

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	VALIXA® (valganciclovir)
Forma farmacéutica:	Polvo para suspensión oral
Fortaleza:	50 mg/mL
Presentación:	Estuche por un frasco de vidrio ámbar para 100 mL con un adaptador de frasco y dos dispensadores orales.
Titular del Registro Sanitario, país:	F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A., BASILEA, SUIZA.
Fabricante, país:	PATHEON INC., MISSISSAUGA, CANADA. Producto terminado F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A., KAISERAUGST, SUIZA. Empacador Secundario
Número de Registro Sanitario:	M-09-247-J05
Fecha de Inscripción:	28 de Diciembre de 2009
Composición:	
Cada mL contiene:	
Valganciclovir (Eq. a 55,15 mg* de clorhidrato de valganciclovir)	50,0 mg
*Debe ajustarse al 100 % en dependencia de la valoración)	
manitol	57,80 mg
benzoato de sodio	0,10 mg
Plazo de validez:	Producto sin reconstituir: 36 meses Producto reconstituido: 49 días
Condiciones de almacenamiento:	Producto sin reconstituir: Almacenar por debajo de 30 °C. Producto reconstituido: Almacenar de 2 a 8 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Valixa está indicado para el tratamiento de la retinitis citomegalovírica (retinitis por citomegalovirus, CMV) en pacientes adultos con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

Valixa está indicado para la prevención de la infección citomegalovírica (infección/enfermedad por CMV) en pacientes adultos con riesgo sometidos a trasplante de órgano sólido (TOS).

Contraindicaciones:

Valixa está contraindicado en pacientes alérgicos al valganciclovir, el ganciclovir o cualquiera de sus excipientes.

Precauciones:

Hipersensibilidad cruzada

Dada la semejanza de la estructura química de Valixa, aciclovir y penciclovir, puede producirse una reacción cruzada de hipersensibilidad entre estos fármacos. Por lo tanto, se debe actuar con cautela cuando se recete Valixa a pacientes con hipersensibilidad conocida al aciclovir o al penciclovir (o a sus profármacos: el valaciclovir y el famciclovir, respectivamente).

Mutagenicidad, teratogenicidad, carcinogenicidad, fecundidad y anticoncepción

En la experimentación animal, el ganciclovir fue mutágeno, teratógeno, cancerígeno y que altera la fertilidad. Por consiguiente, Valixa debe considerarse como potencialmente teratógeno y cancerígeno para el ser humano. Antes de comenzar el tratamiento con valganciclovir, se debe advertir a los pacientes de los riesgos para el feto e indicarles que deben utilizar métodos anticonceptivos. Tomando como base estudios clínicos y no clínicos, Valixa puede inhibir transitoria o permanentemente la espermatogénesis (v. 2.5.1 Mujeres y hombres con posibilidad de procrear, 2.5.2 Embarazo, 2.5.3 Lactancia, 2.6 Reacciones adversas, 3.3 Datos no clínicos sobre seguridad y 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación).

Mielodepresión

Valixa debe usarse con precaución en pacientes con citopenias hemáticas preexistentes o con antecedentes de citopenia hemática relacionada con fármacos, así como en los pacientes que reciban radioterapia.

Se han descrito leucocitopenia, neutrocitopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, insuficiencia de médula ósea y anemia aplásica entre los pacientes tratados con Valixa (y ganciclovir). No debe iniciarse el tratamiento si la cifra absoluta de neutrófilos es inferior a $500/\mu\text{L}$, el recuento plaquetario se halla por debajo de $25.000/\mu\text{L}$ o si la concentración de hemoglobina es menor de 8 g/dL (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales, 2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 2.6 Reacciones adversas).

Se recomienda vigilar el hemograma y la cifra de plaquetas en todos los pacientes durante el tratamiento, sobre todo en los que presentan insuficiencia renal en neonatos y lactantes (v. 2.4.4 Pruebas de laboratorio y 2.5.4 Uso en pediatría). En pacientes con leucopenia, neutropenia, anemia o trombocitopenia de carácter grave, se recomienda el tratamiento con factores de crecimiento hematopoyético, la interrupción del tratamiento o ambos (v. 2.6 Reacciones adversas).

