente, en comparación con aproximadamente el 6% tras la administración de 1000 mg de ganciclovir oral (como cápsulas). Una exposición excesiva a ganciclovir puede estar asociada a reacciones

adversas con riesgo para la vida. Por consiguiente, se aconseja un estricto seguimiento de las recomendaciones posológicas al inicio de la terapia, cuando se cambie del tratamiento de inducción al de mantenimiento y en pacientes que cambien de ganciclovir oral a valganciclovir, ya que no se pueden reemplazar las cápsulas de ganciclovir por las de valganciclovir según una relación de uno a uno. Hay que advertir a los pacientes que tomaban con anterioridad cápsulas de ganciclovir del riesgo de sobredosis si ingieren un número de comprimidos de valganciclovir mayor del prescrito (ver secciones 4.2 y 4.9).

#### 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).

Valganciclovir en comprimidos recubiertos no debe usarse en pacientes sometidos a hemodiálisis (ver secciones 4.2 y 5.2).

#### Uso con otros medicamentos

Se han descrito convulsiones entre pacientes tratados con imipenem-cilastatina y ganciclovir.

Valganciclovir 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 valganciclovir 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.

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

#### Interacciones farmacológicas con valganciclovir

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

#### Interacciones farmacológicas con ganciclovir

##### Interacciones farmacocinéticas

##### *Probenecid*

El probenecid, administrado junto con ganciclovir por vía oral, disminuyó significativamente el aclaramiento renal de ganciclovir (20%), aumentando la exposición a este medicamento de manera estadísticamente significativa (40%). Estos cambios son compatibles con un mecanismo de interacción que implica una competición por la secreción tubular renal. Por lo tanto, hay que vigilar estrechamente la 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 por vía intravenosa. A dosis intravenosas de 5 y 10 mg/kg/día, se ha observado un incremento del AUC de didanosina que varía entre el 38 y el 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 estrechamente la posible toxicidad de didanosina en estos pacientes, p. ej. pancreatitis (ver sección 4.4).

#### *Otros antirretrovirales*

Las isoenzimas del citocromo P450 no intervienen en la farmacocinética de ganciclovir. Como consecuencia, no se esperan interacciones farmacocinéticas con inhibidores de la proteasa ni con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

#### Interacciones farmacodinámicas

##### *Imipenem-cilastatina*

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

##### *Zidovudina*

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

#### Interacciones farmacológicas potenciales

La toxicidad puede verse aumentada al administrar ganciclovir/valganciclovir junto con medicamentos mielosupresores o que se asocian a insuficiencia renal. Estos incluyen análogos de nucleósidos (p.ej., zidovudina, didanosina, estavudina) y de nucleótidos (p.ej., tenofovir, adefovir), inmunosupresores (p.ej., ciclosporina, tacrolimus, micofenolato de mofetilo), antineoplásicos (p.ej., doxorubicina, vinblastina, vincristina, hidroxiaurea) y antiinfecciosos (trimetoprim/sulfonamidas, dapsona, amfotericina B, flucitosa, pentamidina). Por lo tanto, el uso concomitante de valganciclovir con estos medicamentos sólo se debe considerar si los posibles beneficios superan a los riesgos potenciales (ver sección 4.4).

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

#### Anticoncepción en hombres y mujeres

Debido a la posible toxicidad para la reproducción y teratogenicidad, se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil el uso de medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta por lo menos 30 días después 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 valganciclovir 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).

Los comprimidos de valganciclovir no debe emplearse en el embarazo, a menos que los beneficios terapéuticos para la madre superen el riesgo potencial de daño teratogénico para el feto.

### Lactancia

Se desconoce si ganciclovir se excreta en la leche materna humana, pero no se puede descartar la posibilidad de que ganciclovir se excrete en la leche materna y cause reacciones adversas graves en el lactante. Los datos en animales indican que ganciclovir se excreta en la leche de ratas en periodo de lactancia. Por tanto, se debe interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento con valganciclovir (ver sección 4.3).

### Fertilidad

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

De acuerdo con los estudios clínicos y preclínicos, se considera probable que ganciclovir (y valganciclovir) pueda producir una inhibición temporal o permanente de la espermatogénesis en humanos (ver secciones 4.4 y 5.3).

