

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Valganciclovir Pharmathen 450 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 496,286 mg de hidrocloreuro de valganciclovir, equivalente a 450 mg de valganciclovir.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color rosa, biconvexos y ovalados, con el grabado "450" en una cara, con dimensiones de  $17,1 \pm 0,3$  mm de largo,  $8,2 \pm 0,3$  mm de ancho y  $6,1 \pm 0,3$  mm de espesor.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Valganciclovir Pharmathen 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 Pharmathen 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. La administración de 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 450 mg de Valganciclovir Pharmathen) 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, se recomienda administrar una dosis de 900 mg de valganciclovir (dos comprimidos de 450 mg de

Valganciclovir Pharmathen) 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 medicamento.

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

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de valganciclovir en pacientes pediátricos en el tratamiento de la retinitis por CMV 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 Valganciclovir Pharmathen 450 mg) una vez al día, comenzando dentro de los 10 días post-trasplante 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 Valganciclovir Pharmathen 450 mg) una vez al día, comenzando dentro de los 10 días post-trasplante hasta los 100 días post-trasplante.

Siempre que sea posible, los comprimidos 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 (ClCr) obtenido mediante la fórmula de Schwartz (ClCrS), y se calcula mediante la siguiente ecuación:

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 aclaramiento de creatinina).

Si el aclaramiento de creatinina 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>:

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

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

dónde 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 bajo peso al nacer).

En pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal, la dosis recomendada en mg, una vez al día ( $7 \times \text{ASC} \times \text{ClCrS}$ ), 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 recomendada en mg, una vez al día ( $7 \times \text{ASC} \times \text{ClCrS}$ ), comenzará a administrarse en los 10 días post-trasplante y se mantendrá hasta 100 días post-trasplante.

Todas las dosis calculadas deben redondearse hasta el incremento de 25 mg más próximo para obtener la dosis que se debe administrar. Si la dosis calculada excede de 900 mg, se administrará una dosis máxima de 900 mg. Se puede verificar la disponibilidad de una solución oral de valganciclovir ya que 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

#### *Población pediátrica*

La posología en pacientes pediátricos que sean receptores de TOS (trasplante de órgano sólido) se individualizará según la función renal del paciente, junto con la superficie corporal.

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en esta población de pacientes. No se han realizado estudios en adultos mayores de 65 años de edad. Puesto que la eliminación renal se reduce con la edad, Valganciclovir Pharmathen se debe administrar a los pacientes de edad avanzada prestando una atención especial a su estado renal (véase la tabla siguiente; ver sección 5.2).

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

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

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

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

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

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

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Valganciclovir comprimidos recubiertos con película 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 Pharmathen, se deberá considerar el empleo de factores de crecimiento hematopoyético y/o la interrupción de la dosis (ver sección 4.4).

#### Forma de administración

##### Vía oral.

Valganciclovir Pharmathen debe tomarse con alimentos siempre que sea posible (ver sección 5.2).

Para pacientes pediátricos que no puedan tragar los comprimidos recubiertos con película de Valganciclovir Pharmathen, se puede verificar la disponibilidad de valganciclovir en polvo para solución oral.

#### *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). Se debe evitar 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 piel con agua y jabón; los ojos se deben aclarar con agua estéril o con agua en abundancia si el agua estéril no está disponible.

#### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al valganciclovir, al 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

Dada la similitud que existe entre la estructura química del ganciclovir y la del aciclovir y el penciclovir, es posible que se produzca una reacción de hipersensibilidad cruzada entre estos medicamentos. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se prescriba Valganciclovir Pharmathen a pacientes que tengan antecedente conocidos de hipersensibilidad al aciclovir o el penciclovir (a sus profármacos, el valaciclovir o el famciclovir, respectivamente).

##### Mutagenicidad, teratogenicidad, carcinogenicidad, fertilidad y métodos anticonceptivos

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, teratogénico, carcinógeno y supresor de la fertilidad del ganciclovir. Por eso, valganciclovir debe tratarse como teratogénico y carcinógeno potencial para el ser humano, con potencial para ocasionar malformaciones congénitas y cáncer (ver sección 5.3). Además, según los estudios clínicos y preclínicos, 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 durante al menos 30 días después de éste. 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 reproductiva y carcinogenicidad a largo plazo.

### Mielodepresión

Se han descrito casos graves de leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, insuficiencia de médula ósea 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 donde haya recibido el trasplante. Se recomienda considerar el empleo de factores de crecimiento hematopoyético y/o una interrupción de la dosis en pacientes que desarrollen leucopenia, neutropenia, anemia y/o trombocitopenia grave (ver sección 4.2).

