

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	VALGANVIR - 450
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido recubierto
<b>Fortaleza:</b>	450 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 3 blísteres de OPA/AL/PVC con 7 comprimidos recubiertos cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	EMPRESA LABORATORIOS MEDSOL, La Habana, Cuba. 1-EMPRESA ESTATAL ACADEMPHARM, Minsk, República de Belarus. Producto terminado a granel.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	2-EMPRESA LABORATORIOS MEDSOL (UEB) NOVATEC Planta NOVATEC, La Habana, Cuba. Envase.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-24-036-J05
<b>Fecha de Inscripción:</b>	29 de julio de 2024
<b>Composición:</b>	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Valganciclovir (eq a 496,3 mg de clorhidrato de vangaciclovir)	450,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 25 °C.

### Indicaciones terapéuticas

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

Valganvir está indicado para la prevención de la infección por CMV en adultos y niños (de 0 a 18 años) sin CMV que se han sometido a un trasplante de órganos sólidos de donantes con CMV.

### Contraindicaciones

Hipersensibilidad al valganciclovir, ganciclovir o a cualquiera de los excipientes;

Periodo de embarazo y lactancia;

Hombres durante el periodo de fertilidad cuando planean concebir un hijo.

## **Precauciones**

### Hipersensibilidad cruzada

Debido a la estructura química similar de valganciclovir, aciclovir y penciclovir, son posibles reacciones de sensibilidad cruzada a estos fármacos. Por lo tanto, se debe tener precaución al prescribir valganvir a pacientes con hipersensibilidad conocida a aciclovir o penciclovir (o sus profármacos, valaciclovir o famciclovir, respectivamente).

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

Se debe advertir a los pacientes de los posibles riesgos para el feto antes de comenzar el tratamiento con valganciclovir. En estudios experimentales con animales, se han identificado los efectos mutagénicos, teratogénicos, espermatoxicidas y carcinogénicos del ganciclovir. El valganciclovir debe considerarse un potencial teratógeno y carcinógeno humano que puede causar malformaciones congénitas y cáncer. Además, es probable que el valganciclovir pueda suprimir temporal o permanentemente la espermatogénesis. Se recomienda que las mujeres en edad fértil utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento. Los anticonceptivos de barrera se recomiendan para los hombres durante el tratamiento con Valganvir y durante al menos 90 días después del tratamiento.

A largo plazo, el valganciclovir tiene el potencial de demostrar carcinogenicidad y toxicidad reproductiva.

### Mielosupresión

Se ha observado leucopenia grave, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, depresión de la médula ósea y anemia aplásica en pacientes tratados con valganciclovir (y ganciclovir). El tratamiento no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos es inferior a 500 células/ $\mu$ l, o el recuento de plaquetas es inferior a 25.000 células/ $\mu$ l, o si el nivel de hemoglobina es inferior a 80 g/l.

Al extender la duración de la profilaxis más allá de 100 días, se debe tener en cuenta el posible riesgo de desarrollar leucopenia y neutropenia.

Valganvir debe usarse con precaución en pacientes con citopenia hematológica preexistente o antecedentes de citopenia hematológica inducida por fármacos, así como en pacientes que reciben radioterapia.

Durante el tratamiento, se recomienda determinar regularmente la fórmula sanguínea expandida con plaquetas. El control hematológico mejorado al menos cada visita al centro de trasplante puede estar justificado en pacientes con insuficiencia renal y niños. Se recomienda el tratamiento con factores de crecimiento hematopoyéticos y/o la interrupción del tratamiento en pacientes con leucopenia grave, neutropenia, anemia o trombocitopenia.

## **Advertencias especiales y precauciones de uso**

### Diferencia en la biodisponibilidad oral de ganciclovir

La biodisponibilidad de ganciclovir después de una dosis única de 900 mg de valganciclovir es de aproximadamente el 60% en comparación con el 6% después de la administración oral de 1000 mg de cápsulas de ganciclovir. La sobredosis de ganciclovir puede estar asociada con reacciones adversas potencialmente mortales. Se deben seguir las recomendaciones sobre el régimen de dosificación al comienzo del tratamiento, cuando se cambie de la terapia de inducción a la de mantenimiento, así como cuando se cambie de ganciclovir oral a valganciclovir, ya que el Valganvir no se puede reemplazar con cápsulas de ganciclovir en una proporción de 1:1. Los pacientes que son transferidos de cápsulas de ganciclovir deben ser informados del riesgo de sobredosis si toman más comprimidos de Valganvir de lo recomendado.

### Deterioro de la función renal

Para pacientes con función renal limitada, la dosis debe calcularse de acuerdo con el aclaramiento de creatinina.

No se recomienda el uso de Valganvir en pacientes en hemodiálisis.

Uso con otros medicamentos

Se observaron convulsiones en pacientes tratados con imipenem-cilastatina y ganciclovir. Por lo tanto, se debe evitar la administración conjunta de Valganvir con imipenem-cilastatina a menos que el beneficio potencial supere el riesgo potencial.

Los síntomas de toxicidad en pacientes que toman valganciclovir y didanosina, fármacos mielosupresores (por ejemplo, zidovudina) o insuficiencia renal deben controlarse estrechamente.

En los ensayos clínicos controlados con valganciclovir para la prevención de la enfermedad de CMV después del trasplante de órganos, no se incluyeron pacientes después del trasplante de pulmón e intestino, por lo que la experiencia con este grupo de pacientes es limitada.

## Efectos indeseables

Resumen del perfil de seguridad

El valganciclovir es un profármaco del ganciclovir y se convierte rápidamente en ganciclovir después de su ingestión. Por lo tanto, también se esperan efectos indeseables característicos del ganciclovir cuando se toma valganciclovir. Todas las reacciones adversas identificadas durante los ensayos clínicos se observaron previamente con ganciclovir.

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron con valganciclovir en pacientes adultos fueron neutropenia, anemia y trombocitopenia.

El perfil de seguridad general de ganciclovir/valganciclovir es similar para el VIH y las poblaciones posteriores al trasplante, excepto que el desprendimiento de retina se ha informado solo en pacientes con retinitis por CMV. Sin embargo, hay algunas diferencias en la frecuencia de algunas reacciones. El valganciclovir se asocia con un mayor riesgo de diarrea en comparación con el ganciclovir intravenoso. La pirexia, las infecciones por candidiasis, la depresión, la neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos <500 células/ $\mu$ l) y las reacciones cutáneas son más comunes en pacientes con VIH. La disfunción renal y hepática son más comunes en los receptores de trasplantes de órganos.

