

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Valganciclovir Kern Pharma 450 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 496,3 mg de hidrocloreto de valganciclovir, equivalente a 450 mg de valganciclovir.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color rosa y forma capsular.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Valganciclovir Kern Pharma 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 Kern Pharma 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).**

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

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

##### Pacientes adultos

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

La dosis recomendada para los pacientes con retinitis activa por CMV es de 900 mg de valganciclovir (dos comprimidos de Valganciclovir Kern Pharma) 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 Valganciclovir Kern Pharma) una vez al día y, siempre que sea posible, debe tomarse con alimentos. Se puede repetir el tratamiento de inducción en

aqueellos pacientes en los que la retinitis empeore; sin embargo, se debe tener en cuenta la posibilidad de resistencia viral al fármaco.

#### *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 (dos comprimidos de Valganciclovir Kern Pharma) 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 (dos comprimidos de Valganciclovir Kern Pharma) una vez al día, comenzando dentro de los 10 días post-trasplante 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 una vez al día recomendada de valganciclovir está basada en el área de superficie corporal (ASC) y el aclaramiento de creatinina (CrCl) obtenido mediante la fórmula de Schwartz (CrCl<sub>SC</sub>), y se calcula mediante la siguiente ecuación:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Todas las dosis calculadas 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 administrará 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 de los comprimidos disponibles, y si el paciente puede tragar los comprimidos. Por ejemplo, si la dosis calculada está entre 405 mg y 495 mg, se puede administrar un comprimido de 450 mg.

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

### Instrucciones posológicas especiales

#### *Pacientes con insuficiencia renal:*

Los niveles séricos de creatinina o el aclaramiento 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 estas 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

CrCl (ml/min)	Dosis de inducción de valganciclovir	Dosis de mantenimiento/Dosis de prevención 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) dos veces por semana
< 10	No recomendado	No recomendado

#### *Pacientes sometidos a hemodiálisis:*

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

#### *Pacientes con insuficiencia hepática:*

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

#### *Población pediátrica:*

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

*Pacientes de edad avanzada:*

Se desconocen la seguridad y la eficacia del tratamiento en los pacientes de edad avanzada.

*Pacientes con leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia graves;*

Ver sección 4.4 antes de comenzar el tratamiento.

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

### Forma de administración

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

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

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

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

### **4.3 Contraindicaciones**

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

Debido a la semejanza en la estructura química de valganciclovir (principio activo de este medicamento) y de aciclovir y valaciclovir, es posible que ocurra una reacción de hipersensibilidad cruzada entre estos medicamentos. Por lo tanto, valganciclovir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a aciclovir y valaciclovir.

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

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

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, aspermatogénico, carcinógeno, y supresor de la fertilidad femenina del ganciclovir. Por eso, valganciclovir debe tratarse como teratógeno y carcinógeno potencial para el ser humano, con potencial para ocasionar malformaciones congénitas y cáncer (ver sección 5.3). Además, es probable que valganciclovir inhiba la espermatogénesis de forma transitoria o permanente. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que empleen medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y 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 carcinógena a largo plazo.

Se han descrito casos graves de leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, mielosupresión y anemia aplásica entre 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, 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 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 dónde haya recibido el trasplante. Se recomienda considerar el empleo de factores de crecimiento hematopoyético y/o una suspensión de la medicación en pacientes que desarrollen leucopenia, neutropenia, anemia y/o trombocitopenia grave (ver sección 4.2).

La biodisponibilidad del 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 puede reemplazar las cápsulas de ganciclovir por las de valganciclovir según una relación de uno a uno. Hay que advertir a los pacientes que tomaban con anterioridad cápsulas de ganciclovir del riesgo de sobredosis si ingieren un número de comprimidos de valganciclovir mayor del prescrito (ver secciones 4.2 y 4.9).

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

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

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

###### *Imipenem-cilastatina*

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

#### *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. Así pues, hay que vigilar con cuidado la posible toxicidad de ganciclovir entre los pacientes que tomen probenecid y valganciclovir.

#### *Trimetoprim*

No se observó ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando se administraron conjuntamente trimetoprim y ganciclovir oral. Sin embargo, existe el potencial de incremento de la toxicidad ya que los dos fármacos son mielosupresores, por lo que ambos fármacos deben usarse de forma concomitante únicamente si los posibles beneficios superan los riesgos.

#### *Micofenolato mofetilo*

Ya que el micofenolato de mofetilo (MMF) y el ganciclovir pueden causar neutropenia, y leucopenia, se deberá vigilar a los pacientes por si presentaran toxicidad acumulada.