### Diferencia en la biodisponibilidad con ganciclovir oral

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).

### Insuficiencia renal

El ajuste de la dosis 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).

### Uso con otros medicamentos

Se han descrito crisis 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 de valganciclovir con otros medicamentos

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

### Interacciones de ganciclovir con otros medicamentos

#### Interacciones farmacocinéticas

##### *Probenecid*

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

##### *Didanosina*

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

##### *Otros antirretrovirales*

Las isoenzimas del citocromo P450 no desempeñan ningún papel en la farmacocinética del ganciclovir. Por ello, no se prevén interacciones farmacocinéticas con los inhibidores de la proteasa ni con los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa.

#### Interacciones farmacodinámicas

##### *Imipenem-cilastatina*

Se han notificado casos de crisis en pacientes que estaban tomando ganciclovir e imipenem-cilastatina de forma simultánea, y no se puede descartar una interacción farmacodinámica entre estos dos medicamentos. Estos medicamentos no se deben utilizar de forma simultánea, a menos que los posibles beneficios superen los posibles riesgos (ver sección 4.4).

##### *Zidovudina*

Tanto la zidovudina como el ganciclovir pueden provocar neutropenia y anemia. Durante la administración simultánea de estos medicamentos se puede producir una interacción farmacodinámica. Es posible que algunos pacientes no toleren el tratamiento simultáneo con la dosis completa (ver sección 4.4).

##### *Posibles interacciones con otros medicamentos*

La toxicidad puede verse aumentada cuando ganciclovir/valganciclovir se administra junto con otros medicamentos con efecto mielodepresor o que está relacionado con insuficiencia renal. Esto incluye análogos nucleosídicos (p. ej., zidovudina, didanosina y estavudina) y nucleotídicos (p. ej., tenofovir y adefovir), inmunodepresores (p. ej., ciclosporina, tacrolímús y micofenolato de mofetilo), antineoplásicos (p. ej., doxorubicina, vinblastina, vincristina e hidroxycarbamida) y antiinfecciosos (trimetoprima/sulfonamidas, dapsona, anfotericina B, flucitosina y pentamidina). Por lo tanto, el uso simultáneo de valganciclovir con estos medicamentos solo se debe contemplar si los posibles beneficios superan a los riesgos potenciales (ver sección 4.4).

## 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

### Anticoncepción en hombres y mujeres

Como consecuencia de la posible toxicidad para la reproducción y teratogenicidad, las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y durante al menos 30 días después de éste. 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).

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

### Lactancia

Se desconoce si el ganciclovir se excreta en la leche materna en humanos, pero no se puede descartar esta posibilidad, con las reacciones adversas graves consiguientes para el lactante. Los datos disponibles en animales muestran que ganciclovir se excreta en la leche materna en ratas. Por lo tanto, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con valganciclovir (ver secciones 4.3 y 5.3).

### Fertilidad

Un estudio clínico reducido que se llevó a cabo con pacientes que habían recibido un trasplante renal y que estaban recibiendo valganciclovir para la profilaxis del CMV durante un período máximo de 200 días mostró un efecto negativo del valganciclovir en la espermatogénesis, donde se apreció una reducción de la densidad del semen y la movilidad de los espermatozoides, medidos después de la finalización del tratamiento. Este efecto parece ser reversible, y aproximadamente a los seis meses de la interrupción de la administración de valganciclovir, la densidad media del semen y la movilidad de los espermatozoides regresaron a los niveles comparables a los observados en los controles que no recibieron tratamiento.

En los estudios llevados a cabo en animales, el ganciclovir deterioró la fertilidad de ratones macho y hembra y ha mostrado que inhibe la espermatogénesis e induce la atrofia testicular en los ratones, las ratas y los perros con dosis que se consideran de relevancia clínica.

Según los estudios clínicos y preclínicos, se considera que es probable que el ganciclovir (y el valganciclovir) provoque una inhibición temporal o permanente de la espermatogénesis humana (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 a reacciones adversas, como crisis, 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

El valganciclovir es un profármaco del ganciclovir, que se metaboliza de manera rápida y extensa a ganciclovir después de su administración oral. Los efectos adversos conocidos asociados a la utilización de ganciclovir puede esperarse que ocurran con valganciclovir. Todas las reacciones adversas medicamentosas

observadas en los estudios clínicos llevados a cabo con valganciclovir se habían observado antes con ganciclovir. Por lo tanto, en la tabla siguiente de reacciones adversas medicamentosas se han incluido las reacciones adversas medicamentosas que se han notificado con la administración IV u oral de ganciclovir (esta formulación ya no está disponible) o valganciclovir.