Lista de reacciones adversas

Clasificación de la frecuencia de las reacciones adversas: muy frecuentes (> 1/10), frecuentes (>1/100, pero <1/10), poco frecuentes (>1/1000, pero <1/100), raras (>1/10.000, pero <1/1000). En cada grupo, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy frecuente	candidiasis, incluida la candidiasis oral; infección de las vías respiratorias superiores
Frecuente	sepsis, gripe, infecciones del tracto urinario, celulitis
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy	neutropenia, anemia
Frecuente	trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia
Poco	depresión de la médula ósea
Rara vez	anemia aplásica, agranulocitosis*, granulocitopenia*
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
Frecuente	hipersensibilidad
Rara vez	reacción anafiláctica*
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>	
Muy	disminución del apetito

Frecuente	pérdida de peso
-----------	-----------------

### **Trastornos psiquiátricos**

Frecuente	depresión, confusión, ansiedad
-----------	--------------------------------

Poco frecuente	excitación, trastorno psicótico, pensamiento patológico, alucinaciones
----------------	--

### **Trastornos del sistema nervioso**

	dolor de cabeza
--	-----------------

Frecuente	insomnio, neuropatía periférica, mareos, parestesia, hipoestesia, convulsiones, alteración de la percepción del gusto
-----------	---

Poco	temblor
------	---------

### **Trastornos oculares**

Frecuente	discapacidad visual, desprendimiento de retina**, opacidad vítrea flotante, dolor ocular, conjuntivitis, edema macular
-----------	--

### **Trastornos auditivos y laberínticos**

Frecuente	dolor de oído
-----------	---------------

Poco	sordera
------	---------

### **Trastornos cardíacos**

Poco	arritmia
------	----------

### **Trastornos vasculares**

Frecuente	hipotensión
-----------	-------------

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Muy	tos, dificultad para respirar
-----	-------------------------------

### **Trastornos gastrointestinales**

Muy	diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal
-----	--

Frecuente	dispepsia, flatulencia, dolor abdominal superior, estreñimiento, estomatitis ulcerosa, disfagia, hinchazón, pancreatitis
-----------	--

### **Trastornos hepatobiliares**

Frecuente	aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, disfunción hepática, aumento de AST, aumento de ALT
-----------	---

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Muy	dermatitis
-----	------------

Frecuente	sudores nocturnos, picazón, sarpullido, alopecia
-----------	--

Poco	piel seca, urticaria
------	----------------------

### **Trastornos musculares, esqueléticos y del tejido conjuntivo**

Frecuente	dolor de espalda, mialgia, artralgia, espasmos musculares
-----------	---

### **Trastornos renales y urinarios**

Frecuente	insuficiencia renal, disminución del aclaramiento de creatinina renal, aumento del nivel de creatinina en sangre
-----------	--

Poco	insuficiencia renal, hematuria
------	--------------------------------

### **Trastornos del aparato reproductor y de la glándula mamaria**

Poco	infertilidad masculina
------	------------------------

### **Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración**

Muy	fiebre (pirexia), fatiga
-----	--------------------------

Frecuente	dolor, escalofríos, malestar, debilidad
-----------	---

Poco	dolor detrás del esternón
------	---------------------------

\* - la frecuencia de estas reacciones adversas se estableció en el periodo posterior a la comercialización

\*\* - solo se observó desprendimiento de retina en pacientes con VIH en el tratamiento de la retinitis por CMV.

## Descripción de las reacciones adversas individuales

### Neutropenia

El riesgo de neutropenia no se puede predecir en función del número de neutrófilos antes de comenzar la terapia. La neutropenia generalmente ocurre durante la primera o segunda semana de terapia de inducción. El recuento de células generalmente vuelve a la normalidad dentro de los 2 a 5 días posteriores a la interrupción o reducción de la dosis (ver sección Advertencias y Precauciones).

### Trombocitopenia

Los pacientes con recuentos basales de plaquetas bajos ( $<100.000/\mu\text{l}$ ) tienen un mayor riesgo de trombocitopenia. Los pacientes con inmunosupresión iatrogénica debida a la terapia inmunosupresora tienen un mayor riesgo de trombocitopenia que los pacientes con SIDA (ver sección Advertencias y Precauciones). La trombocitopenia grave puede estar asociada con hemorragias potencialmente mortales.

### Efecto de la duración del tratamiento o indicación sobre las reacciones adversas

La neutropenia grave (RAN  $<500/\mu\text{l}$ ) es más común en pacientes con retinitis por CMV (14%) que reciben valganciclovir o ganciclovir (oral o intravenoso) que en pacientes con trasplante de órganos sólidos que recibieron valganciclovir o ganciclovir por vía oral hasta 100 días después del trasplante. Los casos de neutropenia grave fueron del 5% y del 3%, respectivamente, mientras que en los pacientes tratados con valganciclovir hasta 200 días después del trasplante, los casos de neutropenia grave fueron del 10%.

Se observó un aumento más significativo en el nivel de creatinina en la sangre en pacientes después del trasplante de órganos sólidos que tomaron valganciclovir y ganciclovir por vía oral hasta 100 o 200 días después del trasplante, en comparación con los pacientes con retinitis por CMV. Sin embargo, la insuficiencia renal es una característica de los pacientes con trasplante de órganos.

El perfil de seguridad general de valganciclovir no cambia con un aumento en el período de uso profiláctico a 200 días en pacientes después de un trasplante de riñón de un grupo de alto riesgo. En los pacientes que recibieron valganciclovir hasta el día 200, hubo un ligero aumento en la incidencia de leucopenia. La incidencia de neutropenia, anemia y trombocitopenia fue similar en ambos grupos de pacientes.

### Niños

El valganciclovir se estudió en 179 pacientes pediátricos con trasplante de órganos sólidos con riesgo de enfermedad de CMV (de 3 semanas a 16 años de edad) y 133 neonatos con enfermedad congénita sintomática de CMV (de 2 a 31 días de edad), con una exposición al ganciclovir de 2 a 200 días.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos pediátricos son diarrea, náuseas, neutropenia, leucopenia y anemia.

En niños y adultos después del trasplante de órganos sólidos, el perfil de seguridad general fue similar. Sin embargo, se han notificado reacciones adversas individuales, como infecciones del tracto respiratorio superior, fiebre, dolor abdominal y trastornos miccionales, que pueden ser característicos de la población pediátrica, con una mayor incidencia en niños que en adultos. También se informó una incidencia ligeramente mayor de neutropenia en comparación con los adultos en dos estudios en niños después del trasplante de órganos sólidos, pero no hubo correlación entre la neutropenia y las manifestaciones infecciosas en la población pediátrica.

En niños con injerto renal, la exposición continua a valganciclovir durante hasta 200 días no se asoció con un aumento general en la incidencia de eventos adversos. La incidencia de neutropenia grave ( $<500/\mu\text{l}$ ) fue mayor en niños con enfermedad renal tratados hasta 200 días en comparación con niños tratados hasta 100 días en comparación con pacientes adultos con trasplante renal tratados hasta 100 o 200 días (ver sección Advertencias y Precauciones).