#### *Estavudina*

Cuando se administran conjuntamente estavudina y ganciclovir por vía oral no se observaron interacciones clínicamente significativas.

#### *Zidovudina*

Cuando se administró zidovudina junto con ganciclovir por vía oral, el AUC de la zidovudina experimentó un incremento pequeño (17 %), pero estadísticamente significativo. Asimismo, se advierte una tendencia al descenso de las concentraciones de ganciclovir, cuando se administra simultáneamente zidovudina, aunque sin alcanzar significación estadística. Dado que tanto la zidovudina como el ganciclovir pueden inducir neutropenia y anemia, es posible que algunos pacientes no toleren el tratamiento concomitante con dosis completas (ver sección 4.4).

#### *Didanosina*

Se ha observado que las concentraciones plasmáticas de didanosina aumentan siempre que se administra ganciclovir (ya sea por vía intravenosa como oral). Se ha observado un aumento del AUC de didanosina, cuando se administran dosis orales de ganciclovir de 3 y 6 g/día que varía entre 84 y 124 %, y cuando se aplican dosis intravenosas de 5 y 10 mg/kg/día, el incremento observado del AUC de didanosina fluctúa entre 38 y 67 %. No se ha observado ninguna modificación clínicamente significativa de las concentraciones de ganciclovir. Hay que vigilar de cerca la posible toxicidad de la didanosina para estos pacientes (ver sección 4.4).

#### *Otros antirretrovirales (incluyendo terapia para el VIH, VHB/VHC)*

A concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes de ganciclovir y otros antivirales para la inhibición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o del VHB/VHC, no es probable que se produzca un efecto sinérgico o antagónico en la actividad tanto de ganciclovir como de los otros antivirales.

Las interacciones metabólicas potenciales de valganciclovir o ganciclovir son bajas debido a la falta de implicación del citocromo P450 en el metabolismo tanto del valganciclovir como del ganciclovir. Además, ganciclovir no es sustrato de la glicoproteína-P ni afecta a la enzima UDP-glucuronosiltransferasa (enzima UGT). Por consiguiente, se consideran improbables las interacciones metabólicas o de transporte de valganciclovir o ganciclovir con las siguientes clases de antirretrovirales:

- Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (ITINNs), p.ej. rilpivirina, etravirina, efavirenz.
- Inhibidores de la proteasa (IPs), p.ej., darunavir, boceprevir y telaprevir.
- Inhibidores de entrada (inhibidores de la fusión y antagonistas del co-receptor CCR5), p.ej. enfuvirtida y maraviroc.

- Inhibidores de transferencia de la cadena de la integrasa del VIH (INI), p.ej. - raltegravir.

Dado que ganciclovir se excreta a través del riñón vía filtración glomerular y secreción tubular activa (sección 5.2), la coadministración de valganciclovir con medicamentos antivirales que compartan la misma ruta de secreción tubular puede cambiar las concentraciones plasmáticas de valganciclovir y/o de los medicamentos coadministrados. Algunos ejemplos incluyen nucleós(t)idos análogos de inhibidores de la transcriptasa inversa (ITIANs) (incluyendo los empleados para la terapia del VHB), p.ej. lamivudina, emtricitabina, tenofovir, adefovir y entecavir. El aclaramiento renal de ganciclovir puede también ser inhibido por la nefrotoxicidad causada por medicamentos tales como el cidofovir, foscarnet, ITIANs (p.ej. tenofovir, adefovir). El uso concomitante de valganciclovir con cualquiera de estos medicamentos se debe considerar sólo si los posibles beneficios superan a los riesgos potenciales (ver sección 4.4).

#### Otras interacciones farmacológicas potenciales

La toxicidad puede verse aumentada cuando valganciclovir se administra junto con, o se da inmediatamente antes o después que otros fármacos que, inhiben la replicación de poblaciones celulares que se dividen rápidamente, tal y como ocurre en la médula ósea, testículos, capas germinales de la piel y mucosa gastrointestinal.

Ejemplos de estos tipos de fármacos son dapsona, pentamidina, flucitosina, vincristina, vinblastina, adriamicina, amfotericina B, trimetropima/derivados de sulfamidas, análogos de nucleósidos hidroxiurea e interferón pegilado / ribavirina (con o sin boceprevir o telaprevir).

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

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el 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 sección 5.3).

### Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización 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).

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

### Lactancia

Se desconoce si el ganciclovir se excreta en la leche materna pero no se puede descartar esta posibilidad, con las reacciones adversas graves consiguientes para el recién nacido lactante. Por eso, se debe interrumpir la lactancia materna (ver sección 4.3).

### Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos sobre el efecto de valganciclovir en la fertilidad. Los estudios de fertilidad con valganciclovir no se han repetido a la conversión rápida y extensa de valganciclovir a ganciclovir en el organismo. En estudios con animales se ha asociado a ganciclovir con una disminución de la fertilidad (ver sección 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, sedación, mareos, ataxia y/o 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

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 pueden esperarse que ocurran con valganciclovir. Todas las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con valganciclovir se habían observado antes con ganciclovir.

Las reacciones adversas más comunes comunicadas tras la administración de valganciclovir en adultos con neutropenia, anemia y diarrea.

Valganciclovir se asocia a un mayor riesgo de diarrea comparado con ganciclovir intravenoso. Además, valganciclovir se asocia con un riesgo más alto de neutropenia y leucopenia comparado con ganciclovir oral.

Se observa con más frecuencia neutropenia grave (RAN < 500 células/ $\mu$ l) en pacientes con SIDA y con retinitis por CMV en tratamiento con valganciclovir que en pacientes con trasplante de órgano sólido recibiendo valganciclovir (ver sección 4.4).

En la siguiente tabla se detalla la frecuencia de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con valganciclovir, ganciclovir oral, o ganciclovir intravenoso. Las reacciones adversas reflejadas en la tabla se comunicaron en ensayos clínicos para el tratamiento de inducción y mantenimiento de la retinitis por CMV en pacientes con SIDA, o para la profilaxis de la enfermedad por CMV en pacientes con trasplantes de corazón, riñón o hígado. El término (grave) que aparece en paréntesis en la tabla indica que la reacción adversa se ha comunicado en pacientes tanto de intensidad leve/moderada e intensidad grave/que supone una amenaza para la vida en esa frecuencia específica.

El perfil general de seguridad de valganciclovir no cambió al ampliar la profilaxis hasta 200 días en pacientes adultos receptores de un trasplante renal con riesgo elevado de padecer una enfermedad por CMV (D+/R-). La incidencia notificada de leucopenia fue ligeramente mayor en el grupo de tratamiento durante 200 días, mientras que la incidencia de neutropenia, anemia y trombocitopenia fue similar en ambos grupos.

##### b. Lista tabulada de las reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia

Órgano - Sistema	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 $< 1/1.000$ )
Infecciones e infestaciones		Candidiasis oral, sepsis (bacteriemia, viremia), celulitis, infección del tracto urinario		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (grave), anemia	Anemia grave, trombocitopenia (grave),	Mielosupresión	Anemia aplásica



		leucopenia (grave), pancitopenia (grave).		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica	
Trastornos del metabolismo y nutrición		Disminución del apetito, anorexia		
Trastornos psiquiátricos		Depresión, ansiedad, confusión, pensamientos perturbados	Agitación, alteración psicótica, alucinaciones	
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza, insomnio, disgeusia (trastorno del gusto), hipoestesia, parestesia, neuropatía periférica, mareos, convulsión	Temblor	
Trastornos oculares		Edema macular, desprendimiento de la retina, moscas flotantes, dolor ocular	Deterioro visual, conjuntivitis	
Trastornos del oído y del laberinto		Dolor de oídos	Sordera	
Trastornos cardíacos			Arritmia	
Trastornos vasculares			Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Tos		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Nauseas, vómitos, dolor abdominal superior, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, disfagia	Distensión abdominal, ulceración de la boca, pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares		Función hepática anormal (grave), aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento del	Aumento de la alanina aminotransferasa	

		aspartato aminotransferasa		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis, sudores nocturnos, prurito	Alopecia, urticaria, sequedad de piel	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda, mialgia, artralgia, espasmos musculares		
Trastornos renales y urinarios		Disminución del aclaramiento de creatinina renal, disfunción renal	Hematuria, insuficiencia renal	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Infertilidad masculina	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, febrícula, escalofríos, dolor, dolor torácico, malestar, astenia		
Exploraciones complementarias		Pérdida de peso, aumento de creatinina en sangre		

Se pueden asociar la trombocitopenia grave con amenaza de la vida por una hemorragia.

El desprendimiento de retina sólo se ha notificado en pacientes con SIDA tratados con valganciclovir para la retinitis con CMV.

#### 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 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. Sin embargo, la incidencia de ciertos acontecimientos adversos, como infección de las vías respiratorias altas, pirexia, dolor abdominal y disuria, que pueden ser característicos de la población pediátrica, fue mayor en los pacientes pediátricos que en los adultos. También 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.

En pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal, la prolongación de la exposición al valganciclovir hasta 200 días no se asoció a un aumento general de la incidencia de acontecimientos adversos. La incidencia de neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos  $< 500/\mu\text{l}$ ) 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 las 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

Un adulto que recibió durante varios días dosis 10 veces mayores de las recomendadas para su grado de insuficiencia renal (disminución del aclaramiento de creatinina) sufrió una mielosupresión mortal (aplasia medular).

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

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).

#### Experiencia con sobredosis de ganciclovir por vía intravenosa

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

- Toxicidad hematológica: pancitopenia, mielosupresión, aplasia medular, 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.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

#### Mecanismo de acción

Valganciclovir es un éster L-valílico (profármaco) 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 proteinquinasa vírica UL97. 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 antivírica

La actividad *in vitro* antivírica, medida como CI<sub>50</sub> 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 antivírico 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 gastro-intestinal) con alto riesgo de enfermedad por CMV (D+/R-) que recibieron bien valganciclovir (900 mg una vez al día) o ganciclovir oral (1000 mg tres veces al día), comenzando dentro de los 10 días del trasplante hasta el día 100 post-trasplante. La incidencia de enfermedad por CMV (síndrome por CMV + enfermedad tisular invasiva) durante los primeros 6 meses post-trasplante fue 12,1 % en el 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 randomizados 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>**

	Valganciclovir 900 mg od 100 Días (N = 163)	Valganciclovir 900 mg od 200 Días (N = 155)	Diferencias entre los grupos de tratamiento
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> Confirmada, cuando se ha confirmado clínicamente la enfermedad por CMV. Supuesta, cuando no se ha realizado la evaluación den 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 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 M4460V/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 %).

De los 245 pacientes randomizados que recibieron valganciclovir, se examinaron 50 muestras de pacientes con sospecha de enfermedad por CMV y no se observaron mutaciones de resistencias. De los 127 pacientes randomizados en el 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 del virus extraído a 72 pacientes que mostraron resistencia según el análisis de los siguientes criterios: pacientes que tuvieron una carga viral positiva (>600 copias/ml) al final de la profilaxis y/o pacientes en los que se confirmó la enfermedad por CMV hasta los 12 meses (52 semanas) post-trasplante. Tres pacientes de cada grupo de tratamiento presentaron una mutación de resistencia a ganciclovir conocida.

#### Población pediátrica

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de realizar estudios con valganciclovir en todos los subgrupos de población pediátrica en tratamiento por infección por CMV en pacientes inmunodeprimidos (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*

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 del estudio. En el segundo estudio, se evaluó la eficacia y la seguridad de 6 semanas versus 6 meses de tratamiento con valganciclovir en 109 lactantes de 2 a 30 días de edad con enfermedad congénita sintomática por CMV.

Todos los lactantes recibieron valganciclovir por vía oral en dosis de 16 mg/kg dos veces al día durante 6 semanas. Después de 6 semanas de tratamiento, se asignó aleatoriamente a los lactantes, en una proporción 1:1, a continuar el tratamiento con valganciclovir con la misma dosis o a recibir el placebo correspondiente hasta completar 6 meses de tratamiento.

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

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

### 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 absoluta 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).

### *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 <sub>(0-12h)</sub> (µg·h/ml)	28,6 ± 9,0	32,8 ± 10,1	0,37 ± 0,22
C <sub>max</sub> (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 trasplantes 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 <sub>(0-24h)</sub> (µg·h/ml)	28,0 ± 10,9	46,3 ± 15,2
C <sub>max</sub> (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.

Después de la administración de valganciclovir solución oral, se obtuvieron exposiciones sistémicas equivalentes de ganciclovir en comparación con la formulación del comprimido.

#### *Efecto de la comida:*

La relación de proporcionalidad entre el AUC de ganciclovir y la dosis de valganciclovir, tras la administración de este último en un rango de dosis de 450 a 2.625 mg, sólo se ha demostrado después de la ingesta. Cuando se administró valganciclovir con alimentos a la dosis recomendada de 900 mg, se observaron valores mayores que en ayunas, tanto el AUC medio (aprox. 30%) como los valores C<sub>max</sub> medios (aprox. 14%) de ganciclovir. También, la variación entre individuos en la exposición a ganciclovir desciende cuando se toma valganciclovir con alimentos. En los estudios clínicos valganciclovir se ha administrado solo con 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. La unión a proteínas plasmáticas de ganciclovir en concentraciones de 0,5 a 51 microgramos/ml fue de un 1-2%. El volumen de distribución (V<sub>d</sub>) del ganciclovir en el estado estacionario alcanza 0,680 ± 0,161 l/kg (n = 114) después de su administración intravenosa.

