

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Valganciclovir Tarbis 450 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 496,3 mg de clorhidrato de valganciclovir, equivalente a 450 mg de valganciclovir (base libre).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos biconvexos, ovalados de aproximadamente 16,7 x 7,8 mm recubiertos con película de color rosa y grabados con una "J" en una cara y "156" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Este medicamento está indicado para la prevención de la enfermedad por CMV en adultos y niños (desde el nacimiento hasta los 18 años) seronegativos para CMV que hayan recibido un trasplante de órgano sólido de un donante seropositivo para CMV.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Advertencia: deben seguirse estrictamente las recomendaciones sobre la posología a fin de evitar una sobredosificación (ver secciones 4.4 y 4.9).

Después de su administración oral, el valganciclovir se metaboliza de forma rápida y extensa a ganciclovir. Una dosis de 900 mg de valganciclovir por vía oral, dos veces al día, tiene equivalencia terapéutica 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 Tarbis 450 mg) dos veces al día durante 21 días, y tomados con alimentos siempre que sea posible. 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 Valganciclovir Tarbis 450 mg) una vez al día, y siempre que sea posible, tomados con alimentos. Se puede repetir el tratamiento de inducción en los pacientes cuya retinitis empeore; sin embargo, debe tenerse en cuenta la posibilidad de resistencia viral al fármaco.

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

Población pediátrica

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

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

Pacientes adultos

La dosis recomendada en pacientes que han recibido un trasplante de riñón es de 900 mg (dos comprimidos de Valganciclovir Tarbis 450 mg) una vez al día, comenzando dentro de los 10 días post-trasplante y continuando hasta los 100 días post-trasplante. La profilaxis puede prolongarse hasta los 200 días post-trasplante (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

La dosis recomendada en pacientes que han recibido un trasplante de órgano sólido que no sea de riñón es de 900 mg (dos comprimidos de Valganciclovir Tarbis 450 mg) una vez al día, comenzando dentro de los 10 días post-trasplante y continuando hasta los 100 días post-trasplante.

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

Población pediátrica

En pacientes pediátricos receptores de un trasplante de órgano sólido, desde el nacimiento, que están en riesgo de desarrollar 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 (rClcr) 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 Clcr).

Si el Clcr calculado mediante la fórmula de Schwartz excede de 150 ml/min/1,73m², se usará en la ecuación el valor máximo de 150 ml/min/1,73 m²:

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

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

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. en pacientes pediátricos con bajo peso al nacer).

En trasplantados renales pediátricos, la dosis en mg una vez al día recomendada ($7 \times \text{ASC} \times \text{CcrS}$) debe comenzar a administrarse en los 10 días post-trasplante y mantenerse hasta 200 días post-trasplante.

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

Todas las dosis calculadas deben redondearse hasta el incremento de 25 mg más próximo para obtener la dosis a administrar. Si la dosis calculada excede los 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 con película de Valganciclovir Tarbis si las dosis calculadas se encuentran dentro del margen del 10% de las dosis disponibles en comprimidos, y si el paciente puede tragar los comprimidos. Por ejemplo, si la dosis calculada está entre 405 mg y 495 mg, se puede administrar un comprimido de 450 mg.

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

Instrucciones posológicas especiales

Población pediátrica:

La posología en pacientes pediátricos receptores de trasplantes de órgano sólido se personaliza según la función renal, sumada al área de superficie corporal.

Pacientes de edad avanzada:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia del tratamiento en esta población. No se han llevado a cabo estudios en adultos mayores de 65 años de edad. Ya que el aclaramiento renal disminuye con la edad, Valganciclovir Tarbis debe administrarse a pacientes de edad avanzada prestando especial atención a su estado renal (ver tabla a continuación abajo). (Ver sección 5.2)

Pacientes con disfunción renal:

Los niveles séricos de creatinina o el aclaramiento estimado de creatinina deben vigilarse minuciosamente. Debe ajustarse la posología según el aclaramiento de creatinina, tal y como se indica en la siguiente tabla (ver secciones 4.4 y 5.2).

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

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

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

| <u>Clcr (ml/min)</u> | <u>Dosis de inducción de valganciclovir</u> | <u>Dosis de mantenimiento/Dosis de prevención de valganciclovir</u> |
|----------------------|---|---|
| ≥ 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 se recomienda el uso | No se recomienda el uso |

Pacientes sometidos a hemodiálisis:

Dado que no puede establecerse una dosis para pacientes en hemodiálisis (Clcr < 10 ml/min), no debe administrarse a estos pacientes valganciclovir comprimidos recubiertos con película (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con disfunción hepática:

La seguridad y eficacia de valganciclovir comprimidos no se ha establecido en pacientes con disfunción hepática (ver sección 5.2).

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

Antes de comenzar el tratamiento, ver sección 4.4.

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

Forma de administración

Valganciclovir Tarbis 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 Tarbis, se puede administrar valganciclovir en polvo para suspensión oral.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

Los comprimidos no se deben partir ni triturar. Se considera que valganciclovir es un teratógeno y carcinógeno potencial para el ser humano, por lo que se recomienda precaución cuando se manipulen comprimidos rotos (ver sección 4.4). Evite el contacto directo de los comprimidos rotos o triturados con la piel o las membranas mucosas. En caso de que ocurra el contacto, lave cuidadosamente la zona con agua y jabón; lave a fondo los ojos con agua estéril, o con agua corriente si el agua estéril no está disponible.

4.3. Contraindicaciones

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

Este medicamento está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad cruzada

Debido a la similitud en la estructura química de ganciclovir y de aciclovir y penciclovir, es posible que ocurra una reacción de hipersensibilidad cruzada entre estos fármacos. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se prescriba este medicamento a pacientes con hipersensibilidad conocida a

aciclovir o penciclovir (o a sus profármacos valaciclovir o famciclovir, respectivamente).

