

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	VALGANCICLOVIR
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta revestida
<b>Fortaleza:</b>	450,0 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 5 blísteres de PVC/AL con 2 tabletas revestidas cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	PANACEA BIOTEC PHARMA LIMITED, Solán, India. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-20-010-J05
<b>Fecha de Inscripción:</b>	3 de marzo de 2020
<b>Composición:</b>	
Cada tableta revestida contiene:	
Valganciclovir (eq. a 496,30 mg de Clorhidrato de valganciclovir)	450,0 mg*
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

Valganciclovir tabletas se indica para el tratamiento de retinitis por citomegalovirus (CMV) en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Valganciclovir se indica para la prevención de las enfermedades por citomegalovirus (CMV) en pacientes con trasplante de riñón, corazón y riñón páncreas con un riesgo elevado (donante seropositivo CMV y receptor seronegativo CMV)

Valganciclovir no está indicado para ser utilizado en pacientes con trasplante de hígado.

La seguridad y eficacia de valganciclovir para la prevención de enfermedades por CMV en otros pacientes con trasplante de órgano sólido tales como trasplante de pulmón no han sido establecidas.

### Contraindicaciones:

Valganciclovir se contraindica en pacientes con hipersensibilidad al valganciclovir, ganciclovir o a cualquiera de los excipientes.

Debido a la similitud de la estructura química de valganciclovir y de este con aciclovir y valaciclovir, es posible una reacción cruzada de hipersensibilidad entre estos fármacos.

Por lo tanto, valganciclovir se contraindica en pacientes con hipersensibilidad al aciclovir y al valaciclovir.

Valganciclovir está contraindicado durante la lactancia.

## **Precauciones:**

### Efectos hematológicos

Se han reportado leucopenia severa, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, aplasia medular, y anemia aplásica en pacientes tratados con valganciclovir o ganciclovir. Valganciclovir no se debe administrar si el conteo absoluto de neutrófilos es menor de 500 células/ $\mu\text{L}$ , el conteo de plaqueta es menor que 25,000/ $\mu\text{L}$ , o la hemoglobina es menor de 8 g/dL. Valganciclovir se debe también utilizar con precaución en pacientes con citopenias preexistentes o quién ha recibido o quién está recibiendo fármacos mielosupresores o radiación. Citopenia puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento y puede empeorar con la dosificación continua. El conteo de células generalmente comienza a recuperarse en un plazo de 3 a 7 días después de la interrupción del fármaco. Debido a la frecuencia de la neutropenia, la anemia, y la trombocitopenia en los pacientes que reciben valganciclovir, se deben realizar con frecuencia el conteo sanguíneo completo con diferencial y el conteo de plaquetas, especialmente en los pacientes en quienes el ganciclovir u otro análogo de nucleósidos ha dado lugar previamente a leucopenia, o en quién el conteo de neutrófilo es menor de 1000 células/ $\mu\text{L}$  al principio del tratamiento. El incremento de la supervisión para citopenias se debe garantizar si se cambia la terapia con ganciclovir oral a valganciclovir, debido a concentraciones crecientes en plasma de ganciclovir después de la administración de valganciclovir. Valganciclovir se debe utilizar con precaución en pacientes con citopenia hematológica preexistente o antecedentes de citopenia hematológica relacionada con el fármaco y en pacientes que reciben radioterapia.

Se recomienda monitorizar durante la terapia el conteo sanguíneo completo y el conteo de plaquetas. El incremento de la monitorización hematológica se debe garantizar en pacientes con insuficiencia renal. En los pacientes que desarrollan leucopenia severa, neutropenia, anemia y/o trombocitopenia, se recomienda considerar el tratamiento con factores de crecimiento hematopoyético y/o interrupción de la dosis. Valganciclovir no se debe utilizar en pacientes en hemodiálisis.