Uso con otros medicamentos

Se han descrito crisis convulsivas en pacientes tratados con imipenem+cilastatina y ganciclovir. Valixa no debe utilizarse junto con imipenem+cilastatina, salvo que los beneficios esperados sean mayores que los riesgos (v. 2.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Tanto la zidovudina como Valixa pueden provocar neutrocitopenia y anemia. Es posible que algunos pacientes no toleren su administración concomitante en dosis plenas (v. 2.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Dado que las concentraciones plasmáticas de didanosina pueden elevarse durante la coadministración con Valixa, es preciso vigilar el desarrollo de la toxicidad de la didanosina durante el tratamiento (v. 2.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

El uso concomitante con Valixa de otros fármacos mielodepresores o asociados con insuficiencia renal puede incrementar su toxicidad (v. 2.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver precauciones.

Efectos indeseables:

Ensayos clínicos

El valganciclovir es un profármaco del ganciclovir. Administrado p.o., se convierte rápidamente en ganciclovir. Por consiguiente, cabe suponer que los conocidos efectos adversos asociados al ganciclovir se producirán también con Valixa. Todas las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de Valixa se habían observado anteriormente con el ganciclovir. Así pues, las reacciones adversas notificadas con el ganciclovir i.v. u oral (ya no está disponible) o con el valganciclovir se incluyen en la tabla de reacciones adversas (v. tabla 3).

En los pacientes tratados con valganciclovir/ganciclovir, las reacciones adversas más graves y frecuentes son las reacciones hemáticas, que consisten en la neutropenia, la anemia y la trombocitopenia.

Las frecuencias que se presentan en la tabla de reacciones adversas proceden de una población agrupada de pacientes (n = 1704) que recibieron tratamiento de mantenimiento con ganciclovir (GAN 1697, GAN 1653, 2304, GAN 1774, GAN 2226, AVI 034, GAN 041) o valganciclovir (WV15376, WV15705). Las únicas excepciones corresponden a la reacción anafiláctica, la agranulocitosis y la granulocitopenia, cuyas frecuencias proceden de la experiencia tras la comercialización. Las frecuencias se presentan como porcentajes y categorías de frecuencia del CIOMS (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas), definidas así: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

El perfil general de seguridad del ganciclovir/valganciclovir es concordante en las poblaciones de pacientes con infección por el VIH y de pacientes receptores de trasplantes, excepto en el caso del desprendimiento de retina, que solo se ha registrado en pacientes con retinitis citomegalovírica. Sin embargo, existen algunas diferencias de frecuencia de ciertas reacciones. El valganciclovir se asocia a un riesgo mayor de diarrea que el ganciclovir i.v. La pirexia, las infecciones por *Candida*, la depresión, la neutropenia grave (CAN $< 500/\mu\text{l}$) y las reacciones cutáneas se han registrado con mayor frecuencia en los pacientes con infección por el VIH. La insuficiencia hepática y la insuficiencia renal se han registrado más frecuentemente en receptores de trasplantes de órganos.

Tabla 3 Frecuencia de reacciones adversas con el ganciclovir/valganciclovir notificadas en pacientes con infección por el VIH que recibían tratamiento de mantenimiento (n = 1704)

Reacción adversa (MedDRA) Clase de órgano, aparato o sistema	Porcentaje	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones		