Mutagenicidad, teratogenicidad, carcinogenicidad, fertilidad y contracepción

Antes de iniciar el tratamiento de valganciclovir, debe advertirse a los pacientes del riesgo potencial para el feto. En estudios con animales se halló que ganciclovir es mutagénico, teratogénico, carcinogénico y supresor de la fertilidad. Por eso, este medicamento debe tratarse como teratógeno y carcinógeno potencial para el ser humano, con potencial de producir malformaciones congénitas y cáncer (ver sección 5.3). Basado en estudios clínicos y no clínicos, también se considera que es probable que valganciclovir inhiba la espermatogénesis de forma transitoria o permanente. Debe recomendarse a las mujeres en edad fértil que implementen medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta al menos 30 días después del tratamiento. Debe recomendarse a los hombres que usen anticonceptivos de barrera durante y hasta al menos 90 días después del tratamiento, a menos que exista la seguridad de que su pareja no corre riesgo de quedar embarazada. (ver secciones 4.6, 4.8 y 5.3).

Valganciclovir tiene potencial de causar toxicidad para la reproducción y carcinogenicidad a largo plazo.

Mielosupresión

Se han descrito casos graves de leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, insuficiencia medular y anemia aplásica entre pacientes tratados con valganciclovir (y con ganciclovir). No debe iniciarse este tratamiento si el recuento absoluto de neutrófilos es inferior a 500 células/ μ l, o si el recuento de plaquetas es inferior a 25.000/ μ l, o si el nivel de hemoglobina es inferior a 8 g/dl (ver secciones 4.2 y 4.8).

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

Este medicamento debe emplearse con precaución en pacientes con citopenia hematológica preexistente, o con antecedentes de citopenia farmacológica, y en pacientes que estén recibiendo radioterapia.

Durante el tratamiento se recomienda monitorizar con regularidad el hemograma completo y el recuento de plaquetas. En pacientes con insuficiencia renal y en pacientes pediátricos puede justificarse una mayor monitorización hematológica: cada vez que el paciente tenga cita en la unidad de trasplante del hospital, como mínimo. Se recomienda considerar el empleo de factores de crecimiento hematopoyético y/o la interrupción de la medicación en pacientes que desarrollen leucopenia, neutropenia, anemia y/o trombocitopenia graves (ver sección 4.2).

Diferencias en 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). La exposición excesiva a ganciclovir puede estar asociada a reacciones adversas con peligro de muerte. Por consiguiente, se aconseja seguir estrictamente las recomendaciones posológicas al inicio de la terapia cuando se pase del tratamiento de inducción al de mantenimiento y en pacientes que cambien de ganciclovir oral a valganciclovir, ya que las cápsulas de ganciclovir no pueden reemplazarse por los comprimidos de este medicamento de igual a igual. Hay que advertir a los pacientes anteriormente tratados con cápsulas de ganciclovir del riesgo de sobredosis si ingieren un número de comprimidos de este medicamento superior al recetado (ver secciones 4.2 y 4.9).

Disfunción renal

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

Este medicamento no debe usarse en pacientes sometidos a hemodiálisis (ver secciones 4.2 y 5.2).

Uso con otros medicamentos

Se ha informado de convulsiones en pacientes tratados con imipenem-cilastatina y ganciclovir. Valganciclovir no debe administrarse concomitantemente con 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) fármacos con efecto mielosupresor conocido (ej. zidovudina), o (c) sustancias que afecten a la función renal, deben monitorizarse de cerca para detectar señales de toxicidad adicional (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 lo tanto, la experiencia con 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. Dado que valganciclovir se metaboliza a ganciclovir extensa y rápidamente, cabe esperar que valganciclovir presente las mismas interacciones farmacológicas asociadas con ganciclovir.

Interacciones farmacológicas con ganciclovir

Interacciones farmacocinéticas

Probenecid

Probenecid coadministrado con ganciclovir por vía oral produjo reducciones significativas en el aclaramiento renal de ganciclovir (20%), aumentando la exposición a este medicamento de manera estadísticamente significativa (40%). Estos cambios son compatibles con un mecanismo de interacción que implica una competición por la secreción tubular renal. Por lo tanto, hay que monitorizar de cerca la posible toxicidad de ganciclovir en los pacientes que tomen probenecid y valganciclovir.

Didanosina

Se ha observado que las concentraciones plasmáticas de didanosina aumentan sistemáticamente siempre que se administra con ganciclovir IV. En dosis intravenosas de 5 y 10 mg/kg/día se ha observado un incremento del AUC de didanosina de entre 38 y 67%, lo que confirma la interacción farmacocinética con la administración concomitante de estos fármacos. No se ha observado ningún efecto significativo en las concentraciones de ganciclovir. Debe monitorizarse de cerca la posible toxicidad de didanosina en estos pacientes, por ej. pancreatitis (ver sección 4.4).

Otros antirretrovirales

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

Interacciones farmacodinámicas

Imipenem-cilastatina

Se ha informado de convulsiones en pacientes tratados con ganciclovir e imipenem-cilastatina concomitante, y no se puede descartar una interacción farmacodinámica entre estos dos fármacos. Estos medicamentos no deben administrarse concomitantemente, a menos que los posibles beneficios excedan los riesgos potenciales (ver sección 4.4).

Zidovudina

Tanto zidovudina como ganciclovir pueden inducir neutropenia y anemia. Puede ocurrir una interacción farmacodinámica durante la administración concomitante de estos fármacos. Algunos pacientes no toleran la terapia concomitante con dosis completas (ver sección 4.4).