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

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

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

## **4.8. Reacciones adversas**

### a. Resumen del perfil de seguridad

Valganciclovir es un profármaco del ganciclovir, que se metaboliza de manera rápida y extensa a ganciclovir después de su administración oral. Puede esperarse que los efectos adversos conocidos asociados a la utilización de ganciclovir ocurran con valganciclovir. Todas las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos con valganciclovir se habían observado antes con ganciclovir. Por lo tanto, las reacciones adversas notificadas tras la administración intravenosa u oral (formulación ya no disponible) de ganciclovir o de valganciclovir se incluyen 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 adversas se obtienen de una población agrupada de pacientes (n=1.704) 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 enumeran de acuerdo al sistema MedDRA de clasificación de órganos. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ).

El perfil general de seguridad de ganciclovir/valganciclovir es coherente en poblaciones con VIH y trasplantados salvo para el desprendimiento de retina, notificado únicamente 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 cutáneas. En receptores de trasplante de órganos se han notificado más frecuentemente disfunciones renales y hepáticas.

b. Tabla de reacciones adversas

<b>RAM (MedDRA)</b> <b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Categoría de frecuencia</b>
<b><i>Infecciones e infestaciones:</i></b>	
Infecciones por <i>Candida</i> , incluyendo candidiasis oral	Muy frecuentes
Infección del tracto respiratorio superior	
Sepsis	Frecuentes
Gripe	
Infección del tracto urinario	
Celulitis	
<b><i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</i></b>	
Neutropenia	Muy frecuentes
Anemia	
Trombocitopenia	Frecuentes
Leucopenia	
Pancitopenia	
Fallo de la médula ósea	Poco frecuentes
Anemia aplásica	Raras
Agranulocitosis*	
Granulocitopenia*	
<b><i>Trastornos del sistema inmunológico:</i></b>	
Hipersensibilidad	Frecuentes
Reacción anafiláctica*	Raras
<b><i>Trastornos del metabolismo y nutrición:</i></b>	
Disminución del apetito	Muy frecuentes
Pérdida de peso	Frecuentes
<b><i>Trastornos psiquiátricos:</i></b>	
Depresión	Frecuentes
Confusión	
Ansiedad	
Agitación	Poco frecuentes
Trastorno psicótico	
Pensamientos anormales	
Alucinaciones	

<b>Trastornos del sistema nervioso:</b>		
Cefalea	Muy frecuentes	
Insomnio	Frecuentes	
Neuropatía periférica		
Mareos		
Parestesia		
Hipoestesia		
Convulsiones		
Disgeusia (trastorno del gusto)		
Temblor		Poco frecuentes
<b>Trastornos oculares:</b>		
Problemas visuales	Frecuentes	
Desprendimiento de retina**		
Moscas flotantes		
Dolor ocular		
Conjuntivitis		
Edema macular		
<b>Trastornos del oído y del laberinto:</b>		
Dolor de oídos	Frecuentes	
Sordera	Poco frecuentes	
<b>Trastornos cardiacos:</b>		
Arritmias	Poco frecuentes	
<b>Trastornos vasculares:</b>		
Hipotensión	Frecuentes	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</b>		
Tos	Muy frecuentes	
Disnea		
<b>Trastornos gastrointestinales:</b>		
Diarrea	Muy frecuentes	
Náuseas		
Vómitos		
Dolor abdominal	Frecuentes	
Dispepsia		
Flatulencia		
Dolor abdominal superior		
Estreñimiento		
Ulceración de la boca		
Disfagia		
Distensión abdominal		
Pancreatitis		
<b>Trastornos hepato biliares:</b>		
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre		Frecuentes
Función hepática anormal		
Aumento de la aspartato aminotransferasa		
Aumento de la alanino aminotransferasa		

<b><i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i></b>	
Dermatitis	Muy frecuentes
Sudoración nocturna	Frecuentes
Prurito	
Erupción cutánea	
Alopecia	
Sequedad de la piel	Poco frecuentes
Urticaria	
<b><i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i></b>	
Dolor de espalda	Frecuentes
Mialgia	
Artralgia	
Espasmos musculares	
<b><i>Trastornos renales y urinarios:</i></b>	
Insuficiencia renal	Frecuentes
Disminución del aclaramiento renal de creatinina	
Aumento de la creatinina en sangre	
Fallo renal	Poco frecuentes
Hematuria	
<b><i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama:</i></b>	
Infertilidad masculina	Poco frecuentes
<b><i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i></b>	
Pirexia	Muy frecuentes
Fatiga	
Dolor	Frecuentes
Escalofríos	
Malestar	
Astenia	
Dolor torácico	Poco frecuentes

*\*Las frecuencias de estas reacciones adversas provienen de la experiencia durante la comercialización.*

*\*\*El desprendimiento de retina sólo se ha notificado en pacientes con SIDA tratados para retinitis por CMV.*

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Neutropenia*

El riesgo de neutropenia no es predecible según el número de neutrófilos antes del tratamiento. La neutropenia ocurre generalmente durante la primera o segunda semana del tratamiento de inducción. El recuento de células generalmente se normaliza de 2 a 5 días después de interrumpir el tratamiento o tras reducción de la dosis (ver sección 4.4).