Infecciones por <i>Candida</i> , incluida la candidiasis bucal	22,42%	Muy frecuente
Infección respiratoria de vías altas	16,26%	
Septicemia	6,92%	Frecuente
Gripe	3,23%	
Infección urinaria	2,35%	
Celulitis	1,47%	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	26,12%	Muy frecuente
Anemia	19,89%	
Trombocitopenia	7,34%	Frecuente
Leucopenia	3,93%	
Pancitopenia	1,06%	
Insuficiencia de médula ósea	0,29%	Poco frecuente
Anemia aplásica	0,06%	Rara
Agranulocitosis*	0,02%	
Granulocitopenia*	0,02%	
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad	1,12%	Frecuente
Reacción anafiláctica*	0,02%	Rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Apetito disminuido	12,09%	Muy frecuente
Peso disminuido	6,46%	Frecuente
Trastornos psiquiátricos		
Depresión	6,69%	Frecuente
Estado confusional	2,99%	
Ansiedad	2,64%	
Agitación	0,59%	Poco frecuente
Trastorno psicótico	0,23%	
Pensamiento anormal	0,18%	
Alucinaciones	0,18%	
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	17,37%	Muy frecuente
Insomnio	7,22%	Frecuente
Neuropatía periférica	6,16%	
Mareo	5,52%	
Parestesia	3,58%	
Hipoestesia	2,58%	
Crisis convulsivas	2,29%	
Disgeusia (trastorno del gusto)	1,35%	
Temblor	0,88%	Poco frecuente
Trastornos oculares		
Desprendimiento de retina**	5,93%	Frecuente
Deterioro visual	7,10%	

Moscas volantes	3,99%	
Dolor ocular	2,99%	
Conjuntivitis	1,58%	
Edema macular	1,06%	
Trastornos del oído y del laberinto		
Dolor de oído	1,17%	Frecuente
Sordera	0,65%	Poco frecuente
Trastornos cardíacos		
Arritmia	0,47%	Poco frecuente
Trastornos vasculares		
Hipotensión	2,05%	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	18,31%	Muy frecuente
Disnea	11,80%	frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	34,27%	Muy frecuente
Náuseas	26,35%	
Vómitos	14,85%	
Dolor abdominal	10,97%	
Estreñimiento	3,70%	Frecuente
Dispepsia	4,81%	
Flatulencia	4,58%	
Dolor en la zona superior del abdomen	4,58%	
Ulceración de la boca	3,17%	
Disfagia	2,93%	
Distensión abdominal	2,41%	
Pancreatitis	1,64%	
Trastornos hepatobiliares		
Fosfatasa alcalina en sangre elevada	3,58%	Frecuente
Función hepática anormal	3,23%	
Aspartato-aminotransferasa elevada	1,88%	
Alanina-aminotransferasa elevada	1,23%	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Dermatitis	11,80%	Muy frecuente
Sudores nocturnos	7,92%	Frecuente
Prurito	4,58%	
Exantema	2,52%	
Alopecia	1,29%	
Sequedad cutánea	0,94%	Poco frecuente
Urticaria	0,70%	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	4,46%	Frecuente
Mialgia	3,52%	

Artralgia	3,35%	
Espasmos musculares	2,99%	
Trastornos renales y urinarios		
Disfunción renal	2,52%	Frecuente
Aclaramiento renal de creatinina reducido	2,35%	
Creatinina en sangre elevada	1,88%	
Insuficiencia renal	0,76%	Poco frecuente
Hematuria	0,70%	
Trastornos del sistema reproductor y de la mama		
Infertilidad masculina	0,23%	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Pirexia	33,51%	Muy frecuente
Fatiga	18,96%	
Dolor	5,81%	Frecuente
Escalofríos	5,40%	
Malestar general	2,11%	
Astenia	2,00%	
Dolor torácico	0,88%	Poco frecuente

*Las frecuencias de estas reacciones adversas proceden de la experiencia tras la comercialización.

** El desprendimiento de retina solo se ha registrado en pacientes con VIH tratados por padecer una retinitis citomegalovírica

Descripción de determinadas reacciones adversas

Neutropenia

No se puede predecir el riesgo de neutropenia basándose en el número de neutrófilos antes de instaurar el tratamiento. La neutropenia suele ocurrir durante la primera o la segunda semana del tratamiento de inducción. La cifra de neutrófilos generalmente se normaliza en un plazo de 2 a 5 días después de retirar el fármaco o reducir su dosis (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Trombocitopenia

Los pacientes con una cifra inicial de plaquetas baja (<100 000/ μ L) tienen un riesgo elevado de presentar trombocitopenia. Los pacientes con inmunodepresión yatrogénica secundaria al tratamiento con inmunodepresores tienen mayor riesgo de trombocitopenia que los pacientes con VIH (v. 2.4 Advertencias y precauciones). La trombocitopenia grave puede asociarse a hemorragias potencialmente mortales.