Se dispone de datos limitados sobre recién nacidos o lactantes con infección congénita sintomática por CMV tratados con valganciclovir, sin embargo, el perfil de seguridad es consistente con el perfil de seguridad conocido de valganciclovir / ganciclovir.

#### Notificación de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después del registro del medicamento para garantizar la monitorización continua de la relación beneficio-riesgo del medicamento.

Se recomienda a los profesionales sanitarios que notifiquen las sospechas de reacciones adversas del medicamento a través de los sistemas nacionales de notificación de reacciones adversas de los estados miembros de la Unión Económica Euroasiática.

#### República de Bielorrusia

Dirección: 220037, Minsk, Tovarishchesky per., n.º 2a

Empresa unitaria "Centro de exámenes y pruebas en salud"

Teléfono del departamento de farmacovigilancia: +375 (17) 242 00 29; fax: +375 (17) 242 00 29.

Correo electrónico: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by), [rceth@rceth.by](mailto:rceth@rceth.by)

<https://www.rceth.by>

#### Posología y modo de administración

##### Dosis habitual

¡Atención!: Para evitar una sobredosis, es fundamental seguir estrictamente las recomendaciones posológicas.

Valganciclovir se metaboliza rápida y ampliamente a ganciclovir después de una dosis oral.

La dosis oral de 900 mg de valganciclovir, dos veces al día, es terapéuticamente equivalente a 5mg/kg de ganciclovir intravenoso dos veces al día.

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

###### Pacientes adultos

###### Tratamiento de inducción de la retinitis citomegalovírica

Para los pacientes adultos con retinitis citomegalovírica activa se recomienda una dosis de 900 mg (dos tabletas de Valganvir 450 mg) dos veces al día, durante 21 días. Un tratamiento de inducción prolongado puede elevar el riesgo de toxicidad medular.

###### Tratamiento de mantenimiento de la retinitis citomegalovírica

Después del tratamiento de inducción, o en pacientes con retinitis inactiva por CMV, la dosis recomendada es de 900 mg de valganciclovir 900mg (dos tabletas de Valganvir 450 mg) una vez al día y siempre que sea posible, ingerido con alimentos. Los pacientes cuya retinitis empeora pueden repetir el tratamiento de inducción; sin embargo, se debe considerar la posibilidad de resistencia viral al fármaco.

###### Niños

No se ha estudiado la seguridad y eficacia del tratamiento de la retinitis por CMV en niños.

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

###### Pacientes adultos

Para los pacientes con trasplante de riñón, la dosis recomendada es de 900 mg (dos tabletas de Valganvir 450 mg) una vez al día, comenzando en un plazo de 10 días después del trasplante y continuar hasta 100 días después del trasplante. La profilaxis se puede continuar hasta 200 días después del trasplante.

Para los pacientes que han recibido un trasplante de órgano sólido con excepción del riñón, la dosis recomendada es de 900 mg (dos tabletas de Valganciclovir 450 mg) una vez al día, comenzando en un plazo de 10 días después del trasplante y continuar hasta 100 días posterior al trasplante. Siempre que sea posible, las tabletas se deban tomar con alimentos.

#### Niños

Para la prevención de la infección por citomegalovirus en niños menores de 16 años que se han sometido a un trasplante de órganos sólidos, se recomienda tomar valganciclovir una vez al día. El cálculo de la dosis pediátrica se basa en datos sobre el área de superficie corporal (BSA), el aclaramiento de creatinina (CC), calculados utilizando la fórmula de Schwartz modificada.

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

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

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

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

siendo k = 0,45 para los pacientes de edad < 2 años, 0,55 para los muchachos de 2 a < 13 años y muchachas de 2-16 años y 0,7 para los muchachos de 13-16 años.

Consúltese la pauta posológica de los adultos para los pacientes mayores de 16 años.

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

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

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

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

Todas las dosis calculadas deben redondearse hasta el incremento de 25 mg más próximo para obtener la dosis que se debe administrar. Si la dosis calculada excede de 900 mg, se administrará una dosis máxima de 900 mg. La solución oral es la formulación preferible, dado que permite administrar la dosis calculada conforme a la fórmula anterior; no obstante, pueden usarse los comprimidos recubiertos de Valcyte si las dosis calculadas se encuentran dentro del margen del 10% de las dosis de los comprimidos disponibles, y si el paciente puede tragar los comprimidos. Por ejemplo, si la dosis calculada está entre 405 mg y 495 mg, se puede administrar un comprimido de 450 mg.

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

#### Instrucciones especiales de dosificación

##### Población pediátrica

La posología en pacientes pediátricos receptores de trasplantes de órgano sólido se individualizará

##### Pacientes ancianos

No se han determinado la seguridad ni la eficacia en esta población. Dado que el aclaramiento renal disminuye con la edad, Valganvir se administrará a los pacientes ancianos considerando especialmente su estado renal (v. Tabla).

#### Pacientes con insuficiencia renal

Los niveles de creatinina del suero o el aclaramiento de creatinina se deben supervisar cuidadosamente. El ajuste de la dosificación se requiere según el aclaramiento de creatinina, como se muestra en la tabla abajo. Un aclaramiento estimado de creatinina (mL/min) se puede relacionar con la creatinina del suero por las fórmulas siguientes:

(edad [años]<sup>140</sup>) × (peso corporal) [kg]

Masculino = -----

(72) × (0.001 creatinina del suero de × [micromol/l]

Femenino = 0.85 × valores masculinos

CrCl (mL/min) Aclaramiento	Dosis de inducción de Valganvir	Dosis de Mantenimiento/Prevención de Valganvir
>60	900 mg (2 tabletas) dos veces al día	900 mg (2 tabletas) dos veces al día
40-59	450 mg (1 tableta) dos veces al día	450 mg (1 tableta) una vez al día
25-39	450 mg (1 tableta) una vez al día	450 mg (1 tableta) cada 2 días
10-24	450 mg (1 tableta) cada 2 días	450 mg (1 tableta) dos veces a la semana
<10	No recomendado	No recomendado

#### Pacientes que se someten a hemodiálisis

Para los pacientes en hemodiálisis (CrCl < 10 mL/min) no se puede dar una recomendación de la dosis. Por lo tanto, Valganciclovir no se debe utilizar en estos pacientes.

#### Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Valganciclovir tabletas en pacientes con insuficiencia hepática.

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

Si se produce un deterioro significativo del conteo de glóbulos rojos durante la terapia con Valganvir, se debe considerar el tratamiento con factores de crecimiento hematopoyéticos y/o interrupción de la dosis.

#### Método de Administración

Valganciclovir es administrado oralmente, y siempre que sea posible, debe ser ingerido con alimentos.

#### Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar este medicamento

Las tabletas no se deben romper o triturar. Debido a que Valganvir es considerado potencialmente teratogénico y carcinogénico en seres humanos, debe ser observado con precaución la manipulación de las tabletas rotas. Evitar el contacto directo de las tabletas rotas o trituradas con la piel o las membranas mucosas. Si ocurre tal contacto, lavarse bien con agua y jabón, enjuagárselos ojos con agua estéril, o agua si el agua estéril no está disponible.

#### Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

##### Interacciones farmacológicas con valganciclovir

No se han realizado estudios de interacción farmacológica *in vivo* con valganciclovir. Debido a que el valganciclovir se metaboliza extensa y rápidamente a ganciclovir, también se esperan interacciones farmacológicas asociadas con el ganciclovir para el valganciclovir.

## Interacciones medicamentosas con ganciclovir

### Interacciones farmacocinéticas

#### Probenecid

La administración oral simultánea de probenecid puede reducir el aclaramiento renal de ganciclovir en aproximadamente un 20% y aumentar su AUC de forma estadísticamente significativa (40%). Esto se explica por el mecanismo de interacción – competencia por la excreción renal tubular. Los pacientes que toman concomitantemente probenecid y Valganvir deben ser monitoreados para detectar toxicidad por ganciclovir.

#### Didanosina

Se ha encontrado que las concentraciones plasmáticas de didanosina aumentan persistentemente con la administración intravenosa concomitante de ganciclovir. Con la administración intravenosa de ganciclovir a dosis de 5-10 mg/kg/día, se observó un aumento en el AUC de didanosina del 38% al 67%, lo que confirma la presencia de una interacción farmacocinética al tomar estos fármacos juntos. No hubo un efecto significativo en las concentraciones de ganciclovir. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar síntomas de toxicidad por didanosina.

#### Otros fármacos antirretrovirales

Las isoenzimas del citocromo P450 no juegan un papel en la farmacocinética del ganciclovir. Como consecuencia, no se espera ninguna interacción farmacocinética con inhibidores de la proteasa e inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos.

### Interacciones farmacodinámicas

#### Imipenem-cilastatina

Se han notificado convulsiones en pacientes que toman imipenem-cilastatina y ganciclovir de forma concomitante. Debe evitarse la administración conjunta de estos medicamentos a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.

#### Zidovudina

Tanto la zidovudina como el ganciclovir pueden causar neutropenia y anemia. Puede producirse una interacción farmacodinámica con la administración concomitante de estos fármacos. Algunos pacientes pueden no tolerar el uso concomitante de estos fármacos a dosis completas.

### Posibles interacciones medicamentosas

Puede producirse un aumento de la toxicidad cuando ganciclovir / valganciclovir se toma junto con otros fármacos que tienen un efecto mielosupresor o están asociados con el desarrollo de insuficiencia renal. Dichos fármacos incluyen nucleósidos (por ejemplo, zidovudina, didanosina, estavudina) y análogos de nucleótidos (por ejemplo, tenofovir, adefovir), inmunosupresores (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetilo), agentes antitumorales (por ejemplo, doxorubicina, vinblastina, vincristina, hidroxiurea) y antiinfecciosos (trimetoprim/sulfonamidas, dapsona, anfotericina B, flucitosina, pentamidina). El uso simultáneo de valganciclovir con todos estos medicamentos solo es posible si el beneficio potencial supera el posible riesgo.

## **Uso en Embarazo y lactancia**

### Anticoncepción en varones y mujeres

Como resultado de la potencial toxicidad reproductiva y teratogenicidad, se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen medidas anticonceptivas eficaces durante, y hasta al menos 30 días después del tratamiento. Se debe aconsejar a los pacientes varones que utilicen medidas anticonceptivas de barrera durante y hasta al menos 90 días tras el tratamiento con valganciclovir a menos que exista la seguridad de que la pareja femenina no tiene posibilidad de quedarse embarazada.

### Embarazo

La seguridad de valganciclovir para su uso en mujeres embarazadas no ha sido establecida. 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 realizados en animales con ganciclovir.

Valganciclovir no se debe usar 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 ganciclovir se excreta en la leche materna humana pero no se puede descartar esta posibilidad, con las reacciones adversas graves consiguientes para el recién nacido lactante. Los datos en animales indican que ganciclovir se excreta en la leche de ratas lactantes. Por eso, se debe interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento con valganciclovir.

#### Fertilidad

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

En estudios en animales, ganciclovir alteró la fertilidad en ratones machos y hembras y ha demostrado inhibir la espermatogénesis e inducir atrofia testicular en ratones, ratas y perros a dosis consideradas clínicamente relevantes.

Basado en estudios clínicos y no clínicos se considera probable que ganciclovir (y valganciclovir) pueda producir una inhibición temporal o permanente de la espermatogénesis en humanos.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias**

No se ha estudiado el efecto del valganciclovir sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria potencialmente peligrosa.

Se han observado convulsiones, somnolencia, mareos, ataxia y/o confusión en el tratamiento de valganciclovir y ganciclovir, lo que afecta la capacidad para realizar tareas que requieren una concentración completa, como conducir y operar maquinaria.

#### **Sobredosis**

Experiencia con valganciclovir y con el ganciclovir intravenoso

Se espera que una sobredosis de valganciclovir posiblemente pueda resultar también en un incremento de la toxicidad renal.

Los informes de sobredosis con ganciclovir intravenoso se han recibido de ensayos clínicos y durante la experiencia posterior a la comercialización. En alguno de estos casos no se reportaron eventos adversos. La mayoría de los pacientes experimentó uno o más de los eventos adversos siguientes:

Toxicidad hematológica: pancitopenia, depresión de la médula ósea, aplasia medular, leucopenia, neutropenia, granulocitopenia.

Hepatotoxicidad: hepatitis, trastorno de la función hepática.

Toxicidad renal: empeoramiento de la hematuria en un paciente con insuficiencia renal preexistente, falla renal aguda, creatinina elevada.

Toxicidad gastrointestinal: dolor abdominal, diarrea, vómitos.

Neurotoxicidad: temblor generalizado, convulsión.

La hemodiálisis y la hidratación pueden resultar útiles para reducir las concentraciones plasmáticas en caso de sobredosis de valganciclovir (v. Farmacocinética en poblaciones especiales).

### **Propiedades Farmacodinámicas**

Código ATC: J05AB14

Grupo farmacoterapéutico: J-Antifécciosos para uso sistémico, J05- Antivirales para uso sistémico, J05A- Antivirales de acción directa ,J05AB-nucleósidos y nucleótido s excluyendo inhibidores de la transcriptasa inversa.

Mecanismo de acción

Valganciclovir es un éster de L-valil (profármaco) del ganciclovir. Después de la administración oral, valganciclovir se metaboliza rápido y extensivamente a ganciclovir por las esterasas intestinales y hepáticas. Ganciclovir es un análogo sintético de 2 ' - deoxiguanosina e inhibe la réplica de los virus de herpes in vitro e in vivo.