##### *Trombocitopenia*

Los pacientes con bajo recuento basal de plaquetas (<100.000/ $\mu$ l) tienen mayor riesgo de desarrollar trombocitopenia. Los pacientes con inmunosupresión iatrogénica debida al tratamiento con medicamentos inmunosupresores tienen mayor riesgo de trombocitopenia que los pacientes con SIDA (ver sección 4.4). La trombocitopenia grave puede asociarse con hemorragias potencialmente mortales.

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

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

Hubo un mayor aumento de la creatinina sérica en pacientes con trasplante de órgano sólido tratados hasta el día 100 o día 200 post-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 órgano sólido.

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

### c. Población pediátrica

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

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

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

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

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

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales

sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

#### 4.9. Sobredosis

##### Experiencia con sobredosis de valganciclovir y ganciclovir 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 resultado de muerte, sucedidas en ensayos clínicos y durante la comercialización de este medicamento. En algunos de estos casos no se observó ningún tipo de acontecimiento adverso. La mayoría de los enfermos presentaron uno o más de estos acontecimientos adversos:

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

La hemodiálisis y la hidratación pueden resultar beneficiosos para reducir los niveles plasmáticos de los pacientes que reciben sobredosis de valganciclovir (ver sección 5.2).

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, nucleósidos y nucleótidos excl. inhibidores de la transcriptasa inversa, código ATC: J05AB14.

##### 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 esterasas intestinales y hepáticas. Ganciclovir es un análogo sintético de la 2'-desoxiguanosina e inhibe la replicación de los virus herpéticos *in vitro* e *in vivo*. Los virus humanos sensibles a este medicamento son el citomegalovirus humano (CMV humano), los virus del herpes simple 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2), el herpes virus humano 6, 7 y 8 (HHV-6, HHV-7, HHV8), el virus de Epstein-Barr (EBV), el virus de la varicela zoster (VZV) y el virus de la hepatitis B.

En las células infectadas por CMV, el ganciclovir se fosforila en principio a monofosfato de ganciclovir por la proteína quinasa 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 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 DNA vírico a través de: (a) inhibición competitiva de la incorporación del trifosfato de desoxiguanosina al DNA a través de la DNA-polimerasa vírica, y (b) incorporación del trifosfato de ganciclovir al DNA vírico originando la terminación del DNA o limitando muchísimo la elongación posterior del DNA vírico.

#### Actividad antiviral

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

El efecto antiviral clínico de valganciclovir 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 valganciclovir.

#### Eficacia clínica y seguridad

##### Pacientes adultos

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

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

Después del tratamiento de inducción, todos los pacientes de este estudio recibieron tratamiento de mantenimiento con valganciclovir 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 valganciclovir fue de 226 (160) días y la del grupo que recibió tratamiento de inducción con ganciclovir por vía intravenosa y tratamiento de mantenimiento con valganciclovir, de 219 (125) días.

##### *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 gastrointestinal) con alto riesgo de enfermedad por CMV (D+/R-) que recibieron bien valganciclovir (900 mg una vez al día) o ganciclovir oral (1.000 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 valganciclovir (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 distribuidos al azar a valganciclovir comparado con 36,0% en el brazo de ganciclovir oral, siendo la incidencia por pérdida 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 valganciclovir prolongando la profilaxis de CMV de 100 a 200 días post-trasplante. Los pacientes fueron

aleatorizados (1: 1) recibiendo valganciclovir comprimidos (900 mg una vez al día) dentro de los 10 días de trasplante, un grupo hasta el día 200 post-trasplante y el otro grupo hasta el día 100 post-trasplante continuando otros 100 días con placebo.

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

**Porcentaje de pacientes con trasplante de riñón y enfermedad CMV<sup>1</sup>, 12 meses. Población IT<sup>A</sup>**

	<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 los grupos de tratamiento</b>
Pacientes con enfermedad por 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 por 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 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 el 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 valganciclovir fue hasta el día 200 post-trasplante comparado con los pacientes que recibieron valganciclovir como profilaxis de CMV hasta el día 100 post-trasplante.