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

La neutropenia grave (CAN <500/ μ l) se observa más frecuentemente en los pacientes con retinitis citomegalovírica (16%) que siguen tratamiento con valganciclovir que en los pacientes con trasplante de órganos sólidos tratados con valganciclovir o con ganciclovir oral. En los pacientes que recibieron valganciclovir o ganciclovir oral hasta el día 100 después del trasplante, la incidencia de neutropenia grave fue del 5% y del 3%, respectivamente, mientras que en los pacientes que recibieron valganciclovir hasta el día 200 después del trasplante la incidencia de neutropenia grave fue del 10%.

En comparación con los pacientes con retinitis citomegalovírica, se observó un mayor aumento de la creatinina sérica en los receptores de trasplantes de órganos sólidos tratados hasta el día 100 o el día 200 después del trasplante tanto con valganciclovir como con ganciclovir oral. Sin embargo, la alteración de la función renal es una característica más frecuente en los pacientes sometidos a trasplantes de órganos sólidos.

El perfil general de seguridad de Valixa no varió al ampliar la profilaxis hasta 200 días en los receptores de trasplante renal de alto riesgo. La leucopenia se reportó con una incidencia ligeramente mayor en el grupo de tratamiento durante 200 días, mientras que la incidencia de neutropenia, anemia y trombocitopenia fue similar en ambos grupos.

Alteraciones analíticas

Las alteraciones analíticas notificadas en los pacientes adultos con retinitis citomegalovírica y en los receptores de trasplantes de órganos sólidos que recibieron valganciclovir hasta el día 100 después del trasplante se enumeran en la tabla 4. La incidencia de alteraciones analíticas fue comparable con la ampliación de la profilaxis hasta 200 días en los pacientes de alto riesgo receptores de un trasplante renal.

Las alteraciones analíticas notificadas en pacientes pediátricos receptores de trasplantes de órganos sólidos se enumeran en la tabla 5. La incidencia de neutropenia grave (CAN <500/ μ L) fue mayor en pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal tratados hasta el día 200 que en los pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal tratados hasta el día 100 y que en los pacientes adultos receptores de un trasplante renal tratados hasta el día 100 o el día 200.

Tabla 4. Alteraciones de laboratorio en pacientes adultos

Alteraciones analíticas	Pacientes con retinitis citomegalovírica Valganciclovir (n = 370) %	Pacientes con trasplante de órgano sólido (Dosificación hasta el día 100 después del trasplante)	
		Valganciclovir (n = 244) %	Ganciclovir p.o. (n = 126) %
Neutrocitopenia (RAN/ μ l)			
<500	16	5	3
500 - <750	17	3	2
750 - <1.000	17	5	2
Anemia (g de hemoglobina/dl)			
<6,5	7	1	2
6,5 - <8,0	10	5	7
8,0 - <9,5	14	31	25
Trombocitopenia (plaquetas/ μ l)			
<25.000	3	0	2
25.000 - <50.000	5	1	3
50.000 - <100.000	21	18	21
Creatinina sérica (mg/dl)			
2,5	2	14	21
>1,5 - 2,5	11	45	47

Tabla 5 Alteraciones analíticas en pacientes pediátricos receptores de trasplantes de órganos sólidos

Alteraciones analíticas	Valganciclovir en pacientes pediátricos receptores de trasplantes de órganos sólidos	
	Administración hasta 100 días después del trasplante n = 63 %	Administración hasta 200 días después del trasplante n = 56 %
Neutropenia (CAN/ μ l)		
<500	5	30
500 - <750	8	7
750 - <1000	5	11
Anemia (hemoglobina, g/dl)		
<6,5	0	0
6,5 - <8,0	14	5
8,0 - <9,5	38	29
Trombocitopenia (plaquetas/ μ l)		
<25 000	0	0
25 000 - <50 000	10	0
50 000 - <100 000	3	4
Creatinina sérica (mg/dl)		
>2,5	2	5
>1,5 - 2,5	11	20