### Deterioro de la Fertilidad

Los datos en animales indican que la administración de ganciclovir causa inhibición de espermatogénesis y subsecuente de la infertilidad. Estos efectos fueron reversibles a bajas dosis, pero irreversible a dosis más altas. En los hombres, valganciclovir en las dosis recomendadas puede causar inhibición temporal o permanente de espermatogénesis. Los datos en animales también indican que puede ocurrir la supresión de la fertilidad en hembras.

### Teratogénesis y Mutagénesis

Los datos en animales indican que valganciclovir es teratogénico y mutagénico. Por lo tanto, se debe considerar que valganciclovir tiene el potencial para causar defectos de nacimiento y cáncer en seres humanos. Las mujeres en edad fértil deben ser aconsejadas en el uso de un contraceptivo eficaz durante el tratamiento y por lo menos 30 días después del tratamiento con valganciclovir. Igualmente, los hombres deben ser aconsejados de practicar la contracepción de barrera durante y por lo menos 90 días posterior al tratamiento con valganciclovir.

### Carcinogénesis

Los datos en animales indican que la administración de valganciclovir es carcinogénica. Valganciclovir se debe por lo tanto considerar un potencial agente carcinógeno en seres humanos.

Valganciclovir tiene potencial para causar carcinogenicidad y toxicidad reproductiva a largo plazo.

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

### Insuficiencia renal aguda

La insuficiencia renal aguda puede ocurrir en:

Pacientes ancianos con o sin función renal disminuida. Se debe ejercer precaución al administrar valganciclovir a los pacientes geriátricos, y se recomienda la reducción de la dosificación para aquellos con función renal deteriorada.

Pacientes que reciben fármacos con potencial nefrotóxico. Se debe tener precaución al administrar valganciclovir a los pacientes que reciben fármacos con potencial nefrotóxico.

Pacientes sin hidratación adecuada. La hidratación adecuada se debe mantener para todos los pacientes.

En pacientes con función renal deteriorada, se requieren ajustes de la dosificación basados en el aclaramiento de la creatinina.

Los pacientes tratados con valganciclovir y (a) didanosina, (b) fármacos que se conocen son mielosupresores (ej. zidovudina), o (c) sustancias que afectan la función renal, se deben monitorizar de cerca en busca de signos de toxicidad adicionada.

El estudio clínico controlado utilizando valganciclovir para el tratamiento profiláctico de la enfermedad por CMV en el trasplante no incluyó los pacientes con trasplante de pulmón e intestino. Por lo tanto, la experiencia en estos pacientes es limitada.

### Efectos indeseables.

Valganciclovir es un profármaco del ganciclovir, que se metaboliza rápida y extensivamente a ganciclovir después de la administración oral. Los efectos indeseables conocidos que pueden ser asociados al uso de ganciclovir se pueden esperar que ocurran con valganciclovir. Todos los efectos indeseables observados con valganciclovir en los estudios clínico se han observado previamente con ganciclovir. Las reacciones adversas al fármaco más comúnmente reportadas que siguen la administración de valganciclovir son neutropenia, anemia y diarrea.

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

La neutropenia severa ( $< 500$  ANC/ $\mu$ L) se considera con más frecuencia en los pacientes con retinitis por CMV que experimentan el tratamiento con valganciclovir que en los pacientes que reciben valganciclovir con trasplante de órgano sólido

La frecuencia de las reacciones adversas reportadas en los ensayos clínicos con valganciclovir, ganciclovir oral, o ganciclovir intravenoso se presenta en la tabla debajo. Las reacciones adversas enumeradas fueron reportadas en ensayos clínicos en pacientes con SIDA para el tratamiento de inducción o de mantenimiento de la retinitis por CMV, o en pacientes con trasplante de hígado, riñón o corazón para la profilaxis de la enfermedad por CMV. El término (grave) en paréntesis en la tabla indica que la reacción adversa tiene un reporte en los pacientes con una intensidad de leve/moderada y la intensidad grave/con peligro para la vida en esa frecuencia específica.

Dentro de cada frecuencia agrupada, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad decreciente.