En pacientes tratados con valganciclovir/ganciclovir, las reacciones adversas medicamentosas más graves y frecuentes son reacciones hemáticas e incluyen neutropenia, anemia y trombocitopenia (ver sección 4.4).

Las frecuencias que se muestran en la tabla de reacciones adversas proceden de una población agrupada de pacientes (n = 1704) que estaban recibiendo un tratamiento de mantenimiento con ganciclovir o valganciclovir, a excepción de la reacción anafiláctica, la agranulocitosis y la granulocitopenia, cuyas frecuencias se han obtenido a partir de la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con el sistema de clasificación por órganos del MedDRA. Las categorías de frecuencia se definen con la convención siguiente: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) y raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

El perfil de seguridad global del ganciclovir/valganciclovir concuerda en la población de pacientes con el VIH y pacientes trasplantados, a excepción de que el desprendimiento de retina solo se ha notificado en pacientes con retinitis por CMV. No obstante, 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 notifican con mayor frecuencia: pirexia, infección por *Candida*, depresión, neutropenia grave (RAN  $< 500 \mu\text{l}$ ) y reacciones cutáneas. La insuficiencia renal y hepática se notifican con mayor frecuencia en los receptores de un trasplante de órganos.

#### b. Clasificación de reacciones adversas medicamentosas

<b>RAM Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Categoría de frecuencia</b>
<b><i>Infecciones e infestaciones:</i></b>	
Infecciones por <i>Candida</i> , incluida la 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	
Insuficiencia de 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 de la nutrición:</i></b>	



Disminución del apetito	Muy frecuentes
Disminución del peso	Frecuentes
<b>Trastornos psiquiátricos:</b>	
Depresión	Frecuentes
Estado confusional	
Ansiedad	
Agitación	Poco frecuentes
Trastorno psicótico	
Pensamiento anormal	
Alucinaciones	
<b>Trastornos del sistema nervioso:</b>	
Cefalea	Muy frecuentes
Insomnio	Frecuentes
Neuropatía periférica	
Mareo	
Parestesia	
Hipoestesia	
Crisis	
Disgeusia (alteración del gusto)	
Temblores	Poco frecuentes
<b>Trastornos oculares:</b>	
Alteración visual	Frecuentes
Desprendimiento de retina**	
Células flotantes en el vítreo	
Dolor ocular	
Conjuntivitis	
Edema macular	
<b>Trastornos del oído y del laberinto:</b>	
Dolor de oídos	Frecuentes
Sordera	Poco frecuentes
<b>Trastornos cardíacos:</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	
Dispepsia	Frecuentes

Flatulencia	
Dolor en la zona superior del abdomen	
Estreñimiento	
Ulceración de la boca	
Disfagia	
Distensión abdominal	
Pancreatitis	
<b><i>Trastornos hepato biliares:</i></b>	
Fosfatasa alcalina en sangre aumentada	Frecuentes
Función hepática anormal	
Aspartato-aminotransferasa elevada	
Alanina-aminotransferasa elevada	
<b><i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i></b>	
Dermatitis	Muy frecuentes
Sudores nocturnos	Frecuentes
Prurito	
Erupción	
Alopecia	
Piel seca	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
Aclaramiento renal de creatinina disminuido	
Creatinina en sangre elevada	
Fracaso renal	Poco frecuentes
Hematuria	
<b><i>Trastornos de aparato reproductor y de la mama:</i></b>	
Esterilidad masculina	Poco frecuentes
<b><i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i></b>	
Pirexia	Muy frecuentes
Fatiga	
Dolor	Frecuentes
Escalofríos	
Malestar general	
Astenia	
Dolor torácico	Poco frecuentes

\* Las frecuencias de estas reacciones adversas se han obtenido a partir de la experiencia poscomercialización.

*\*\* El desprendimiento de retina solo se ha notificado en pacientes con infección por el VIH que recibieron tratamiento para la retinitis por CMV.*

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### *Neutropenia*

El riesgo de neutropenia no se puede predecir según el número de neutrófilos antes del tratamiento. La neutropenia se suele producir durante la primer o la segunda semana del tratamiento de inducción. El recuento celular se suele normalizar en el plazo de 2-5 días tras la suspensión del medicamento o la reducción de la dosis (ver sección 4.4).