Los virus humanos sensibles incluyen el citomegalovirus humano (HCMV), el virus herpes simplex -1 y -2 (HSV-1 y HSV-2), el virus de herpes humano -6, -7 y -8 (HHV-6, HHV- 7, HHV8), virus de Epstein-Barr (EBV), virus de varicela-zoster (VZV) y virus de la hepatitis B (HBV).

En células infectadas por CMV, ganciclovir es inicialmente fosforilado a monofosfato por la cinasa de la proteína viral, pUL97 de ganciclovir. Ocurre una fosforilación adicional por de las cinasas celulares para producir el trifosfato de ganciclovir, que entonces se metaboliza lentamente intracelular. El metabolismo del trifosfato se ha demostrado que ocurre en las células infectadas por HSV- y HCMV con vida media de 18 y entre 6 y 24 horas respectivamente, después del retiro de ganciclovir extracelular. Como la fosforilación es en gran parte dependiente de la cinasa viral, la fosforilación de ganciclovir ocurre preferencialmente en células infectadas por el virus.

La actividad virostático de ganciclovir es debido a la inhibición de la síntesis del ADN viral por: Inhibición competitiva de la incorporación de trifosfato deoxiguanosina en el ADN por el ADN polimerasa viral y

La incorporación del trifosfato de ganciclovir en el ADN viral causando la terminación de o muy limitada, una posterior elongación del ADN viral.

Actividad antivirius

La actividad antivirius in vitro, medida como IC50 de ganciclovir contra CMV, está en el rango de 0.08 µM (0.02 µg/ml) a 14 µM (3.5 µg/mL).

El efecto antivirius clínico de valganciclovir se ha demostrado en el tratamiento de los pacientes de SIDA con retinitis por CMV recientemente diagnosticada (ensayo clínico WV15376). El desprendimiento de CMV fue disminuido en orina a partir del 46% (32/69) de los pacientes en el inicio del estudio hasta el 7% (4/55) de los pacientes después de cuatro semanas de tratamiento de valganciclovir.

Eficacia clínica y seguridad

Pacientes adultos

Tratamiento de la retinitis citomegalovírica

Los pacientes con retinitis por CMV recién diagnosticada fueron aleatorizados en un estudio a terapia de inducción con valganciclovir 900 mg dos veces al día o ganciclovir 5 mg/kg dos veces al día por vía intravenosa. La proporción de pacientes con progresión fotográfica de la retinitis por CMV en la semana 4 fue comparable en ambos grupos de tratamiento: 7/70 y 7/71 pacientes con progresión en los grupos de ganciclovir intravenoso y valganciclovir, respectivamente.

Después de la terapia de inducción, todos los pacientes de este estudio recibieron terapia de mantenimiento con valganciclovir 900 mg una vez al día. La mediana de tiempo desde la aleatorización hasta la progresión del CMV de la retinitis en el grupo de inducción y mantenimiento de valganciclovir fue de 226 (160) días, y en el grupo de inducción intravenosa de ganciclovir y mantenimiento de valganciclovir fue de 219 (125) días.

#### Prevención de la enfermedad de CMV durante el trasplante

Se realizó un estudio clínico doble ciego con comparador activo de doble fijación en pacientes con trasplantes de corazón, hígado y riñón (los pacientes con trasplantes de pulmón y gastrointestinales no se incluyeron en el estudio) 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) desde 10 días después del trasplante hasta 100 días después del trasplante. La incidencia de enfermedad por CMV (síndrome de CMV + enfermedad tisular invasiva) durante los primeros 6 meses después del trasplante fue del 12,1% en el grupo de valganciclovir (n = 239) en comparación con el 15,2% en el grupo de ganciclovir oral (n = 125). La gran mayoría de los casos ocurrieron después de la interrupción de la profilaxis (después del día 100), con casos en el grupo de valganciclovir que ocurrieron en promedio más tarde que en el grupo de ganciclovir oral. La incidencia de rechazo agudo en los primeros 6 meses fue del 29,7% en los pacientes aleatorizados a valganciclovir en comparación con el 36,0% en el grupo de ganciclovir oral, siendo equivalente la incidencia de pérdida de injerto y produciéndose en el 0,8% de los pacientes de cada grupo.

Se realizó un estudio doble ciego controlado con placebo en 326 pacientes con trasplante renal con alto riesgo de enfermedad por CMV (D+/R-) para evaluar la eficacia y seguridad de extender la profilaxis de CMV con valganciclovir de 100 a 200 días después del trasplante. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir comprimidos de valganciclovir (900 mg una vez al día) durante 10 días después del trasplante, ya sea hasta el día 200 después del trasplante o hasta el día 100 después del trasplante, seguido de 100 días de placebo.

La proporción de pacientes que desarrollaron la enfermedad por CMV dentro de los primeros 12 meses después del trasplante se muestra en la siguiente tabla.

#### Porcentaje de pacientes con trasplante renal con infección por CMV<sup>1</sup>, población de 12 meses A

	Valganciclovir 900 mg una vez al día durante 100 días (N = 160)	Valganciclovir 900 mg una vez al día durante 200 días (N = 155)	Diferencia entre grupos de tratamiento
Pacientes con enfermedad de CMV confirmada o sospechada <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 confirmada por	60 (36,8%) [29,4%; 44,7%]	25 (16,1%) [10,7%; 22,9%]	20,7% [10,9%; 30,4%]

<sup>1</sup> La enfermedad por CMV se define como síndrome de CMV o CMV invasivo de tejidos.

<sup>2</sup> El CMV confirmado es un caso clínicamente confirmado de enfermedad de CMV. Se asumió que los pacientes tenían enfermedad de CMV si no había examen en la semana 52 y no había confirmación de la enfermedad de CMV antes de ese momento.

<sup>A</sup> Los resultados de hasta 24 meses fueron consistentes con los resultados de hasta 12 meses: la enfermedad de CMV confirmada o sospechada fue del 48,5% en el grupo de tratamiento de 100 días en comparación con el 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%].

Los pacientes con un riesgo significativamente menor de trasplante de riñón desarrollaron

enfermedad de CMV después de la profilaxis de CMV con valganciclovir hasta 200 días después del trasplante en comparación con los pacientes que recibieron profilaxis de CMV con valganciclovir hasta 100 días después del trasplante.

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

#### Resistencia viral

La administración a largo plazo de valganciclovir puede producir un virus resistente a ganciclovir debido a la selección de mutaciones en el gen de la quinasa viral (UL97) responsable de la monofosforilación de ganciclovir y/o el gen de la polimerasa viral (UL54). En aislados clínicos, 7 sustituciones canónicas de UL97, M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W son las mutaciones más comunes asociadas con la aparición de resistencia al ganciclovir. Los virus que tienen mutaciones en el gen UL97 son resistentes solo al ganciclovir, mientras que los virus con mutaciones en el gen UL54 son resistentes al ganciclovir, pero pueden exhibir resistencia cruzada a otros fármacos antivirales que también se dirigen a la polimerasa viral.