Sistema corporal	Muy frecuente ( $\geq 1/10$ )	Frecuente ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Infrecuente ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )	Raro ( $\geq 1/10,000, < 1/1000$ )
Infecciones e infestaciones		Candidiasis oral, sepsis bacteriemia, viremia), celulitis, infección del		

		tracto urinario		
Trastornos del sistema hematológico y linfático	(Grave) neutropenia , anemia	Anemia severa trombocitopenia (grave) , leucopenia (grave), pancitopenia (grave)	Insuficiencia de la médula ósea	Anemia aplásica
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica
Trastornos metabólico y de nutrición		Apetito disminuido, anorexia		
Trastornos psiquiátricos		Depresión ansiedad, confusión, pensamientos anómalos	Agitación, trastornos psicóticos, alucinación	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, insomnio, disgeusia, (desorden del gusto), hipostesia, parestesia, neuropatía periférica, mareo, convulsión	Temblores	
Trastornos oftalmológicos		Edema macular, desprendimiento de retina, vítreo flotante, dolor ocular	Trastorno visual, conjuntivitis	
Trastornos del oído y laberinto		Dolor de oído	Sordera	
Trastornos cardiacos			Arritmia	
Trastornos vasculares			Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastino	Disnea	Tos		

Trastornos Gastrointestinales	Diarrea	Náusea, vómitos, dolor abdominal, dolor abdominal parte superior, constipación, flatulencia, disfagia	Distensión abdominal, ulceración de la boca, pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares		Función hepática anormal (grave), incremento de la fosfatasa alcalina y la aspartato aminotransferasa en sangre	Incremento de la alanina aminotransferasa	
Trastorno de la piel y tejido celular subcutáneo		Dermatitis, sudores nocturnos, prurito	Alopecia, urticaria, piel seca	
Trastornos musculoesquelético, tejido conectivo y huesos		Dolor de espalda, mialgia, artralgia, espasmos musculares		
Trastornos urinarios y renales		Disminución del aclaramiento de la creatinina renal. deterioro renal	Hematuria, falla renal	
Sistema reproductivo y trastorno de las mamas			Infertilidad masculina	
Trastornos Generales y del sitio de administración		Fatiga, pirexia, frialdad, dolor, dolor de pecho, malestar, astenia		
Investigaciones		Disminución del peso corporal, aumento de la creatinina en sangre		

La trombocitopenia grave se puede asociar con alto riesgo de sangramiento con peligro para la vida.

Lesión, envenenamiento, y procedimientos complicados: complicaciones postoperatorias, dolor postoperatorio, incremento del drenaje por la herida, dehiscencia de la herida.

#### Pediatría

Hay datos muy limitados de pacientes pediátricos sobre la exposición a Valganciclovir. Lo siguiente es un resumen de todos los eventos adversos que ocurrieron en más del 10% (muy frecuente) de la población pediátrica total en el tratamiento:

<b>Sistema corporal</b>	<b>Eventos adversos muy frecuentes reportados en los ensayos clínicos</b>
Trastornos del sistema hematológico y linfático	Anemia, neutropenia
Trastornos vasculares	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastino	Infección del tracto respiratorio superior
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos, constipación
Trastornos Generales y del sitio de administración	Pirexia, rechazo del trasplante

El perfil de seguridad total fue similar en pacientes pediátricos con respecto a pacientes adultos. Sin embargo, los índices de ciertos eventos adversos y de anomalías de las pruebas de laboratorio, tales como infección de las vías respiratorias superiores, pirexia, nasofaringitis, anemia, y neutropenia, fueron reportadas con más frecuencia en los pacientes pediátrico que en adultos.

#### **Posología y modo de administración.**

Precaución: La adherencia estricta a las recomendaciones de la dosificación es esencial para evitar la sobredosis. Valganciclovir tableta no se puede substituir por ganciclovir cápsula sobre la base de una a una.

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.