Se ha estudiado Valixa en 179 pacientes pediátricos receptores de un trasplante de órgano sólido en riesgo de sufrir una infección citomegalovírica (edad: de 3 semanas a 16 años) y en 133 neonatos con infección citomegalovírica congénita sintomática (edad: 2-a 31 días), teniendo la exposición al ganciclovir una duración de 2-200 días (ver Estudios clínicos/Eficacia)

El perfil global de seguridad en los pacientes pediátricos fue similar al observado en los adultos. La neutropenia se notificó también con una incidencia ligeramente superior en comparación con los adultos, pero los acontecimientos adversos de neutropenia e infecciones generalmente no se correlacionaron en las poblaciones pediátricas.

En pacientes pediátricos receptores de trasplantes renales, la prolongación de la exposición al valganciclovir hasta 200 días no se asoció a una mayor incidencia de acontecimientos (ver Estudios clínicos/Eficacia).

Infección congénita por CMV

La infección congénita por CMV no es una indicación aprobada de Valixa. Sin embargo, en estudios realizados en neonatos y lactantes con infección congénita por CMV se obtuvieron datos de seguridad en esta población de pacientes. Los estudios indican que la seguridad de Valixa y Cymevene parece concordar con el perfil de seguridad del valganciclovir/ganciclovir conocido. La principal reacción adversa es la neutropenia. En un estudio, 9 de 24 sujetos (38%) presentaron una neutropenia de grado 3 o 4 durante el tratamiento con ganciclovir (fue preciso suspender el tratamiento en un paciente). La mayoría de los eventos pudieron controlarse manteniendo el tratamiento antivírico. El crecimiento (perímetro cefálico, peso y estatura) de todos los neonatos, que contaban con determinaciones del crecimiento registradas, aumentó con el tiempo en este estudio no comparativo. Los eventos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento que se asociaron al valganciclovir oral fueron la neutropenia, la anemia, la disfunción hepática y la diarrea; todos ellos se observaron más frecuentemente en el grupo del placebo. Los únicos eventos adversos graves relacionados con el tratamiento fueron la neutropenia y la anemia; ambos fueron más frecuentes en el grupo del placebo. En cada momento de valoración, no se observaron diferencias estadística o clínicamente significativas entre ambos grupos de tratamiento en lo que respecta al crecimiento (valor medio del perímetro cefálico, peso y estatura) a lo largo del tiempo.

Experiencia poscomercialización

Los reportes de seguridad post-comercialización son consistentes con los datos de seguridad de los estudios clínicos con valganciclovir y ganciclovir (v. 2.6.1 Reacciones adversas- Tabla 3).

Posología y método de administración:

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

Dosis habitual

Valixa debe tomarse por vía oral (p.o.), junto con alimentos (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales y 3.2.1 Absorción).

Valixa se convierte rápida y ampliamente en ganciclovir, el principio activo. La biodisponibilidad del ganciclovir formado a partir de Valixa es hasta 10 veces mayor que la del ganciclovir oral.

Deben respetarse exactamente la posología y la administración de Valixa en comprimidos o polvo para solución oral tal como se señala a continuación (v. 2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 2.7 Sobredosis).

La exposición sistémica al ganciclovir tras la administración de 900 mg de Valixa en polvo para solución oral es equivalente a la exposición tras una dosis de 900 mg de Valixa administrado en dos comprimidos de 450 mg.

El polvo para la solución oral va acompañado de un dispensador oral con marcas de 25 mg hasta 500 mg. Se recomienda utilizar el dispensador para medir y administrar la dosis.

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 veces al día, durante 21 días. Un tratamiento de inducción prolongado puede elevar el riesgo de toxicidad medular (v. apartado 2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Tratamiento de mantenimiento de la retinitis citomegalovírica

Tras el tratamiento de inducción, así como en pacientes con retinitis citomegalovírica inactiva, se recomienda una dosis de 900 mg una vez al día. En caso de empeoramiento de la retinitis, puede repetirse el tratamiento de inducción (v. Tratamiento de inducción de la retinitis citomegalovírica).