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

Resistencia vírica

Después del tratamiento crónico con ganciclovir pueden surgir virus resistentes al valganciclovir por selección de mutaciones del gen de la quinasas vírica (UL97) responsable de la monofosforilación del ganciclovir, y/o del gen de la polimerasa vírica (UL54). 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 aleatorizados 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%).

De los 245 pacientes aleatorizados 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 aleatorizados 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 después del trasplante:*

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 experimentaron una carga viral positiva (>600 copias/ml) al final de la profilaxis y/o pacientes en los que se confirmó la enfermedad por CMV hasta los 12 meses (52 semanas) post-trasplante. Tres pacientes de cada grupo de tratamiento presentaron una mutación de resistencia a ganciclovir conocida.

#### Población pediátrica

##### Tratamiento de la retinitis por CMV

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

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

#### Infección congénita por CMV

La eficacia y la seguridad 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 intravenoso. Los 5 pacientes restantes fueron tratados con ganciclovir intravenoso 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 del tratamiento no está actualmente recomendada para valganciclovir. El diseño de los estudios y los resultados obtenidos son demasiado limitados para permitir conclusiones de eficacia y seguridad apropiadas sobre valganciclovir.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

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

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

### Absorción

Valganciclovir es un profármaco del ganciclovir. Se absorbe perfectamente en el aparato 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 del ganciclovir, a partir del valganciclovir administrado por vía oral, 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 1.000 mg 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:

Parámetros	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>max</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 del 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 el estado estacionario a ganciclovir de pacientes con trasplante de órgano sólido después de la administración oral diaria de ganciclovir y valganciclovir es:

Parámetros	Ganciclovir (1.000 mg tres veces al día) n = 82	Valganciclovir (900 mg, una vez al día) n = 161	
		Ganciclovir	Valganciclovir
AUC (0 - 24 h) ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	28,0 $\pm$ 10,9	46,3 $\pm$ 15,2	
C <sub>max</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 de la comida

Cuando se administró valganciclovir con alimentos a la dosis recomendada de 900 mg, se observaron valores mayores que en ayunas, tanto en el AUC medio (aprox. 30 %) como en los valores C<sub>max</sub> medios (aprox. 14 %) de ganciclovir. También, la variación entre individuos en la exposición a ganciclovir descende cuando se toma valganciclovir con alimentos. En los ensayos clínicos valganciclovir se ha administrado sólo con comida. Así pues, se recomienda administrar valganciclovir 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 ( $V_d$ ) del ganciclovir en el estado estacionario alcanza  $0,680 \pm 0,161$  l/kg ( $n=114$ ) después de su administración intravenosa. Para ganciclovir administrado por vía intravenosa, el volumen de distribución se correlaciona con el peso corporal con valores en el estado estacionario que varían de 0,54 a 0,87 l/kg. Ganciclovir penetra en el líquido cefalorraquídeo. La unión a proteínas plasmáticas de ganciclovir fue del 1-2% en concentraciones de 0,5 y 51  $\mu\text{g/ml}$ .

### Biotransformación

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

### Eliminación

Después de administrar valganciclovir por vía oral, el fármaco se hidroliza rápidamente a ganciclovir. Ganciclovir se elimina de circulación sistémica por filtración glomerular y secreción tubular activa. En pacientes con función renal normal, más del 90% del ganciclovir administrado por vía intravenosa se recuperó sin metabolizar en orina en 24 horas. En pacientes con función renal normal, las concentraciones plasmáticas post-máximas tras la administración de valganciclovir disminuyen con una semivida que varía de 0,4 h a 2,0 h.

### Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

#### *Población pediátrica*

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

En un estudio fase I de farmacocinética y seguridad en pacientes pediátricos receptores de un trasplante cardíaco (de 3 semanas a 125 días de edad;  $n=14$ ), se administró valganciclovir una vez al día durante los 2 días del estudio. En base a la farmacocinética poblacional se estimó que la biodisponibilidad media era del 64%. Una comparación de los resultados de estos dos estudios y los resultados farmacocinéticos en la población de adultos muestra que los intervalos del  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  fueron muy similares en todos los grupos de edad, incluidos los adultos. La media de los valores del  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  y la  $C_{\text{máx}}$  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  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  y la  $C_{\text{máx}}$  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  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  de ganciclovir estimados por el modelo de estos dos estudios, así como la media y la desviación estándar del  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ , la  $C_{\text{máx}}$ , 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			
		≥ 18 años (n=160)	< 4 meses (n=14)	4 meses - ≥ 2 años (n=17)	> 2 - < 12 años (n=21)
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 de acuerdo al área de la superficie corporal (ASC) y aclaramiento de creatinina (ClCr) a partir de la fórmula de Schwartz modificada y se calculó usando el algoritmo de dosificación que se menciona en la sección 4.2.