#### Dosificación estándar en adultos

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

Para los pacientes con retinitis activa por CMV, la dosis recomendada de valganciclovir es 900 mg (dos tabletas de valganciclovir 450 mg) dos veces al día por 21 días y siempre que sea posible, ingerido con alimentos. El tratamiento de inducción prolongado puede aumentar el riesgo de toxicidad de la médula ósea.

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

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 valganciclovir 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.

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

Para los pacientes con trasplante de 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. La profilaxis se puede continuar hasta 200 días post-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.

Instrucciones especiales de dosificación

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:

$$(edad [años]-140) \times (peso corporal) [kg]$$

$$\text{Masculino} = \frac{\text{-----}}{\text{-----}}$$

$$(72) \times (0.001 \text{ creatinina del suero de } X [\text{micromol/l}])$$

$$\text{Femenino} = 0.85 \times \text{valores masculinos}$$

<b>CrCl (mL/min)</b> <b>Aclaramiento de creatinina</b>	<b>Dosis de inducción de Valganciclovir</b>	<b>Dosis de Mantenimiento/Prevención de Valganciclovir</b>
≥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 pediátricos:

No se han establecido en estudios clínicos adecuados y bien-controlados la seguridad y eficacia de Valganciclovir en pacientes pediátricos. En pacientes pediátricos receptores de un trasplante de órgano sólido, edad contada desde el nacimiento, que están en riesgo de sufrir enfermedad por CMV, la dosis una vez al día recomendada de Valcyte 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/1,73m<sup>2</sup>, se usará en la ecuación el valor máximo de 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>:  $3 \text{ de } 24 \text{ ( ) } 73 \text{ ,1/min / ( 2 dl mg sérica creatinina cm altura x k m ml Schwartz de método por creatinina to Aclaramiento } \square$  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 pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal, la dosis en mg una vez al día recomendada ( $7 \times \text{ASC} \times \text{CcrS}$ ) 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 ( $7 \times \text{ASC} \times \text{ClcrS}$ ) comenzará a administrarse en los 10 días post-trasplante y se mantendrá hasta 100 días post-trasplante.

Todas las dosis calculadas deben redondearse hasta el incremento de 25 mg más próximo para obtener la dosis que se debe administrar. Si la dosis calculada excede de 900 mg, se administrará una dosis máxima de 900 mg. 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 posológicas especiales

Población pediátrica:

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

Pacientes ancianos:

No se han establecido la seguridad y la eficacia en esta población de pacientes.

Pacientes con leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia severas; leer las instrucciones mencionadas debajo antes de iniciar la terapia.

Si hay un deterioro significativo del conteo de glóbulos rojos durante la terapia con valganciclovir, 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.

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.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Los estudios in vivo de la interacción medicamentosa con valganciclovir no se han realizado. Debido a que valganciclovir se metaboliza ampliamente y rápidamente a ganciclovir; las interacciones medicamentosas asociadas a ganciclovir serán esperadas para valganciclovir.

#### Efectos de otros productos medicinales sobre valganciclovir

##### Imipenem-cilastatina

Se han reportado convulsiones en pacientes que tomaban ganciclovir e imipenem-cilastatina concomitante. Estos fármacos no se deben utilizar concomitantemente a menos que las ventajas potenciales compensen los riesgos potenciales.

##### Probenecid

Probenecid administrado con ganciclovir oral dio lugar a un aclaramiento renal disminuido estadísticamente perceptiblemente de ganciclovir (20%) que llevo a un incremento de la exposición estadísticamente perceptible (40%). Estos cambios fueron consistentes con un mecanismo de interacción que implicaba la competición por la secreción tubular renal.

Por lo tanto, los pacientes que toman probenecid y Valganciclovir deben ser supervisados de cerca para la toxicidad del ganciclovir.