Otras interacciones farmacológicas potenciales

La toxicidad puede aumentar con la administración concomitante de ganciclovir/valganciclovir y otros fármacos con mielosupresión conocida o asociados con disfunción renal. Esto incluye análogos de nucleósidos (ej. zidovudina, didanosina, estavudina) y análogos de nucleótidos (ej. tenofovir, adefovir), inmunosupresores (ej. ciclosporina, tacrolimus, micofenolato de mofetilo), agentes antineoplásicos (ej. doxorubicina, vinblastina, vincristina, hidroxiurea) y agentes antiinfecciosos (trimetoprim/sulfonamidas, dapsona, anfotericina B, flucitosina, pentamidina). Por lo tanto, el uso concomitante de valganciclovir con todos estos fármacos solo debe considerarse si los posibles beneficios superan a los riesgos potenciales (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

No se ha establecido la seguridad del uso de este medicamento en mujeres embarazadas. Su metabolito activo, ganciclovir, atraviesa con facilidad la placenta humana. Dado su mecanismo farmacológico de acción y la toxicidad reproductiva observada en estudios de ganciclovir con animales, existe el riesgo teórico de teratogenicidad en seres humanos (ver sección 5.3).

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

Lactancia

Se desconoce si el ganciclovir se excreta en la leche materna humana pero no se puede descartar

esta posibilidad, con las consiguientes reacciones adversas graves para el lactante. Los datos en animales indican que ganciclovir se excreta en la leche de ratas lactantes. Por lo tanto, debe interrumpirse la lactancia materna durante el tratamiento con valganciclovir (ver secciones 4.3 y 5.3).

Fertilidad

Un pequeño estudio clínico en pacientes con trasplante renal tratados con valganciclovir para la profilaxis del CMV durante un máximo de 200 días demostró cierto impacto de valganciclovir en la espermatogénesis, con una disminución de la densidad y la motilidad de los espermatozoides, según las mediciones después de finalizar el tratamiento. Este efecto parece ser reversible, y al cabo de aproximadamente seis meses de la suspensión de valganciclovir, la densidad media y la motilidad de los espermatozoides recuperaron niveles comparables a los observados en los controles no tratados.

En estudios con animales, ganciclovir alteró la fertilidad en ratones machos y hembras, y ha mostrado que inhibe la espermatogénesis e induce atrofia testicular en ratones, ratas y perros a dosis consideradas clínicamente relevantes.

Sobre la base de estudios clínicos y no clínicos, se considera probable que ganciclovir (y valganciclovir) pueda producir una inhibición temporal o permanente de la espermatogénesis en humanos (ver secciones 4.4 y 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Se ha informado de reacciones adversas tales como convulsiones, mareos y/o confusión con uso de valganciclovir y/o de ganciclovir. De producirse cualquiera de estas reacciones, podrían afectar tareas que exigen un estado de alerta, incluyendo la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

Valganciclovir es un profármaco de ganciclovir, que se metaboliza de manera rápida y extensa a ganciclovir tras su administración oral. Puede esperarse que los efectos adversos conocidos asociados con el uso de ganciclovir también ocurran con valganciclovir. Todas las reacciones adversas al medicamento observadas en los estudios clínicos de valganciclovir ya se habían observado antes con ganciclovir. Por tanto, la tabla a continuación incluye las reacciones adversas al medicamento notificadas con ganciclovir IV u oral (formulación ya no disponible) o con valganciclovir.

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

Las frecuencias presentadas en la tabla de reacciones derivan de una población agrupada de pacientes (n=1704) bajo terapia de mantenimiento con ganciclovir o valganciclovir. Se ha hecho una excepción con las reacciones anafilácticas, agranulocitosis y granulocitopenia, en las que las frecuencias se obtienen de la experiencia postcomercialización. *Las reacciones adversas se detallan conforme a la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).*

El perfil general de seguridad de ganciclovir/valganciclovir es congruente en poblaciones con VIH y de trasplante salvo para el desprendimiento de retina, notificado únicamente en pacientes con retinitis por CMV. Sin embargo, existen algunas diferencias en la frecuencia de determinadas reacciones.

Valganciclovir está asociado con un mayor riesgo de diarrea comparado con ganciclovir intravenoso. Se ha notificado con mayor frecuencia pirexia, candidiasis, depresión, neutropenia grave (ANC <500/microlitros) y reacciones de la piel en pacientes con VIH. En receptores de trasplante de órganos las disfunciones renales y hepáticas se han notificado con mayor frecuencia.

b. Lista tabulada de las reacciones adversas al medicamento

| RAM (MedDRA) Clasificación por órganos y sistemas (SOC) | Frecuencia |
|--|-------------------|
| <i>Infecciones e infestaciones:</i> | |
| Candidiasis, incluida la candidiasis oral | Muy frecuente |
| Infecciones de las vías respiratorias superiores | |
| Sepsis | Frecuente |
| Gripe | |
| Infección de las vías urinarias | |
| Celulitis | |
| <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</i> | |
| Neutropenia | Muy frecuente |
| Anemia | |
| Trombocitopenia | Frecuente |
| Leucopenia | |
| Pancitopenia | |
| Insuficiencia medular | Poco frecuente |
| Anemia aplásica | Rara |
| Agranulocitosis* | |
| Granulocitopenia* | |
| <i>Trastornos del sistema inmunológico:</i> | |
| Hipersensibilidad | Frecuente |
| Reacciones anafilácticas* | Rara |
| <i>Trastornos metabólicos y de la nutrición:</i> | |
| Disminución del apetito | Muy Frecuente |
| Pérdida de peso | Frecuente |
| <i>Trastornos psiquiátricos:</i> | |
| Depresión | Frecuente |
| Confusión | |
| Ansiedad | |
| Agitación | Poco frecuente |
| Trastorno psicótico | |
| Pensamientos anormales | |
| Alucinaciones | |