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

En el segundo estudio, 109 neonatos de 2 a 30 días de edad recibieron 16 mg/kg de valganciclovir polvo para solución oral dos veces al día durante 6 semanas y, posteriormente, 96 de los 109 reclutados fueron asignados aleatoriamente a seguir recibiendo valganciclovir durante 6 meses o bien el placebo. Sin embargo, la media del AUC<sub>0-12h</sub> fue menor en comparación con la media del AUC<sub>0-12h</sub> del primer estudio.

La tabla siguiente muestra los valores medios de AUC, C<sub>máx</sub>, y t<sub>1/2</sub> incluyendo las desviaciones estándar comparados 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)
AUC <sub>0-∞</sub> (µg.h/ml)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC <sub>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, i.v.

VAL = Valganciclovir, oral

Estos datos son demasiado limitados para permitir conclusiones respecto a las recomendaciones de eficacia o posología para pacientes pediátricos con infección congénita por CMV.

### *Pacientes de edad avanzada*

No se han realizado estudios farmacocinéticos con valganciclovir o ganciclovir en adultos mayores de 65 años (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 única oral de 900 mg de valganciclovir en comprimidos en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal fueron:

<b>Aclaramiento de creatinina estimado (ml/min)</b>	<b>N</b>	<b>Aclaramiento aparente (ml/min) medio ± DE</b>	<b>AUC<sub>final</sub> (µg·h/ml) medio ± DE</b>	<b>Semivida (horas) media ± DE</b>
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*

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

### *Pacientes con trasplante hepático estable*

La farmacocinética de ganciclovir a partir de valganciclovir en receptores de trasplante 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<sub>0-24h</sub> de ganciclovir fue comparable al alcanzado por el ganciclovir 5 mg/kg intravenoso en receptores de trasplante hepático.

### *Pacientes con alteraciones de la función hepática*

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de valganciclovir comprimidos recubiertos con película 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 trasplante de pulmón con o sin fibrosis quística (FQ), 31 pacientes (16 FQ/15 no-FQ) recibieron profilaxis post-trasplante con 900 mg/día de valganciclovir. El estudio indicó que, estadísticamente, la fibrosis quística no tenía una influencia

significativa sobre la media total de exposición sistémica a ganciclovir en receptores de trasplante de pulmón. La exposición al ganciclovir en receptores de trasplante de pulmón fue comparable a la demostrada como eficaz para la prevención de citomegalovirus en otros receptores de trasplante de órganos sólidos.

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

Valganciclovir es un profármaco de ganciclovir y, por consiguiente, los efectos observados con ganciclovir son igualmente aplicables para valganciclovir. La toxicidad de valganciclovir en 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 nefrotoxicidad (uremia, degeneración celular) que fueron irreversibles, mielotoxicidad (anemia, neutropenia, linfocitopenia) y toxicidad gastrointestinal (necrosis de las células de la mucosa), que fueron reversibles.

Ganciclovir fue mutagénico en células de linfoma de ratón y clastogénico en células de mamífero. Estos resultados son coherentes con el estudio de carcinogenicidad positivo en ratón con ganciclovir. Ganciclovir es carcinógeno potencial.

Estudios adicionales han demostrado que ganciclovir es mutagénico, carcinogénico, teratogénico, embriotóxico y espermatogénico (es decir, altera la fertilidad masculina) y suprime la fertilidad femenina.

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

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

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

#### Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina (grado-101 y grado-102)

Crospovidona (tipo-B)

Povidona (K-30)

Estearato de magnesio

#### Recubrimiento

Hipromelosa (3 cP, 6 cP)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 400

Polisorbato 80

Óxido de hierro rojo (E172)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

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

3 años.

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Valganciclovir Aurovitas comprimidos recubiertos está disponible en blísteres de Poliamida/Aluminio/PVC-Aluminio y en frascos de polietileno de alta densidad (PEAD) con cierre de polipropileno y rellenos con algodón.

##### Tamaños de envase:

*Blíster:* 10, 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos con película.

*Frasco PEAD:* 60 y 1.000 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

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

Aurovitas Spain, S.A.U.  
Avda. de Burgos, 16-D  
28036 Madrid  
España

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

79.312

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

Fecha de la primera autorización: Marzo 2015

Fecha de la renovación de la autorización: Octubre 2019

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

06/2021

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