#### Efectos del ganciclovir en otros productos medicinales

##### Zidovudina

Cuando zidovudina fue administrado en presencia de ganciclovir oral hubo un aumento pequeño (17%), pero estadísticamente significativo en el ABC de zidovudina. También existía una tendencia hacia concentraciones más bajas de ganciclovir cuando se administrada con zidovudina, aunque esto no fuera estadísticamente significativo. Sin embargo, debido a que zidovudina y ganciclovir tienen potencial para causar neutropenia y anemia, algunos pacientes pueden no tolerar la terapia concomitante en la dosificación completa.

##### Didanosina

Las concentraciones en plasma de didanosina se encontraron consistentemente elevadas cuando se administraba con ganciclovir (intravenoso y oral). En las dosis orales de ganciclovir de 3 y 6 g/día, se ha observado un aumento en el ABC de didanosina en un rango desde 84 hasta 124% y además en las dosis intravenosas de 5 y 10 mg/kg/día, se ha observado un aumento en el ABC de didanosina en un rango desde el 38 hasta 67%. No había efecto clínico significativo sobre las concentraciones de ganciclovir.

Los pacientes deben ser supervisados de cerca para la toxicidad de didanosina.

##### Micofenolato de Mofetilo

Basado en los resultados de la administración de una sola dosis de un estudio de dosis recomendadas de micofenolato de mofetilo oral (MMF) y de ganciclovir intravenoso y los efectos conocidos de insuficiencia renal en la farmacocinética de MMF y ganciclovir, se anticipa que la co-administración de estos agentes (que tengan el potencial para competir por la secreción tubular renal) dará lugar a aumentos en el glucurónido fenólico del ácido micofenólico (MPAG) y la concentración de ganciclovir.

No se anticipa ninguna alteración substancial de la farmacocinética del ácido micofenólico (MPA) y no se requiere ajuste de la dosis de MMF. En pacientes con insuficiencia renal en los cuales el MMF y ganciclovir se co-administran, la recomendación de dosis de ganciclovir debe ser observada y los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente. Debido a que el MMF y ganciclovir tienen potencial para causar neutropenia y leucopenia, los pacientes se deben supervisar para los signos de toxicidad adicional.

#### Zalcitabina

No se observó ningún cambio farmacocinético clínicamente significativo después de la administración concomitante de ganciclovir y zalcitabina. Valganciclovir y zalcitabina tienen potencial para causar neuropatía periférica y los pacientes deben ser supervisados para tales eventos.

#### Estavudina

No se observó ninguna interacción clínicamente significativa cuando estavudina y ganciclovir oral fueron administrados en combinación.

#### Trimetoprín

No se observó ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando el trimetoprín y el ganciclovir oral fueron administrados en combinación. Sin embargo, el riesgo de toxicidad se incrementa debido a que ambos fármacos se conocen son mielosupresores y por lo tanto ambos fármacos se deben utilizar concomitante solamente si las ventajas potenciales compensan los riesgos.

#### Otros antiretrovirales

En las concentraciones clínicamente relevantes, es poco probable que existe un efecto sinérgico o antagónico sobre la inhibición tanto del VIH en presencia de ganciclovir o CMV en presencia de una variedad de fármacos antiretroviral. Interacciones metabólicas con, por ejemplo, inhibidores de la proteasa e inhibidores no-nucleósido de la transcriptasa reversa (NNRTI) es inverosímil debido a la carencia de la implicación del P450 en el metabolismo de valganciclovir o del ganciclovir.

#### Otras interacciones de fármacos con potencial de riesgo

La toxicidad se puede incrementar cuando valganciclovir se co-administra con, o se da inmediatamente antes de o después de, otros fármacos que inhiban la réplica de las poblaciones de células de división rápida, por ejemplo, ocurren en la médula, los testículos y las capas germinales de la piel y la mucosa gastrointestinal. Ejemplos de estos tipos de fármacos son dapsona, pentamidina, flucitosina, vincristina, vinblastina, adriamicina, anfotericina B, combinaciones trimetoprín/sulfa, análogos nucleósido y hidroxiurea.