| | |
|--|----------------|
| <i>Trastornos del sistema nervioso:</i> | |
| Dolor de cabeza | Muy frecuente |
| Insomnio | Frecuente |
| Neuropatía periférica | |
| Mareos | |
| Parestesia | |
| Hipoestesia | |
| Convulsiones | |
| Disgeusia (trastorno del gusto) | |
| Temblor | Poco Frecuente |
| <i>Trastornos oculares:</i> | |
| Problemas visuales | Frecuente |
| Desprendimiento de retina** | |
| Miodesopsias | |
| Dolor ocular | |
| Conjuntivitis | |
| Edema macular | |
| <i>Trastornos del oído y del laberinto:</i> | |
| Dolor de oídos | Frecuente |
| Sordera | Poco frecuente |
| <i>Trastornos cardíacos:</i> | |
| Arritmias | Poco frecuente |
| <i>Trastornos vasculares:</i> | |
| Hipotensión | Frecuente |
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</i> | |
| Tos | Muy frecuente |
| Disnea | |
| <i>Trastornos gastrointestinales:</i> | |
| Diarrea | Muy frecuente |
| Náuseas | |
| Vómitos | |
| Dolor abdominal | Frecuente |
| Dispepsia | |
| Flatulencia | |
| Dolor abdominal superior | |
| Estreñimiento | |
| Úlceras bucales | |
| Disfagia | |
| Distensión abdominal | |
| Pancreatitis | |
| <i>Trastornos hepato biliares:</i> | |
| Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre | Frecuente |
| Función hepática anormal | |
| Aumento de aspartato aminotransferasa | |
| Aumento de alanino aminotransferasa | |
| <i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:</i> | |

| | |
|--|----------------|
| Dermatitis | Muy frecuente |
| Sudores nocturnos | Frecuente |
| Prurito | |
| Erupción | |
| Alopecia | |
| Piel seca | |
| Urticaria | Poco frecuente |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i> | |
| Dolor de espalda | Frecuente |
| Mialgia | |
| Artralgia | |
| Espasmos musculares | |
| <i>Trastornos renales y urinarios:</i> | |
| Disfunción renal | Frecuente |
| Disminución del aclaramiento de creatinina renal | |
| Incremento de creatinina en sangre | |
| Insuficiencia renal | Poco frecuente |
| Hematuria | |
| <i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama:</i> | |
| Infertilidad masculina | Poco frecuente |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i> | |
| Pirexia | Muy frecuente |
| Fatiga | Frecuente |
| Dolor | |
| Escalofríos | |
| Malestar | |
| Astenia | |
| Dolor torácico | |

* Las frecuencias de las reacciones adversas derivan de la experiencia postcomercialización

** El desprendimiento de retina solo se ha notificado en pacientes con VIH tratados para la retinitis por CMV

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia

El riesgo de neutropenia no puede predecirse a partir del número de neutrófilos antes del tratamiento. La neutropenia normalmente se produce durante la primera o segunda semana de la terapia de inducción. El recuento celular normalmente se normaliza de 2 a 5 días después de suspender el tratamiento o reducir la dosis (ver sección 4.4).

Trombocitopenia

El riesgo de desarrollar trombocitopenia aumenta en pacientes con bajo recuento inicial de plaquetas (<100.000/microlitros). Los pacientes con inmunosupresión iatrogénica por tratamiento con inmunosupresores tienen mayor riesgo de desarrollar trombocitopenia que los pacientes con SIDA (ver sección 4.4). La trombocitopenia grave puede estar asociada con hemorragias con potencial peligro de muerte.

Influencia de la duración del tratamiento o de las indicaciones en las reacciones adversas

La neutropenia grave (ANC <500/microlitros) se observa con mayor frecuencia en pacientes con retinitis por CMV (14 %) bajo tratamiento con valganciclovir o ganciclovir intravenoso u oral que en trasplantados con órgano sólido tratados con valganciclovir o ganciclovir oral. La incidencia de neutropenia grave en pacientes tratados con valganciclovir o ganciclovir oral hasta 100 días post-trasplante fue de 5% y 3% respectivamente, mientras que lo tratados con valganciclovir hasta el día 200 post-trasplante la incidencia fue de un 10 %.

Se observó un mayor incremento de la creatinina sérica en los trasplantados con órgano sólido tratados tanto con valganciclovir como con ganciclovir oral hasta el día 100 o 200 post-trasplante, que en pacientes con retinitis por CMV. Sin embargo, la disfunción renal es un rasgo común en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido.

El perfil general de seguridad de este medicamento no cambió al prolongar la profilaxis hasta un máximo de 200 días en trasplantados renales de alto riesgo. Se notificó leucopenia con una incidencia ligeramente superior en el grupo de 200 días de tratamiento, mientras que la incidencia de neutropenia, anemia y trombocitopenia fue similar en ambos grupos.

c. Población pediátrica

Este medicamento 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 por CMV congénita y sintomática, en quienes la duración de la exposición al ganciclovir fue de 2 a 200 días.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia sobre los tratamientos en los 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 en comparación con los estudios con adultos, pero no hubo ninguna correlación entre la neutropenia y acontecimientos adversos infecciosos en la población pediátrica. Un mayor riesgo de citopenias en neonatos y lactantes justifica el control minucioso del recuento sanguíneo en estos grupos de edad (ver sección 4.4).

En trasplantados pediátricos renales, la prolongación de la exposición a valganciclovir hasta 200 días no estuvo asociada con un aumento general de la incidencia de acontecimientos adversos. La incidencia de neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos < 500/ μ l) fue mayor en los trasplantados pediátricos renales tratados hasta el Día 200 comparado con los pacientes pediátricos tratados hasta el Día 100, y en comparación con los trasplantados renales adultos tratados hasta el Día 100 o el Día 200 (ver sección 4.4).