#### Tratamiento de la retinitis por CMV

El genotipado de CMV en aislados de leucocitos polimorfonucleares mostró que después de 3, 6, 12 y 18 meses de tratamiento con valganciclovir, se detectaron mutaciones UL97 en el 2,2%, 6,5%, 12,8% y 15,3% de los leucocitos, respectivamente.

#### Prevención de la infección por CMV en pacientes después del trasplante de órganos sólidos Estudio activo del comparador

La resistencia se estudió mediante análisis genotípico de CMV en muestras de PMNL recolectadas i) en el día 100 (profilaxis del fármaco al final del estudio) y ii) en casos de sospecha de enfermedad por CMV hasta 6 meses después del trasplante. De los 245 pacientes aleatorizados a valganciclovir, se obtuvieron 198 muestras para la prueba el día 100 y no se observaron mutaciones de resistencia al ganciclovir. Esto es comparable a las 2 mutaciones de resistencia al ganciclovir encontradas en 103 muestras analizadas (1,9%) en pacientes del grupo de comparación de ganciclovir oral.

De los 245 pacientes aleatorizados a valganciclovir, se analizaron muestras de 50 pacientes con sospecha de CMV y no se observaron mutaciones de resistencia. De los 127 pacientes aleatorizados al brazo de comparación de ganciclovir, se analizaron muestras de 29 pacientes con sospecha de CMV que tenían dos mutaciones de resistencia, dando una tasa de resistencia del 6,9%.

Prolongación del estudio profiláctico de 100 a 200 días después del trasplante Se realizó un análisis genotípico de los genes UL54 y UL97 derivados de virus aislados de 72 pacientes que cumplían los criterios para el análisis de resistencia: pacientes con carga viral positiva (> 600 copias/ml) al final de la profilaxis y/o pacientes en los que se confirmó la carga viral. Enfermedad de CMV hasta 12 meses (52 semanas) después del trasplante. Tres pacientes en cada grupo de tratamiento tenían una mutación conocida de resistencia al ganciclovir.

#### Niños

#### Tratamiento de la retinitis por CMV

La Agencia europea de medicamentos ha eximido de la obligación de realizar estudios de valganciclovir en todos los subgrupos pediátricos en el tratamiento de la infección por CMV

en pacientes inmunocomprometidos (consulte la sección Posología para obtener información sobre el uso pediátrico).

#### Prevención de la enfermedad de CMV durante el trasplante

Un estudio farmacocinético de fase II y un estudio de seguridad en receptores pediátricos de trasplante de órganos sólidos (de 4 meses a 16 años, n = 63) que recibieron valganciclovir una vez al día durante un máximo de 100 días de acuerdo con el algoritmo de dosificación pediátrica (ver sección Posología) revelaron exposiciones similares a las de los adultos (ver sección Farmacocinética). El periodo de seguimiento tras el tratamiento fue de 12 semanas. El estado serológico de CMV D/R al inicio del estudio 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 del CMV fue informada por 7 pacientes. Las reacciones adversas observadas fueron similares a las observadas en adultos (ver sección 4.8).

Un estudio de tolerabilidad de fase IV en receptores de trasplante renal pediátrico (de 1 a 16 años, n = 57) que recibieron valganciclovir una vez al día durante hasta 200 días de acuerdo con el algoritmo de dosificación (ver sección Posología) dio como resultado una baja incidencia de CMV. El periodo de seguimiento tras el tratamiento fue de 24 semanas. El estado serológico basal de CMV D/R fue D+/R+ en 45%, D+/R- en 39%, D-/R+ en 7%, D-/R- en 7% y ND/R+ en 2% de los casos. Se informó viremia por CMV en 3 pacientes y se sospechó un caso de síndrome de CMV en un paciente, pero no fue confirmado por el Laboratorio central de PCR de CMV. Las reacciones adversas observadas fueron similares a las observadas en adultos (ver sección Reacciones Adversas).

Estos datos respaldan la extrapolación de datos de eficacia de adultos a niños y proporcionan recomendaciones de dosificación para niños.

Un estudio farmacocinético y de seguridad de fase I en pacientes con trasplante de corazón (de 3 semanas a 125 días, n = 14) que recibieron una dosis diaria única de valganciclovir de acuerdo con el algoritmo de dosificación pediátrico (ver sección Posología) durante 2 días consecutivos reveló exposiciones similares a las de los adultos (ver sección Farmacocinética). El periodo de seguimiento tras el tratamiento fue de 7 días. El perfil de seguridad fue consistente con otros estudios en niños y adultos, aunque el número de pacientes y la exposición al valganciclovir en este estudio fueron limitados.

#### CMV congénito

La eficacia y seguridad de ganciclovir y/o valganciclovir se han estudiado en dos estudios en recién nacidos y lactantes con infección congénita sintomática por CMV.

En el primer estudio, se estudiaron la farmacocinética y la seguridad de una dosis única de valganciclovir (rango de dosis 14-16-20 mg/kg/dosis) en 24 neonatos (de 8 a 34 días de edad) con síntomas de enfermedad congénita por CMV (ver sección Farmacocinética). Los recién nacidos recibieron tratamiento antiviral durante 6 semanas, mientras que 19 de los 24 pacientes recibieron hasta 4 semanas de tratamiento oral con valganciclovir, y recibieron ganciclovir intravenoso durante las 2 semanas restantes. A los 5 pacientes restantes se les administró ganciclovir por vía intravenosa durante la mayor parte del periodo del estudio. En el segundo estudio, se estudió la eficacia y seguridad de la terapia de 6 semanas con valganciclovir en comparación con la terapia de 6 meses en 109 bebés de 2 a 30 días con enfermedad congénita sintomática por CMV. Todos los niños recibieron valganciclovir oral de 16 mg/kg dos veces al día durante 6 semanas. Después de 6 semanas de terapia, los bebés fueron asignados al azar 1:1 para continuar el tratamiento con valganciclovir a la misma dosis o para recibir el placebo correspondiente para completar los 6 meses de tratamiento.

Esta indicación no se recomienda actualmente para valganciclovir. El diseño de los estudios y los resultados obtenidos son demasiado limitados para sacar conclusiones apropiadas sobre la eficacia y seguridad del valganciclovir.

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación)**

Las propiedades farmacocinéticas del valganciclovir se han estudiado en pacientes

seropositivos frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y CMV, pacientes con sida y retinitis citomegalovírica y pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido.

La proporcionalidad entre la dosis y el ABC del ganciclovir tras la administración de valganciclovir en dosis de 450-2625 mg se ha demostrado únicamente en condiciones de administración con alimentos.