#### *Trombocitopenia*

Los pacientes que presentan recuentos de plaquetas basales bajos ( $< 100\,000/\mu\text{l}$ ) tienen un riesgo mayor de padecer una trombocitopenia. Los pacientes que sufren una inmunodepresión iatrogénica debida al tratamiento con medicamentos inmunodepresores tienen un riesgo mayor de padecer una trombocitopenia que los pacientes con sida (ver sección 4.4). La trombocitopenia grave se puede relacionar con un sangrado potencialmente mortal.

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

Se observa con más frecuencia neutropenia grave ( $\text{ANC} < 500/\mu\text{l}$ ) en pacientes con retinitis por CMV (14 %) en tratamiento con valganciclovir o ganciclovir administrado por vía intravenosa u oral que en pacientes con trasplante de órgano sólido recibiendo valganciclovir o ganciclovir oral. En los pacientes que estaban recibiendo valganciclovir o ganciclovir por vía oral hasta el Día 100 después del trasplante, la incidencia de neutropenia aguda fue del 5 % y el 3 %, respectivamente; mientras que en los pacientes que estaban recibiendo valganciclovir hasta el Día 200 después del trasplante, la incidencia de neutropenia aguda fue del 10 %.

Se observó un mayor aumento de la concentración sérica de creatinina en los pacientes receptores de un trasplante de órganos sólidos que fueron tratados hasta el Día 100 o el Día 200 después del trasplante, tanto con valganciclovir como con ganciclovir oral, en comparación con los pacientes con retinitis por CMV. No obstante, la insuficiencia renal es una característica frecuente en los pacientes receptores de un trasplante de órganos sólidos.

El perfil general de seguridad de valganciclovir no cambió al ampliar la profilaxis hasta 200 días en pacientes receptores de un trasplante renal con riesgo elevado. 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.

### 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; con una duración de la exposición al ganciclovir 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. El riesgo mayor de citopenias en los neonatos y los lactantes hace que sea necesaria una vigilancia estrecha de los recuentos sanguíneos en estos grupos de edad (ver sección 4.4).

En pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal, la prolongación de la exposición al valganciclovir hasta 200 días no se asoció a un aumento general de la incidencia de acontecimientos adversos. La incidencia de neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos  $< 500/\mu\text{l}$ ) 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 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: <https://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 de ellas con desenlaces mortales, 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 pacientes presentaron uno o más de estos acontecimientos adversos:

- *Toxicidad hematológica*: mielodepresión, lo que incluye pancitopenia, insuficiencia de 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, lesión renal aguda, elevación de la creatinina.
- *Toxicidad gastrointestinal*: dolor abdominal, diarrea, vómitos
- *Neurotoxicidad*: temblor generalizado, crisis

La hemodiálisis y la hidratación pueden ser beneficiosas para reducir las concentraciones plasmáticas y sanguíneas en los pacientes que reciban una sobredosis de valganciclovir (ver sección 5.2).

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

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

#### Mecanismo de acción

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

En las células infectadas por CMV, el ganciclovir se fosforila en principio a monofosfato de ganciclovir por la proteinquinasa vírica, pUL97. La fosforilación posterior tiene lugar por quinasas celulares que producen trifosfato de ganciclovir, el cual se metaboliza lentamente dentro de la célula. Se ha demostrado que el metabolismo trifosfato ocurre en células infectadas por HSV y por CMV humano, con semividas de 18 y de entre 6 y 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 viroestática del ganciclovir se debe a la inhibición de la síntesis del ADN vírico a través de: (a) inhibición competitiva de la incorporación del trifosfato de desoxiguanosina al ADN a través de la ADN-polimerasa vírica, y (b) incorporación del trifosfato de ganciclovir al ADN vírico originando la terminación del ADN o limitando mucho la elongación posterior del ADN vírico.

### Actividad antivírica

La actividad *in vitro* antivírica, 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 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 grupos 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 grupo de valganciclovir (n = 239) comparado con 15,2 % en el grupo de ganciclovir oral (n = 125). La gran mayoría de los casos ocurrieron tras el cese de la profilaxis (después del día 100) y los casos en el grupo de valganciclovir ocurrieron por término medio más tarde que los aparecidos en el grupo de ganciclovir oral. La incidencia de rechazo agudo en los primeros 6 meses fue de 29,7 % en pacientes randomizados a valganciclovir comparado con 36,0 % en el grupo de ganciclovir oral, siendo la incidencia por pérdida de injerto equivalente, ocurriendo en cada grupo en un 0,8 % de los pacientes.