La duración del tratamiento de mantenimiento debe determinarse caso por caso.

Prevención de la infección citomegalovírica en los trasplantes

Pacientes Adultos

Para los receptores de un trasplante renal, la dosis recomendada es de 900 mg una vez al día, empezando dentro de los 10 días posteriores al trasplante y continuando hasta 200 días después del trasplante.

Para los pacientes que han recibido un trasplante de órgano sólido que no sea un riñón, la dosis recomendada es de 900 mg una vez al día, empezando dentro de los 10 días posteriores al trasplante y continuando hasta 100 días después del trasplante.

Pacientes Pediátricos

En pacientes pediátricos desde el nacimiento que sean receptores de un trasplante de órgano sólido y corran riesgo de sufrir una infección citomegalovírica se recomienda una dosis una vez al día de Valixa basada en el área de superficie corporal (SC) y el aclaramiento de la creatinina (CLcr) hallado por el método de Schwartz (CLcrS) y calculada por la ecuación siguiente:

Dosis pediátrica (mg) = 7 x SC x CLcrS (véanse más adelante la fórmula de la superficie corporal de Mosteller y la fórmula del aclaramiento de creatinina de Schwartz). Si el aclaramiento de creatinina por el método de Schwartz es superior a 150 mL/min/1,73m², debe utilizarse en la ecuación un valor máximo de 150 mL/min/1,73m².

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

k x altura (cm)

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

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 presentados se basan en el método de Jaffe para medir la creatinina sérica; quizá sea preciso corregirlos cuando se utilizan métodos enzimáticos.
- * En las subpoblaciones apropiadas quizá sea también necesario reducir el valor de k.

En pacientes pediátricos con trasplante renal, la dosis recomendada (mg) administrada una vez al día (7 × SC × ClcrS) debe instaurarse en el plazo de 10 días después del trasplante y mantenerse hasta 200 días después del mismo.

En los pacientes pediátricos receptores de un trasplante de órgano sólido que no sea el riñón, la dosis recomendada (mg) administrada una vez al día (7 × SC × ClcrS) debe instaurarse en el plazo de 10 días después del trasplante y mantenerse hasta 100 días después del mismo.

Todas las dosis calculadas deben redondearse hasta los 25 mg siguientes para hallar la dosis efectivamente administrable. Si la dosis calculada sobrepasa los 900 mg, debe administrarse una dosis máxima de 900 mg. La solución oral es la formulación preferida, puesto que permite administrar la dosis calculada por la fórmula anterior; ahora bien, pueden utilizarse los comprimidos de Valixa si las dosis calculadas se hallan dentro de un margen del 10% de las dosis en comprimidos disponibles, y si el paciente puede tragar los comprimidos. Por ejemplo, si la dosis calculada se sitúa entre 405 y 495 mg, puede tomarse un comprimido de 450 mg.

Se recomienda vigilar la concentración de creatinina sérica regularmente y considerar los cambios de estatura y peso del paciente, adaptando convenientemente la dosis durante el periodo de profilaxis.

Pautas posológicas especiales

Pacientes pediátricos

La pauta posológica en los pacientes pediátricos sometidos a trasplantes de órganos sólidos se individualiza basándose en la función renal y el tamaño del paciente (v. 2.2 Posología y forma de administración).

Uso en geriatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia en esta población. No se han realizado estudios en adultos mayores de 65 años. Dado que el aclaramiento renal disminuye con la edad, Valixa se administrará a los pacientes ancianos considerando especialmente su estado renal (v. Tabla 1 y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales – Uso en geriatría).