Si bien solo se dispone de datos limitados en neonatos o lactantes con infección por CMV congénita y sintomática tratados con valganciclovir, la seguridad parece coincidir con el perfil de seguridad conocido de valganciclovir/ganciclovir.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Experiencia con sobredosis de valganciclovir y ganciclovir por vía intravenosa

Es de esperar que una sobredosis de valganciclovir muy probablemente aumente la toxicidad renal de este compuesto (ver secciones 4.2 y 4.4).

Se han recibido notificaciones de sobredosis de ganciclovir por vía intravenosa, algunas con consecuencias fatales, durante los ensayos clínicos y la comercialización de este medicamento. En algunos de estos casos no se informó de ningún tipo de reacción adversa. La mayoría de los enfermos presentaron una o más de las siguientes reacciones adversas:

- *Toxicidad hematológica*: mielosupresión con pancitopenia incluida, insuficiencia medular, leucopenia, neutropenia, granulocitopenia
- *Toxicidad hepática*: hepatitis, trastornos de la función hepática
- *Toxicidad renal*: empeoramiento de la hematuria de un paciente con disfunción renal preexistente, lesión renal aguda, aumento de la creatinina.
- *Toxicidad gastrointestinal*: dolor abdominal, diarrea, vómitos
- *Neurotoxicidad*: temblor generalizado, convulsiones

La hemodiálisis e hidratación pueden ser beneficiosas para la reducción de los niveles plasmáticos del fármaco en pacientes que reciben sobredosis de valganciclovir (ver sección 5.2).

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) de ganciclovir. Tras su administración oral, las esterasas intestinales y hepáticas metabolizan a valganciclovir extensa y rápidamente para convertirlo en ganciclovir. 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 herpes simple 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2), los virus 1 de herpes humano 6, 7 y 8 (HHV-6, HHV-7, HHV8), el virus de Epstein-Barr (EBV), el virus de la varicela zoster (VZV) y el virus de la hepatitis B.

En las células infectadas por CMV, la proteinquinasa vírica UL97 fosforila inicialmente a ganciclovir convirtiéndolo en monofosfato de ganciclovir. Las quinasas celulares producen una fosforilación posterior a trifosfato de ganciclovir, que se metaboliza lentamente a nivel intracelular. Se ha demostrado que el metabolismo trifosfato ocurre en células infectadas por HSV y por CMV humano, con semividas de 18 y de 6 a 24 horas respectivamente, tras la eliminación del ganciclovir extracelular.

Como la fosforilación depende mayormente de la quinasa vírica, la fosforilación del ganciclovir se produce preferentemente dentro de las células infectadas por el virus.

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

Actividad antivírica

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

Se ha demostrado el efecto antivírico clínico de valganciclovir en el tratamiento de pacientes de SIDA con retinitis por CMV recién diagnosticada. La eliminación de CMV disminuyó en la orina del 46 % (32/69) de los pacientes al comienzo del estudio al 7 % (4/55) de los pacientes al cabo 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 por CMV progresiva demostrada fotográficamente a las 4 semanas fue comparable en los dos grupos tratados: 7/70 y 7/71 pacientes en los grupos con 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 el avance de la retinitis por CMV del grupo que recibió tratamiento de inducción y mantenimiento con valganciclovir fue de 226 (160) días y la del grupo que recibió tratamiento de inducción con ganciclovir por vía intravenosa y tratamiento de mantenimiento con valganciclovir fue de 219 (125) días.

Prevención de la enfermedad por CMV en el trasplante:

Se ha realizado un estudio clínico a doble ciego, de doble simulación, con comparador activo, en trasplantados 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 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 de 12,1 % en el grupo con valganciclovir (n = 239) comparado con 15,2 % en el grupo con ganciclovir oral (n = 125). La gran mayoría de los casos ocurrió tras el cese de la profilaxis (después del Día 100) y los casos en el grupo con valganciclovir ocurrieron en promedio más tarde que los del grupo con ganciclovir oral. La incidencia de rechazo agudo en los primeros 6 meses fue de 29,7 % en los pacientes distribuidos

aleatoriamente para recibir valganciclovir comparado con 36,0 % en el grupo con ganciclovir oral, y la incidencia de pérdida de injerto fue equivalente y ocurrió en un 0,8 % de los pacientes de cada grupo.

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 la prolongación de la profilaxis de CMV con valganciclovir de 100 a 200 días post-trasplante. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente (1: 1) para recibir valganciclovir comprimidos (900 mg una vez al día) dentro de los 10 días del trasplante: un grupo hasta el Día 200 post-trasplante y el otro grupo hasta el Día 100 post-trasplante, seguidos de 100 días de placebo.

La tabla a continuación muestra la proporción de pacientes que desarrollaron enfermedad por CMV durante los primeros 12 meses post-trasplante.

Porcentaje de trasplantados renales con enfermedad por CMV ¹,12 meses. Población IT^A

| | Valganciclovir 900 mg od 100 Días (N = 163) | Valganciclovir 900 mg od 200 Días (N = 155) | Diferencia entre los grupos de tratamiento |
|---|--|--|--|
| Pacientes con enfermedad por CMV confirmada o supuesta ² | 71 (43.6%) [35.8% ; 51.5%] | 36 (23.2%) [16.8% ; 30.7%] | 20.3% [9.9% ; 30.8%] |
| Pacientes con enfermedad por CMV confirmada | 60 (36.8%) [29.4% ; 44.7%] | 25 (16.1%) [10.7% ; 22.9%] | 20.7% [10.9% ; 30.4%] |

¹ La enfermedad por CMV cubre tanto el síndrome por CMV como la enfermedad invasiva tisular.