Se ha realizado un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo en 326 pacientes con trasplante de riñón y alto riesgo de enfermedad por CMV (D+/R-), para evaluar la eficacia y la seguridad de valganciclovir prolongando la profilaxis de CMV de 100 a 200 días post-trasplante. Los pacientes fueron aleatorizados (1: 1) recibiendo comprimidos de valganciclovir (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>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 quinasa 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 medicamento en el estudio de profilaxis) y ii) en casos de sospecha de enfermedad por CMV hasta 6 meses después del trasplante. De los 245 pacientes randomizados que recibieron valganciclovir, se dispuso de 198 muestras del día 100 para examen y no se observaron mutaciones de resistencia al ganciclovir. Esto puede compararse con 2 mutaciones de resistencia a ganciclovir detectadas en 103 muestras examinadas de los pacientes en el grupo comparador de ganciclovir oral (1,9 %).

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

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

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

#### Población pediátrica

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de realizar estudios con valganciclovir en todos los subgrupos de población pediátrica en tratamiento por infección por CMV en pacientes inmunodeprimidos (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 a 16 años de edad; n = 57) que recibieron valganciclovir una vez al día durante un periodo de hasta 200 días conforme al algoritmo de dosificación (ver sección 4.2), la incidencia de infección por CMV fue baja. El periodo de seguimiento después del tratamiento fue de 24 semanas. La situación serológica por CMV D/R con respecto al inicio fue D+/R+ en el 45 %, D+/R- en el 39 %, D-/R+ en el 7 %, D-/R- en el 7 % y ND/R+ en el 2 % de los casos. Se notificó la presencia de viremia por CMV 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 precisas sobre la eficacia y seguridad de valganciclovir.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

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

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

### Absorción

Valganciclovir es un profármaco del ganciclovir. Se absorbe perfectamente en el tubo digestivo y se metaboliza de forma rápida y extensa en la pared intestinal y en el hígado a ganciclovir. La exposición sistémica a valganciclovir es transitoria y baja. La biodisponibilidad de la administración oral del ganciclovir, a partir del valganciclovir, es aproximadamente del 60 % en todas las poblaciones de pacientes estudiadas y el resultado de la exposición a ganciclovir es similar a la obtenida tras su administración intravenosa (véase la tabla a continuación). Por comparación, la biodisponibilidad de ganciclovir después de la administración de 1000 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 órganos sólidos*

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

Parámetros	Ganciclovir (1000 mg, tres veces al día) n = 82	Valganciclovir (900 mg, una vez al día) n = 161
		Ganciclovir
AUC(0-24 h) ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	28,0 $\pm$ 10,9	46,3 $\pm$ 15,2
C <sub>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 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. El volumen de distribución (V<sub>d</sub>) del ganciclovir en el estado estacionario alcanza 0,680  $\pm$  0,161 l/kg (n = 114) después de su administración intravenosa. Para el ganciclovir IV, el volumen de distribución está relacionado con el peso corporal para valores de volumen de distribución estacionario que van desde 0,54 a 0,87 l/kg. Ganciclovir llega al líquido cefalorraquídeo. La unión a proteínas plasmáticas fue de un 1 a un 2 % en concentraciones de ganciclovir de 0,5 a 51  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

#### Biotransformación

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

#### Eliminación

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

## Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

### *Población pediátrica*

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

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

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

La siguiente tabla resume los intervalos del AUC<sub>0-24h</sub> del ganciclovir estimados por el modelo de estos dos estudios, así como la media y la desviación estándar del AUC<sub>0-24h</sub>, la C<sub>max</sub>, el aclaramiento (Cl) y la t<sub>1/2</sub> de los grupos de edad pediátrica relevantes, en comparación con los datos de los adultos.

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

\* Datos extraídos del informe del estudio PV 16000

La dosis única diaria de valganciclovir se determinó en los dos estudios descritos anteriormente en base al área de la superficie corporal (ASC) y aclaramiento de creatinina (Cl<sub>Cr</sub>) 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 simptomática por CMV congénita. En el primer estudio, 24 neonatos de 8 a 34 días de edad recibieron 6 mg/kg de ganciclovir intravenoso dos veces al día. Los pacientes fueron tratados con valganciclovir oral, donde el rango de la dosis de valganciclovir polvo para solución oral fue desde 14 mg/kg a 20 mg/kg dos veces al día, con una duración total de tratamiento de 6 semanas. Con una dosis de 16 mg/kg dos veces al día de valganciclovir polvo para solución oral se alcanzó una exposición de ganciclovir comparable a la de ganciclovir intravenoso 6 mg/kg

dos veces al día en neonatos, y también se alcanzó una exposición de ganciclovir similar a la dosis intravenosa de 5 mg/kg eficaz en un adulto.