#### Metabolismo o biotransformación

El valganciclovir se metaboliza de manera rápida y extensa a ganciclovir; no se conoce ningún otro metabolito. No existe ningún metabolito del ganciclovir radioactivo administrado por vía oral (en dosis única de 1.000 mg) que justifique más del 1-2% de la radioactividad recuperada en las heces o en la orina.

#### Eliminación

Después de administrar valganciclovir, la vía principal de eliminación del valganciclovir consiste en la excreción renal de ganciclovir a través de filtración glomerular y secreción tubular activa. El aclaramiento renal representa el 81,5 % ± 22 % (n=70) del aclaramiento sistémico del ganciclovir.

La estimación Bayesiana post-hoc del aclaramiento aparente medio de ganciclovir para la población en pacientes con CrCl > 60 ml/min es de 14,05 ± 4,13 l/h. En pacientes con alteración renal, el aclaramiento aparente medio de ganciclovir es de 8,46 ± 1,67 l/h (CrCl entre 40 y 60 ml/min) y 7,00 ± 1,08 l/h (CrCl entre 25 y 40 ml/min).

La semivida de ganciclovir a partir de valganciclovir es 4,1 ± 0,9 horas en pacientes seropositivos VIH y CMV.

#### Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

##### *Pacientes con insuficiencia renal*



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

#### *Pacientes sometidos a hemodiálisis*

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

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

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

#### *Pacientes con fibrosis quística*

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

#### *Población pediátrica*

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

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

Una comparación de los resultados de estos dos estudios y los resultados farmacocinéticos en la población de adultos muestra que los intervalos del  $AUC_{0-24h}$  fueron muy similares en todos los grupos de edad, incluidos los adultos. La media de los valores del  $AUC_{0-24h}$  y la  $C_{máx}$  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  $AUC_{0-24h}$  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  $AUC_{0-24h}$  del ganciclovir estimados por el modelo de estos dos estudios, así como la media y la desviación estándar del  $AUC_{0-24h}$ , la  $C_{máx}$ , 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	< 4 meses	4 meses - ≤ 2	> 2 - < 12	≥ 12 años - 16

	(n = 160)	(n = 14)	años (n = 17)	años (n = 21)	años (n = 25)
<b>AUC<sub>0-24h</sub> (µg·h/ml)</b>	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
<b>Rango de AUC<sub>0-24h</sub></b>	15,4 - 116,1	34 - 124	34 - 152	36 - 108	22 - 93
<b>C<sub>máx</sub> (µg/ml)</b>	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
<b>Aclaramiento (l/h)</b>	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

\*Datos extraídos del informe del estudio PV 16000

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

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

En el segundo estudio, 109 neonatos de 2 a 30 días de edad recibieron 16 mg/kg de valganciclovir polvo para solución oral dos veces al día durante 6 semanas y, posteriormente, 96 de los 109 reclutados fueron asignados aleatoriamente a seguir recibiendo valganciclovir durante 6 meses o bien el placebo. Sin embargo, la media del AUC<sub>0-12h</sub> fue menor en comparación con la media del AUC<sub>0-12h</sub> del primer estudio. La tabla siguiente muestra los valores medios de AUC, C<sub>máx</sub>, y t<sub>1/2</sub> 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 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)
<b>AUC<sub>0-∞</sub> (µg·h/ml)</b>	25,4 ± 4,32	-	-	-
<b>AUC<sub>0-12h</sub> (µg·h/ml)</b>	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
<b>C<sub>máx</sub> (µg/ml)</b>	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	-
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	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 muy escasos para tener conclusiones sobre las recomendaciones posológicas y la eficacia en la población pediátrica con infección congénita por CMV.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo de los comprimidos:

Celulosa microcristalina (E-460 (i))

Crospovidona

Povidona K30

Ácido esteárico

#### Recubrimiento:

Opadry Rosa, que contiene:

Hipromelosa

Macrogol 400

Dióxido de titanio (E-171)

Óxido de hierro rojo (E-172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

30 meses

Tras la primera apertura del frasco: 9 meses.

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con un tapón de polipropileno a prueba de niños, que contiene una cápsula de sílica para proteger de la humedad.

Tamaño del envase: un frasco conteniendo 60 comprimidos recubiertos con película.

### **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 la normativa local.

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

Kern Pharma, S.L.

Venus, 72 - Pol. Ind. Colón II

08228 Terrassa - Barcelona

España

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

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

Octubre 2017

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

Junio 2017