² CMV Confirmada: cuando se ha confirmado clínicamente la enfermedad por CMV. Supuesta: se supuso que los pacientes tenían enfermedad por CMV cuando no se realizó la evaluación en la semana 52 y no hubo confirmación de la enfermedad con anterioridad a esa semana.

^A Los resultados hasta 24 meses estuvieron en línea con los resultados hasta 12 meses: la enfermedad por CMV confirmada o supuesta fue de 48,5% en el grupo de 100 días de tratamiento frente a un 34,2% en el grupo de tratamiento de 200 días: la diferencia entre los grupos de tratamiento fue del 14,3% [3.2 %; 25.3%].

El desarrollo de la enfermedad por CMV fue significativamente menor en pacientes con trasplante de riñón de alto riesgo cuando la profilaxis de CMV con valganciclovir se realizó 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 la dosis durante 100 días y del 98,1%(152/155) para la dosis durante 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 dosis. 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 dosis durante 200 días.

Resistencia vírica

El tratamiento crónico con ganciclovir puede provocar 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, M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S y C603W, son las que se han notificado con más frecuencia como sustituciones asociadas con resistencia a ganciclovir. Los virus con mutaciones del gen UL97 muestran resistencia al ganciclovir solo, mientras que los virus con mutaciones del gen UL54 presentan resistencia a ganciclovir y también pueden mostrar resistencia cruzada a otros antivirales también dirigidos a la polimerasa viral.

Tratamiento de la retinitis por CMV:

El análisis genotípico de CMV en leucocitos polimorfonucleares (PMNL) aislados de 148 pacientes con retinitis por CMV incorporados a un estudio clínico mostró que el 2,2 %, el 6,5 %, el 12,8 % y el 15,3 % 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 (profilaxis del fármaco al finalizar el estudio) y II) en casos de sospecha de enfermedad por CMV hasta 6 meses después del trasplante. De los 245 pacientes distribuidos aleatoriamente para recibir valganciclovir, 198 muestras del Día 100 estuvieron disponibles para su estudio y no se observaron mutaciones de resistencia a ganciclovir. Esto puede compararse con 2 mutaciones de resistencia a ganciclovir detectadas en 103 muestras analizadas de los pacientes en el grupo comparador de ganciclovir oral (1,9 %).

De los 245 pacientes distribuidos aleatoriamente para recibir valganciclovir, se estudiaron 50 muestras de pacientes con sospecha de enfermedad por CMV y no se observaron mutaciones de resistencia. De los 127 pacientes distribuidos aleatoriamente en el grupo comparador de ganciclovir, se analizaron muestras de 29 pacientes con sospecha de enfermedad por CMV, en las que se observaron dos mutaciones de resistencia, o sea, una incidencia de resistencia de 6,9 %.

Estudio de prolongación de la profilaxis de 100 a 200 días post-trasplante

El análisis genotípico se realizó en los genes UL54 y UL97 derivados de virus extraído de 72 pacientes que cumplieron los criterios del análisis de resistencia: pacientes con 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 prescindido de la obligación 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 de fase II de farmacocinética y seguridad en pacientes pediátricos (de 4 meses a 16 años de edad, n=63) con trasplante de órgano sólido tratados con valganciclovir una vez al día hasta un máximo de 100 días conforme al algoritmo de dosis pediátricas (ver sección 4.2), las exposiciones alcanzadas fueron similares a las de adultos (ver sección 5.2). El seguimiento posterior al tratamiento fue de 12 semanas. El estado serológico inicial de CMV D/R 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 se notificó en 7 pacientes. Las reacciones adversas observadas fueron de naturaleza similar a la de los adultos (ver sección 4.8)

En un estudio de fase IV de tolerabilidad en pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal (de 1 a 16 años de edad; n=57) tratados con valganciclovir una vez al día durante un periodo de hasta 200 días conforme al algoritmo de dosis (ver sección 4.2), la incidencia de infección por CMV fue baja. El periodo de seguimiento posterior al tratamiento fue de 24 semanas. El estado serológico inicial de CMV D/R 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 informó de viremia por CMV en 3 pacientes y se sospechó un caso de síndrome por CMV en un 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 en adultos y permiten dar recomendaciones posológicas para los pacientes pediátricos.

En un estudio de fase I de farmacocinética y seguridad en pacientes con trasplante cardíaco (de 3 semanas a 125 días de edad; n=14) tratados con una dosis una vez al día de valganciclovir conforme al algoritmo de dosis pediátricas (ver sección 4.2) durante 2 días consecutivos, las exposiciones fueron similares a las observadas en adultos (ver sección 5.2). El seguimiento posterior al tratamiento fue de 7 días. El perfil de seguridad coincidió con el observado en otros estudios en pacientes pediátricos y adultos, si bien el número de pacientes y la exposición a valganciclovir en este estudio fueron limitados.

Infección congénita por CMV

La eficacia y la seguridad de ganciclovir y valganciclovir se investigaron en dos estudios en neonatos y lactantes con infección congénita sintomática por CMV.

En el primer estudio, la farmacocinética y seguridad de una dosis única de valganciclovir (dosis de 14-16-20 mg/kg/dosis) se estudió 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 se trataron con valganciclovir oral hasta un máximo de 4 semanas y con ganciclovir IV las 2 semanas restantes. Los 5 pacientes restantes se trataron con ganciclovir IV durante la mayor parte del estudio. En el segundo estudio se evaluó la eficacia y la seguridad de 6 semanas frente a 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 limitados para extraer conclusiones precisas sobre la eficacia y seguridad de valganciclovir.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

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

Absorción

Valganciclovir es un profármaco del ganciclovir. Se absorbe bien en el tubo digestivo y se metaboliza a ganciclovir de forma rápida y extensa en la pared intestinal y en el hígado. La exposición sistémica a valganciclovir es transitoria y baja. La biodisponibilidad de ganciclovir tras la administración por vía oral de valganciclovir es aproximadamente de 60 % en todas las poblaciones de pacientes estudiadas y la exposición a ganciclovir resultante es similar a la obtenida tras su administración intravenosa (véase la tabla a continuación). A modo de comparación, la biodisponibilidad de ganciclovir tras de la administración de 1000mg de ganciclovir oral (en cápsulas) es de 6 a 8 %.