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

Parámetro farmacocinético	Adultos	Población pediátrica (neonatos y lactantes)		
		6 mg/kg VAL 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>5 mg/kg GAN Dosis única (n = 8)</b>			
AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/ml)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC <sub>0-12 h</sub> (µg·h/ml)	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C <sub>max</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 muy escasos para tener conclusiones sobre las recomendaciones posológicas y la eficacia en la población pediátrica con infección congénita por CMV.

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se han llevado a cabo estudios de farmacocinética del valganciclovir ni el ganciclovir en adultos de más de 65 años de edad (ver sección 4.2).

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

La farmacocinética del ganciclovir a partir de una dosis oral única de 900 mg de valganciclovir se evaluó en 24 individuos, con insuficiencia renal controlada.

Los parámetros farmacocinéticos de ganciclovir a partir de una dosis oral única de 900 mg de valganciclovir se evaluó en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal:

Aclaramiento de creatinina estimado (ml/min)	N	Aclaramiento aparente (ml/min) Media ± DT	AUC <sub>last</sub> (µg·h/ml) Media ± DT	Semivida (horas) Media ± DT
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. Por lo tanto, es necesario realizar ajustes de la dosis en los pacientes que presenten insuficiencia renal (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### *Pacientes sometidos a hemodiálisis*

No se puede dar la dosis recomendada (valganciclovir 450 mg comprimidos recubiertos con película) en el caso de los pacientes que estén recibiendo hemodiálisis. Esto se debe a que la dosis individual de valganciclovir que precisan estos pacientes es inferior a la concentración del comprimido de 450 mg. Por

tanto, en estos pacientes no se debe usar Valganciclovir comprimidos recubiertos con película (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### *Pacientes con trasplante de hígado estable*

La farmacocinética del ganciclovir obtenido a partir del valganciclovir en pacientes con trasplante de hígado estables se estudió en un estudio en abierto con cuatro períodos cruzados (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 insuficiencia hepática*

La seguridad y la eficacia de los comprimidos recubiertos con película de valganciclovir no se han establecido en pacientes con insuficiencia hepática. La insuficiencia hepática no debe afectar a la farmacocinética del ganciclovir, ya que se excreta por vía renal y, por tanto, no se ha hecho ninguna recomendación específica de la dosis.

#### *Pacientes con fibrosis quística*

En un estudio farmacocinético en fase I, llevado a cabo en pacientes receptores de un trasplante de pulmón, con o sin fibrosis quística (FQ), 31 pacientes (16 con FQ y 15 sin FQ) recibieron un tratamiento profiláctico después del trasplante con 900 mg/día de valganciclovir. El estudio indicó que la fibrosis quística no tuvo ninguna influencia estadísticamente significativa en la exposición sistémica media global al ganciclovir en los receptores del trasplante de pulmón. La exposición al ganciclovir en los receptores de un trasplante de pulmón fue comparable a la que mostró ser eficaz en la prevención de la CMV en otros receptores de un trasplante de órganos sólidos.

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

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

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

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

Estudios adicionales han demostrado que ganciclovir es teratogénico, embriotóxico y que inhibe la espermatogénesis (es decir, que afecta a la fertilidad masculina) y suprime la fertilidad femenina.

Los datos obtenidos en los estudios con animales indican que ganciclovir se excreta en la leche de ratas lactantes.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

#### Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina

Povidona (K 30)

Crospovidona

Ácido esteárico 50

Película de los comprimidos (rosado)

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E-171)

Macrogol 400

Óxido de hierro rojo (E-172)

Polisorbato 80

**6.2. Incompatibilidades**

No procede.

**6.3. Periodo de validez**

30 meses

**6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

**6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Caja de cartón que contiene uno frasco de HDPE opaca blanca, con cierre de rosca de polipropileno (PP) a prueba de niños y revestimiento de sellado de inducción.

Tamaño de envase: Un frasco contiene 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**

Pharmathen S.A.  
6 Dervenakion Str.  
15351 Pallini Attikis  
Grecia

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

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

Diciembre 2018

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

03/2020

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/>).