#### Absorción

El valganciclovir es un profármaco del ganciclovir, se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y se convierte rápidamente en ganciclovir en la pared intestinal y el hígado. Las concentraciones sistémicas de valganciclovir son bajas y no duran mucho. La biodisponibilidad de ganciclovir después de la administración oral de valganciclovir es de aproximadamente el 60% en todas las poblaciones de pacientes estudiadas, y la concentración resultante de ganciclovir es similar a la obtenida después de la administración intravenosa.

#### Valganciclovir en pacientes con VIH y CMV

Las concentraciones sistémicas en pacientes con VIH y CMV después de 1 semana de ganciclovir y valganciclovir dos veces al día fueron las siguientes:

Parámetro	Ganciclovir (5 mg/kg, IV) n = 18	Valganciclovir (900 mg, oral) n = 25	
		Ganciclovir	Valganciclovir
AUC(0-12h)	28,6 ±9,0	32,8 ±10,1	0,37 ± 0,22
C <sub>max</sub> (µg/ml)	10,4 ±4,9	6,7 ±2,1	0,18 ±0,06

Se ha demostrado que la eficacia del ganciclovir para aumentar el tiempo hasta la progresión de la retinitis por CMV se correlaciona con la concentración sistémica (AUC).

#### Valganciclovir en pacientes tras trasplante de órgano sólido

La concentración sistémica (en estado estacionario) en receptores de órganos sólidos en comparación con ganciclovir después de la administración oral diaria de ganciclovir y valganciclovir tiene los siguientes valores:

Parámetro	Ganciclovir (1000 mg 3 veces/día) n = 82	Valganciclovir (900 mg una vez/día) n = 161
		Ganciclovir
AUC(0-12h)	28,0 ±10,9	46,3 ± 15,2
C <sub>max</sub> (µg/ml)	1,4 ±0,5	5,3 ± 1,5

Después de la administración oral de valganciclovir de acuerdo con el algoritmo de dosificación para la función renal, la concentración sistémica de ganciclovir en receptores cardíacos, renales y hepáticos fue similar.

#### Influencia de los alimentos

Cuando se administró valganciclovir con alimentos a la dosis recomendada de 900 mg, se observaron valores más altos tanto de la relación concentración media/tiempo de ganciclovir (aproximadamente 30%) como de los valores medios de C<sub>max</sub> de ganciclovir (aproximadamente 14%) que cuando se administró en ayunas. Además, las diferencias individuales en la exposición al ganciclovir se reducen cuando el valganciclovir se toma con alimentos. En los ensayos clínicos, el valganciclovir se administró solo con alimentos. Por lo tanto, se recomienda tomar valganciclovir con las comidas (ver sección Posología).

## Distribución

Debido a la rápida conversión de valganciclovir en ganciclovir, no se determinó la unión de valganciclovir a las proteínas. El volumen de distribución en estado estacionario (Vd) de ganciclovir después de la administración intravenosa fue de  $0,680 \pm 0,161$  l/kg ( $n = 114$ ). Para la administración intravenosa de ganciclovir, el volumen de distribución está relacionado con el peso corporal con valores de volumen de distribución en estado estacionario en el rango de 0,54 a 0,87 l/kg. El ganciclovir entra en el líquido cefalorraquídeo. La unión a las proteínas plasmáticas fue del 1 a 2% en comparación con las concentraciones de ganciclovir de 0,5 y 51  $\mu\text{g/ml}$ .

## Biotransformación

El valganciclovir se metaboliza rápida y activamente a ganciclovir; no se han detectado otros metabolitos. El ganciclovir en sí mismo no está metabolizado en gran medida.

## Eliminación

Después de la administración oral, el valganciclovir se hidroliza rápidamente a ganciclovir. El ganciclovir se elimina de la circulación sistémica por filtración glomerular y secreción tubular activa. En pacientes con función renal normal, más del 90% del ganciclovir intravenoso se excretó sin metabolizar en la orina en 24 horas. En pacientes con función renal normal, las concentraciones plasmáticas postpico de ganciclovir después de valganciclovir se reducen con una vida media de 0,4 a 2,0 horas.

## Farmacocinética en poblaciones especiales

### Niños

En un estudio de farmacocinética y seguridad de fase II en receptores de trasplantes de órganos sólidos pediátricos (4 meses a 16 años de edad,  $n = 63$ ), se administró valganciclovir una vez al día durante un máximo de 100 días. Los parámetros farmacocinéticos fueron similares en tipo de órgano y edad y comparables a los adultos. El modelado farmacocinético de la población mostró una biodisponibilidad de aproximadamente el 60%. El aclaramiento se vio influenciado positivamente tanto por el área de superficie corporal como por la función renal.

En un estudio de farmacocinética y seguridad de fase I en receptores pediátricos de trasplante de corazón (de 3 semanas a 125 días,  $n = 14$ ), se administró valganciclovir una vez al día durante dos días de estudio. La farmacocinética de la población estimó que la biodisponibilidad media fue del 64%.

La comparación de los resultados de estos dos estudios y los resultados de la farmacocinética en adultos muestra que los rangos de AUC<sub>0-24h</sub> fueron muy similares para todos los grupos de edad, incluidos los adultos. Los valores medios de AUC<sub>0-24h</sub> y  $C_{\text{máx}}$  también fueron similares en los grupos de niños mayores de 12 años, aunque hubo una tendencia a disminuir los valores medios de AUC<sub>0-24h</sub> y  $C_{\text{máx}}$  en todo el rango de edad de los niños, lo que aparentemente se asoció con un aumento en la edad. Esta tendencia fue más evidente para el aclaramiento medio y la semivida ( $t_{1/2}$ ); sin embargo, esto es de esperar, ya que el aclaramiento se ve afectado por los cambios en el peso, la altura y la función renal asociados con la altura del paciente, como lo indica el modelado farmacocinético de la población.

La siguiente tabla resume los rangos de AUC<sub>0-24h</sub> estimados por el modelo para ganciclovir de estos dos estudios, y los valores de media y desviación estándar para AUC<sub>0-24h</sub>,  $C_{\text{máx}}$ , aclaramiento y  $t_{1/2}$  en los respectivos grupos de edad de niños en comparación con adultos:

Farmacocinética parámetros	Adultos*	Niños			
	≥18 años (n = 160)	<4 meses (n = 14)	4 meses a ≤2 años (n = 17)	>2 a <12 años (n = 21)	≥12 a 16 años (n = 25)
AUC <sub>0-24h</sub> (μG.H/ML)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
Rango AUC <sub>0-24h</sub>	15,4-116, 1	34-124	34-152	36-108	22-93
C <sub>máx</sub> (μg/ml)	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
Aclaramiento (l/h)	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
t <sub>1/2</sub> (h)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

\*Extracto del informe del estudio PV 16000

La dosis diaria de valganciclovir en ambos estudios descritos anteriormente se basó en el área de superficie corporal (BSA) y el aclaramiento de creatinina (CrCl) obtenidos de la fórmula de Schwartz modificada y se calculó utilizando el algoritmo de dosificación presentado en la sección Posología.