Valganciclovir en pacientes con seropositividad para VIH y CMV

La exposición sistémica en pacientes seropositivos para VIH y seropositivos para CMV tras de la administración de ganciclovir y valganciclovir dos veces al día durante una semana es:

| Parámetro | Ganciclovir (5 mg/kg, IV) N = 18 | Valganciclovir (900 mg, oral) 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 _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | 10,4 \pm 4,9 | 6,7 \pm 2,1 | 0,18 \pm 0,06 |

La eficacia de ganciclovir en el aumento del tiempo hasta la 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 estacionaria a ganciclovir de trasplantados de órgano sólido tras la administración oral diaria de ganciclovir y valganciclovir es:

| Parámetro | Ganciclovir (1000 mg tid.) 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_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | $1,4 \pm 0,5$ | $5,3 \pm 1,5$ |

La exposición sistémica de ganciclovir en los trasplantados hepáticos, renales y cardíacos fue similar a la observada tras la administración oral de valganciclovir conforme al algoritmo de dosis según la función renal.

Efecto de los alimentos:

Cuando se administró valganciclovir con alimentos conforme a la dosis recomendada de 900 mg, se observaron valores mayores que en ayunas tanto en el AUC medio (aprox. 30 %) como en los valores C_{max} medios (aprox. 14 %) de ganciclovir. Asimismo la variación interindividual en la exposición a ganciclovir disminuye cuando se toma valganciclovir con alimentos. En los estudios clínicos valganciclovir solo se ha administrado con comida. En consecuencia, se recomienda administrar este medicamento con las comidas (ver sección 4.2).

Distribución

Como el valganciclovir se convierte rápidamente en ganciclovir, no se ha determinado la unión de valganciclovir a las proteínas. El volumen de distribución del ganciclovir estacionario tras su administración intravenosa alcanza $0,680 \pm 0,161$ l/kg (n=114). Para ganciclovir IV, el volumen de distribución está correlacionado con el peso corporal, con valores de volumen de distribución estacionario que van desde 0,54 a 0,87 l/kg. Ganciclovir penetra el líquido cefalorraquídeo. La unión a proteínas plasmáticas fue de un 1 a un 2 % en concentraciones de ganciclovir de 0,5 y 51 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Biotransformación

Valganciclovir se metaboliza de manera rápida y extensa a ganciclovir. No se ha detectado ningún otro metabolito. Ganciclovir en si no se metaboliza significativamente.

Eliminación

Tras la administración de valganciclovir oral, el fármaco se hidroliza rápidamente a ganciclovir. Ganciclovir se elimina de la circulación sistémica a través de la filtración glomerular y la secreción tubular activa.

En pacientes con función renal normal, más del 90% de ganciclovir IV se recuperó en la orina no metabolizado, dentro de las 24 horas. En estos pacientes, las concentraciones plasmáticas de ganciclovir tras la administración de valganciclovir disminuyen con una semivida que va de 0,4 a 2,0 h.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

Población pediátrica

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

En un estudio de fase I de farmacocinética y seguridad en pacientes pediátricos receptores de 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 fue 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 edades pediátricas, lo que pareció correlacionarse con el aumento de 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 de peso, altura y función renal asociados con el crecimiento del paciente, tal como indica el modelo farmacocinético poblacional.

La siguiente tabla resume los intervalos del AUC_{0-24h} de ganciclovir estimados por el modelo derivado 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 (n=160) | < 4 meses (n=14) | 4 meses - ≤ 2 años (n=17) | > 2 - < 12 años (n=21) |
| $AUC_{0-24 h}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) | 46,3 ± 15,2 | 68,1 ± 19,8 | 64,3 ± 29,2 | 59,2 ± 15,1 | 50,3 ± 15,0 |
| Intervalo de $AUC_{0-24 h}$ | 15,4 - 116,1 | 34 - 124 | 34 - 152 | 36 - 108 | 22 - 93 |
| $C_{máx}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | 5,3 ± 1,5 | 10,5 ± 3,36 | 10,3 ± 3,3 | 9,4 ± 2,7 | 8,0 ± 2,4 |
| Aclaramiento (l/h) | 12,7 ± 4,5 | 1,25 ± 0,473 | 2,5 ± 2,4 | 4,5 ± 2,9 | 6,4 ± 2,9 |
| $t_{1/2}$ (h) | 6,5 ± 1,4 | 1,97 ± 0,185 | 3,1 ± 1,4 | 4,1 ± 1,3 | 5,5 ± 1,1 |

* Datos extraídos del informe del estudio PV 16000

La dosis única diaria de valganciclovir en los dos estudios descritos anteriormente se basó en base al área de la superficie corporal (ASC) y aclaramiento de creatinina (CrCl) según la fórmula de Schwartz modificada, y se calculó usando el algoritmo de dosis presentado en la sección 4.2

Los parámetros farmacocinéticos de ganciclovir tras la administración de valganciclovir también se evaluaron 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. A continuación, los pacientes se trataron con valganciclovir oral, con una dosis de valganciclovir polvo para solución oral que varió de 14 mg/kg a 20 mg/kg dos veces al día, y 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 a ganciclovir comparable a la de ganciclovir intravenoso 6 mg/kg dos veces al día en neonatos, y también se alcanzó una exposición a ganciclovir similar a la de 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 para seguir recibiendo valganciclovir durante 6 meses o bien placebo. Sin embargo, la media de los valores de AUC_{0-12h} fue inferior a la media de los valores de AUC_{0-12h} del primer estudio. La tabla siguiente muestra los valores medios de AUC, $C_{m\acute{a}x}$, and $t_{1/2}$ incluyendo las desviaciones estándar en comparación con los datos en adultos.