Debido a que ganciclovir se excreta a través del riñón, la toxicidad se puede también incrementar durante la co-administración de Valganciclovir con fármacos que pudieran reducir el aclaramiento renal de ganciclovir y por lo tanto aumentar su exposición. El aclaramiento renal de ganciclovir se puede inhibir por dos mecanismos: (a) nefrotoxicidad, causado por fármacos tales como cidofovir y foscarnet, y (b) inhibición competitiva de la secreción tubular activa en el riñón, por ejemplo, otros análogos nucleósido.

Por lo tanto, todos estos fármacos se deben considerar para el uso concomitante con valganciclovir solamente si las ventajas potenciales compensan los riesgos potenciales.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

No se ha establecido la seguridad del uso en mujeres embarazadas. Su metabolito activo, ganciclovir, pasa fácilmente a través de la placenta humana. Existe un riesgo teórico de teratogenicidad en humanos, en base a su mecanismo de acción farmacológico y la toxicidad para la reproducción observada en estudios animales con ganciclovir.

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

Se debe interrumpir la lactancia si se administra el medicamento.

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

El uso del medicamento se ha asociado con reacciones adversas como convulsiones, mareos y confusión. Si aparece cualquiera de estas reacciones, podrían alterar las tareas que exigen un estado de alerta, como la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas.

### **Sobredosis:**

Experiencia de la sobredosis con valganciclovir

Un adulto desarrolló depresión fatal de la médula ósea (aplasia medular) después de varios días de una dosificación que por lo menos fue diez veces mayor que la recomendada para pacientes con cierto grado de insuficiencia renal (disminución del aclaramiento de creatinina).

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

La hemodiálisis y la hidratación pueden ser beneficiosas en la reducción de los niveles en el plasma en los pacientes que reciben una sobredosis de valganciclovir.

Experiencia de la sobredosis con ganciclovir intravenoso

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.

### **Propiedades Farmacodinámicas:**

ATC: J05AB

Grupo farmacoterapéutico: J – Antifecciosos para uso sistémicos, J05-Antivirales de uso sistémico, J05A-Antivirales de acción directa, J05AB- Nucleósidos y Nucleótidos excluyendo inhibidores de la transcriptasa inversa.

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: (a) inhibición competitiva de la incorporación de trifosfato deoxiguanosina en el ADN por el ADN polimerasa viral y (b) 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 IC<sub>50</sub> de ganciclovir contra CMV, está en el rango de 0.08  $\mu$ M (0.02  $\mu$ g/ml) a 14  $\mu$ M (3.5  $\mu$ g/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.

#### Resistencia viral

La resistencia del virus al ganciclovir puede presentarse después de una dosis prolongada de valganciclovir por la selección de mutaciones en gen viral de la cinasa (UL97) responsable de la monofosforilación y/o el gen viral de la polimerasa (UL54) de ganciclovir. Los virus que contienen mutaciones en el gen UL97 son resistentes a ganciclovir, mientras que los virus con mutaciones en el gen UL54 son resistente a ganciclovir, pero pueden mostrar una resistencia cruzada a otros antivirales que también ataquen la polimerasa viral.

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

Las características farmacocinéticas de valganciclovir se han evaluado en el VIH y CMV de los pacientes seropositivos, pacientes con SIDA y retinitis por CMV y en pacientes con trasplante de órgano sólido.

Absorción: Valganciclovir, un profármaco de ganciclovir, se absorbe bien del aparato gastrointestinal y se metaboliza rápidamente en la pared intestinal y el hígado a ganciclovir. La biodisponibilidad absoluta de ganciclovir desde Valganciclovir tabletas después la administración con el alimento fue de un 60 % aproximadamente.

Ganciclovir T<sub>máx</sub> promedio después de la administración de 450 mg a 2625 mg de valganciclovir tabletas se extendió a partir de 1 a 3 horas. La proporcionalidad de la dosis con respecto al ABC de ganciclovir después de la administración de Valganciclovir tabletas fue demostrada solamente bajo condiciones de alimentación. La exposición sistémica al profármaco, valganciclovir, es transitorio y bajo y los valores de ABC<sup>24</sup> y de C<sub>máx</sub> son aproximadamente 1% y 3% de los del ganciclovir, respectivamente.