Pacientes adultos con insuficiencia renal

Las cifras de creatinina sérica o de aclaramiento de la creatinina calculado han de vigilarse estrechamente. La dosis debe ajustarse para los pacientes adultos en función del aclaramiento de la creatinina como se muestra en las tablas 1 y 2 (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales y 2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Tabla 1 Dosis de Valixa en comprimidos para pacientes con insuficiencia renal

CrCl (mL/min)	Dosis de inducción de Valixa en comprimidos	Dosis de mantenimiento / prevención de Valixa en comprimidos
≥ 60	900 mg dos veces al día	900 mg una vez al día
40 - 59	450 mg dos veces al día	450 mg una vez al día
25 - 39	450 mg una vez al día	450 mg cada 2 días
10 - 24	450 mg cada 2 días	450 mg dos veces por semana
< 10	no recomendada	no recomendada

Tabla 2 Dosis de Valixa en polvo para solución oral para pacientes con insuficiencia renal

CrCl (mL/min)	Dosis de inducción de Valixa en solución oral	Dosis de mantenimiento / prevención de Valixa en solución oral
≥ 60	900 mg dos veces al día	900 mg una vez al día
40 – 59	450 mg dos veces al día	450 mg una vez al día
25 – 39	450 mg una vez al día	225 mg una vez al día
10 – 24	225 mg una vez al día	125 mg una vez al día
<10	200 mg (3 veces por semana tras diálisis)	100 mg (3 veces por semana tras diálisis)

La estimación del aclaramiento de la creatinina se realiza a partir de la creatinina sérica, mediante las fórmulas siguientes:

Hombres:

(140 – edad [años] x peso corporal [kg])

(72) x (0,011 x creatinina sérica [$\mu\text{mol/L}$])

Mujeres: 0,85 x valor en hombres

Insuficiencia hepática

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Valixa en pacientes con insuficiencia hepática (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales, Insuficiencia hepática).

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción: Interacciones farmacológicas con Valixa

Valixa es el profármaco del ganciclovir, por lo que se esperan interacciones asociadas al ganciclovir.

Imipenem/cilastatina

Se han descrito crisis convulsivas en pacientes tratados simultáneamente con imipenem/cilastatina y ganciclovir y no puede descartarse una interacción farmacodinámica entre ambos fármacos. Estos fármacos no deben utilizarse concomitantemente, salvo que los beneficios esperados sean mayores que los riesgos (v. 2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Posibles interacciones farmacológicas

La toxicidad puede aumentar cuando se administra ganciclovir/valganciclovir con otros fármacos mielodepresores o asociados a la insuficiencia renal. Entre estos se encuentran los análogos nucleosídicos (por ejemplo: zidovudina, didanosina, estavudina), los inmunodepresores (por ejemplo: ciclosporina, tacrolimús, micofenolato mofetilo), los antineoplásicos (por ejemplo: doxorubicina, vinblastina, vincristina, hidroxiurea) y los antiinfecciosos (trimetoprima/sulfamidas, dapsona, anfotericina B, flucitosina, pentamidina). Por lo tanto, la administración concomitante de estos fármacos con el valganciclovir solo debe considerarse si los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Zidovudina

Tanto la zidovudina como el ganciclovir tienen el potencial de causar neutropenia y anemia; puede producirse una interacción farmacodinámica durante la administración concomitante de estos fármacos, y es posible que algunos pacientes no toleren su administración concomitante en la dosis completa (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Didanosina

Las concentraciones plasmáticas de didanosina aumentaron de forma consistente cuando se administró con ganciclovir por vía intravenosa (i.v.). De igual modo, tras dosis i.v. de 5 y 10 mg/kg/día de ganciclovir, el ABC de la didanosina se elevó entre el 38% y el 67%, lo que confirma que existe una interacción farmacocinética durante la administración concomitante de estos fármacos. No se produjo un efecto significativo en las concentraciones de ganciclovir. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para la toxicidad de la didanosina (por ejemplo: pancreatitis) (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Probenecid

La administración de probenecid con ganciclovir oral resultó en una disminución estadísticamente significativa del aclaramiento renal del ganciclovir (20%), que condujo a un aumento estadísticamente significativo de la exposición (40%). Estos cambios fueron consistentes con un mecanismo de interacción que involucra la competencia por la excreción tubular renal. Por esta razón, es necesario vigilar estrechamente si se producen efectos adversos asociados al ganciclovir en los pacientes tratados con probenecid y valganciclovir.