| Parámetro farmacocinético | Adultos | Población pediátrica (neonatos y lactantes) | | |
|--|-------------------------------------|---|--|---|
| | 5 mg/kg GAN Dosis única (n=8) | 6 mg/kg GAN Dos veces al día (n=19) | 16 mg/kg VAL Dos veces al día (n=19) | 16 mg/kg VAL Dos veces al día (n=100) |
| $AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) | 25,4 ± 4,32 | - | - | - |
| $AUC_{0-12\text{ h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) | - | 38,2 ± 42,7 | 30,1 ± 15,1 | 20,85 ± 5,40 |
| $C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | 9,03 ± 1,26 | 12,9 ± 21,5 | 5,44 ± 4,04 | - |
| $t_{1/2}$ (h) | 3,32 ± 0,47 | 2,52 ± 0,55 | 2,98 ± 1,26 | 2,98 ± 1,12 |

GAN = Ganciclovir IV
VAL = Valganciclovir oral

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

Pacientes de edad avanzada

No ha habido investigaciones sobre la farmacocinética de valganciclovir o ganciclovir en adultos mayores de 65 años (ver sección 4.2).

Pacientes con disfunción renal

La farmacocinética de ganciclovir con una dosis oral única de 900 mg de valganciclovir se evaluó en 24 individuos con disfunción renal pero sin ningún otro problema de salud.

Parámetros farmacocinéticos de ganciclovir derivado de una dosis oral única de 900 mg de Valganciclovir Tarbis comprimidos en pacientes con distintos grados de disfunción renal:

| Aclaramiento estimado de creatinina (ml/min) | N | Aclaramiento aparente (ml/min) Media ± DE | AUClast ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) Media ± DE | Semivida (horas) Media ± DE |
|--|---|--|--|--------------------------------|
| 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 redujo el aclaramiento de ganciclovir derivado de valganciclovir con el correspondiente aumento de la semivida terminal. En consecuencia, es necesario ajustar la dosis de los enfermos con disfunción renal (ver secciones 4.2 y 4.4).

Pacientes sometidos a hemodiálisis

No se puede recomendar una dosis de este medicamento en pacientes sometidos a hemodiálisis. Esto se debe a que la dosis individual de este medicamento necesaria para estos pacientes es inferior a la contenida en los comprimidos de 450 mg. Por lo tanto, no debe usarse este medicamento en estos pacientes (ver secciones 4.2 y 4.4).

Pacientes con trasplante hepático estable

La farmacocinética de ganciclovir derivado de valganciclovir en receptores de trasplante hepático estables se evaluó en un estudio abierto, cruzado, con 4 grupos de tratamiento (N=28). La biodisponibilidad de ganciclovir derivado de valganciclovir tras administración de una dosis única de 900 mg de valganciclovir con alimentos, fue de aproximadamente un 60%. El AUC 0-24h de Ganciclovir fue comparable al alcanzado por ganciclovir 5 mg/kg intravenoso en trasplantados hepáticos.

Pacientes con disfunción hepática

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de este medicamento comprimidos recubiertos con película en pacientes con disfunción hepática. La disfunción hepática no debe afectar a la farmacocinética de ganciclovir ya que este se excreta por vía renal, y por consiguiente, no se establecen recomendaciones posológicas específicas.

Pacientes con fibrosis quística

En un estudio farmacocinético de fase I en de pulmón con o sin fibrosis quística (FQ), 31 pacientes (16 FQ/15 sin FQ) recibieron profilaxis post-trasplante con 900 mg/día de este medicamento. El estudio mostró que la fibrosis quística no tuvo una influencia estadísticamente significativa sobre la media total de exposición sistémica a ganciclovir en trasplantados pulmonares. La exposición al ganciclovir en trasplantados de pulmón fue comparable a la demostrada como eficaz para la prevención de enfermedad por CMV en otros trasplantados 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 a valganciclovir. La toxicidad de valganciclovir en estudios preclínicos de seguridad fue igual a la observada con ganciclovir y se indujo con niveles de exposición a ganciclovir comparables o inferiores a los alcanzados en humanos a los que se les administró la dosis de inducción.

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

Ganciclovir fue mutagénico en células de linfoma de ratón y clastogénico en células de mamífero. Estos resultados son compatibles con el estudio de carcinogenicidad positivo con ganciclovir en ratones. Ganciclovir tiene potencial carcinogénico.

Estudios adicionales han demostrado que ganciclovir es teratogénico y embriotóxico, inhibe la espermatogénesis (o sea que altera la fertilidad masculina) y suprime la fertilidad femenina.

Los datos en 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 (E460)

Crospovidona tipo A (E1202)

Povidona (K-30) (E1201)

Ácido esteárico (50) (E570)

Película de recubrimiento:

Hipromelosa 3 cP (E464)

Hipromelosa 6 cP (E464)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 400

Óxido de hierro rojo (E172)

Polisorbato 80 (E433)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de aluminio/aluminio envasados en cajas de cartón: 10, 30 o 60 comprimidos.

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) llenos de algodón purificado y con tapa roscada de polipropileno a prueba de niños con revestimiento interior de pulpa (compuesta de revestimiento, cera, papel de aluminio, PET y sellado térmico: 60 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tarbis Farma S.L.

Gran Vía Carlos III, 94

08028 Barcelona

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Marzo 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2022

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>)