La farmacocinética de ganciclovir después de la administración de valganciclovir también se evaluó en dos estudios en recién nacidos y lactantes con enfermedad congénita sintomática por CMV. En el primer estudio, 24 neonatos de 8 a 34 días recibieron ganciclovir a una dosis de 6 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día. Luego, los pacientes fueron tratados con valganciclovir oral, con una dosis de valganciclovir en polvo para solución oral que varió de 14 mg/kg a 20 mg/kg dos veces al día; la duración total del tratamiento fue de 6 semanas. Una dosis de valganciclovir para la administración oral de polvo de valganciclovir a una dosis de 16 mg/kg dos veces al día proporcionó una exposición comparable a ganciclovir con 6 mg/kg de ganciclovir intravenoso dos veces al día en neonatos, y también logró una exposición a ganciclovir similar a la dosis efectiva para adultos de 5 mg/kg por vía intravenosa.

En el segundo estudio, 109 neonatos de 2 a 30 días recibieron valganciclovir 16 mg/kg polvo por vía oral dos veces al día durante 6 semanas, y posteriormente 96 de los 109 pacientes inscritos fueron aleatorizados para continuar tomando valganciclovir o placebo durante 6 meses. Sin embargo, la AUC<sub>0-24h</sub> media fue menor en comparación con los valores medios de concentración / tiempo de 0-12h del primer estudio. La siguiente tabla muestra los valores medios de AUC, C<sub>máx</sub> y t<sub>1/2</sub>, incluidas las desviaciones estándar, en comparación con los datos de adultos:

Parámetros farmacocinéticos	Adultos*	Niños		
	5 mg/kg de GAN una vez al día (n = 8)	6 mg/kg de 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 <sub>0-∞</sub> (μG.H/ML)	25,4 ±	-	-	-
AUC <sub>0-12h</sub> (μg.h/mL)	-	38,2 ±	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C <sub>máx</sub> (μg/ml)	9,03 ±	12,9 ±	5,44 ± 4,04	-
t <sub>1/2</sub> (h)	3,32 ±	2,52 ±	2,98 ± 1,26	2,98 ± 1,12

GAN = ganciclovir, intravenoso

VAL = valganciclovir, oral

Estos datos son demasiado limitados para sacar conclusiones con respecto a la eficacia o las recomendaciones de dosificación para niños con infección congénita por CMV.

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios farmacocinéticos de valganciclovir o ganciclovir en adultos mayores de 65 años (ver sección Posología).

Pacientes con insuficiencia renal

Se evaluó la farmacocinética de ganciclovir después de una dosis oral única de 900 mg de valganciclovir en 24 sujetos sanos con insuficiencia renal.

Parámetros farmacocinéticos de ganciclovir a partir de una dosis oral única de 900 mg de comprimidos de valganciclovir en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal:

<b>Aclaramiento de creatinina estimado (ml/min)</b>	<b>Cantidad (N)</b>	<b>Aclaramiento aparente (ml/min) Valor medio <math>\pm</math> desviación estándar</b>	<b>AUC última (<math>\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}</math>) Valor medio <math>\pm</math> desviación estándar</b>	<b>Vida media de eliminación (horas) Valor medio <math>\pm</math> desviación estándar</b>
51-70	6	249 $\pm$ 99	49,5 $\pm$ 22,4	4,85 $\pm$ 1,4
21-50	6	136 $\pm$ 64	91,9 $\pm$ 43,9	10,2 $\pm$ 4,4
11-20	6	45 $\pm$ 11	223 $\pm$ 46	21,8 $\pm$ 5,2
<10	6	12,8 $\pm$ 8	366 $\pm$ 66	67,5 $\pm$ 34

La disminución de la función renal resultó en una disminución del aclaramiento de ganciclovir a partir de valganciclovir con un aumento correspondiente en la vida media terminal. Por lo tanto, es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones Posología y Advertencias y Precauciones).

Pacientes en hemodiálisis

No se pueden dar recomendaciones para la dosis de valganciclovir 450 mg comprimidos recubiertos con película a pacientes que reciben hemodiálisis. Esto se debe a que la dosis individual de valganciclovir requerida por estos pacientes es menor que la dosis del comprimido de 450 mg. Por lo tanto, los comprimidos recubiertos con película de valganciclovir no deben usarse en dichos pacientes (ver secciones Posología y Advertencias y Precauciones).

Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética de ganciclovir de valganciclovir en pacientes con trasplante hepático estable se estudió en un estudio cruzado abierto de 4 partes (N = 28). La biodisponibilidad absoluta de ganciclovir a partir de valganciclovir después de una dosis única de 900 mg de valganciclovir en condiciones de alimentación fue de aproximadamente el 60%. La relación concentración / tiempo (AUC<sub>0-24</sub>) de ganciclovir fue comparable a la obtenida con la administración intravenosa a pacientes con trasplante hepático de ganciclovir a una dosis de 5 mg/kg.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de los comprimidos recubiertos con película de valganciclovir en pacientes con insuficiencia hepática. El deterioro de la función hepática no debe afectar la farmacocinética del ganciclovir, ya que se excreta a través de los riñones y, por lo tanto, no hay recomendaciones para una dosis específica.

### Pacientes con fibrosis quística

En un estudio farmacocinético de fase I en receptores de trasplante de pulmón con o sin fibrosis quística (FQ), 31 pacientes (16 con FQ/15 sin FQ) recibieron profilaxis postrasplante con valganciclovir 900 mg/día. El estudio mostró que la fibrosis quística no tuvo un efecto estadísticamente significativo en la exposición sistémica media general de ganciclovir en receptores de trasplante de pulmón. El efecto del ganciclovir en los receptores de trasplantes de pulmón fue comparable a su eficacia en la prevención de la enfermedad de CMV en otros receptores de trasplantes de órganos sólidos.

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto**

Valganciclovir es administrado oralmente, y siempre que sea posible, debe ser ingerido con alimentos.

Las tabletas no se deben romper o triturar.

Debido a que valganciclovir es considerado potencialmente teratogénico y carcinogénico en seres humanos, debe ser observado con precaución la manipulación de las tabletas rotas. Evitar el contacto directo de las tabletas rotas o trituradas con la piel o las membranas mucosas. Si ocurre tal contacto, lavarse bien con agua y jabón, enjuagárselos ojos con agua estéril, o agua si el agua estéril no está disponible.

**Fecha de aprobación/revisión del texto.** 29 de julio de 2024.