Efectos del alimento: Cuando las tabletas de valganciclovir fueron administradas con aproximadamente 600 calorías totales con harina de alto grado en grasas (grasa 31.1 g, 51.6 g carbohidratos y proteína 22.2 g) en una dosis de 875 mg una vez al día a 16 sujetos seropositivos, ganciclovir de estado estacionario incrementó el ABC a un 30% (95%CI 12% al 51%), e incremento de C<sub>máx</sub> en un 14% (95% CI -5% al 36%), sin ninguna prolongación del tiempo para alcanzar las concentraciones picos del plasma (T<sub>máx</sub>). Valganciclovir debe ser administrado con alimentos.

Distribución: Debido a la conversión rápida de valganciclovir a ganciclovir, la unión a la proteína del plasma de valganciclovir no fue determinado. La proteína del plasma de ganciclovir es del 1% al 2% a concentraciones altas de 0.5 y 51 µg/mL. Cuando ganciclovir fue administrado intravenoso, el volumen de estado estacionario de distribución de ganciclovir fue de  $0.703 \pm 0.134$  L/kg.

Después de la administración de valganciclovir tabletas, no se observó ninguna correlación entre el ABC de ganciclovir y el peso recíproco; la dosificación oral de valganciclovir tabletas según peso no se requieren.

Metabolismo: Valganciclovir se hidroliza rápidamente a ganciclovir; no se ha detectado ningún otro metabolito. Ningún metabolito oralmente administrado radiactivo de ganciclovir (1000 mg una sola dosis) contabilizó por más del 1% al 2% de la radioactividad recuperada en las heces o la orina.

Eliminación: La vía principal de eliminación de valganciclovir es por la excreción renal como ganciclovir con la filtración glomerular y la secreción tubular activa.

El aclaramiento sistémico de ganciclovir intravenoso administrado fue de  $3.07 \pm 0.64$  mL/min/kg mientras que el aclaramiento renal fue de  $2.99 \pm 0.67$  mL/min/kg.

La vida media promedio ( $t_{1/2}$ ) de ganciclovir después de la administración oral de valganciclovir tabletas a sujetos sanos o VIH-positivo/CMV-positivo fue de  $\pm 4.08$  0.76 horas, y después de la administración ganciclovir intravenoso fue de  $3.81 \pm 0.71$  horas. En los pacientes con trasplante de corazón, riñón, riñón-páncreas e hígado, la vida media promedio de eliminación de ganciclovir después de la administración oral de Valganciclovir fueron de 6.48 horas  $\pm 1.38$ , y después de la administración oral de las cápsulas de ganciclovir fue de  $\pm 8.56$  3.62 horas.

#### Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

##### Pacientes con insuficiencia renal

La disminución de la función renal dio lugar a una disminución del aclaramiento de ganciclovir desde valganciclovir con un aumento correspondiente de su vida media de eliminación. Por lo tanto, se requiere el ajuste de la dosificación para los pacientes renalmente deteriorados.

##### Pacientes que experimentan hemodiálisis

Para los pacientes que reciben hemodiálisis las recomendaciones de dosis para Valganciclovir 450 mg tabletas revestidas, no pueden ser dadas. Esto es porque una dosis individual de Valganciclovir requerida para estos pacientes es menos que la fortaleza de la tableta de 450 mg. De esta manera, valganciclovir no se debe utilizar en estos pacientes.

##### Pacientes con insuficiencia hepática

La seguridad y la eficacia de valganciclovir tabletas de no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. La insuficiencia hepática no debe afectar la farmacocinética de ganciclovir puesto que se excreta renalmente, por lo tanto, no es necesario realizar ninguna recomendación específica de la dosis.

#### **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:**