Uso en Embarazo y lactancia:

Fertilidad

En estudios con animales, se encontró que ganciclovir afecta la fertilidad (v. 3.3.3 Trastornos de la fertilidad). En un estudio clínico, los pacientes con trasplante renal que recibieron Valixa para la prevención de la infección citomegalovírica por hasta 200 días, fueron comparados con un grupo control no tratado. La espermatogénesis fue inhibida durante el tratamiento con Valixa. En el seguimiento, aproximadamente seis meses después de la discontinuación del tratamiento, la densidad espermática promedio en los pacientes tratados fue comparable con la observada en el grupo control sin tratamiento. En los pacientes tratados con Valixa, todos los pacientes con densidad espermática normal (n=7) y 8/13 pacientes con baja densidad espermática en la línea de base, tuvieron una densidad normal después del cese del tratamiento. En el grupo control, todos los pacientes con densidad espermática normal (n=6) y 2/4 pacientes con baja densidad espermática en la línea de base, tuvieron una densidad normal al final del seguimiento.

Anticoncepción

A las mujeres con capacidad de procrear se les debe aconsejar el uso de un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y por lo menos 30 días después del concluirlo. Se recomienda a los hombres sexualmente activos, usar condones durante el tratamiento con Valixa y por lo menos 90 días después concluirlo, a menos de que haya certeza de que la pareja no está en riesgo de quedar embarazada (v. 2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 3.3.4 Toxicidad reproductiva).

Embarazo

No se ha determinado la seguridad del uso de Valixa en mujeres embarazadas. Sin embargo, el ganciclovir atraviesa fácilmente la placenta humana por difusión. El uso de Valixa debe evitarse en mujeres embarazadas, salvo que el beneficio para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

Con el valganciclovir no se han realizado estudios de toxicidad en la reproducción, dada su rápida y amplia transformación en ganciclovir. En estudios en animales, el ganciclovir se asoció a toxicidad en la reproducción y a teratogenicidad (v. 3.3.4 Toxicidad Reproductiva).

El uso seguro de Valixa durante el parto no ha sido establecido.

Lactancia

No se ha estudiado el desarrollo perinatal y posnatal con valganciclovir o ganciclovir, pero no cabe descartar la posibilidad de que el ganciclovir pase a la leche materna y provoque reacciones adversas graves en los lactantes. No se dispone de datos obtenidos en el ser humano, pero los datos de estudios en animales indican que el ganciclovir se excreta en la

leche de ratas lactantes. Por consiguiente, debe decidirse entre suspender la lactancia materna o suspender el tratamiento, según la importancia de Valixa para la madre.

Uso en pediatría

Un mayor riesgo de citopenias hematológicas en neonatos y lactantes justifica una monitorización cuidadosa de recuentos sanguíneos en estos grupos etarios. También la monitorización de alteraciones de la función hepática, función renal y pérdida de fluido gastrointestinal es recomendada en pacientes pediátricos.

V. 2.1 Indicaciones terapéuticas, 2.2 Posología y forma de administración, Dosis habitual, Pacientes pediátricos, 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos, Pacientes pediátricos, 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales y 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia para obtener información sobre el uso en pediatría.

Uso en geriatría

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Valixa en esta población de pacientes (v. 2.2.1. Pautas posológicas especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal ha de ajustarse la dosis en función del aclaramiento de la creatinina (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Insuficiencia hepática

No se han determinado la seguridad ni la eficacia en esta población de pacientes (v. 2.2.1. Pautas posológicas especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Reacciones adversas como crisis convulsivas, mareos y confusión se han reportado durante el tratamiento con Valixa o ganciclovir (v. 2.6 Reacciones Adversas). Tales efectos pueden afectar a las actividades que requieren plena atención, como conducir vehículos y manejar máquinas.

Sobredosis:

Experiencia con valganciclovir y con el ganciclovir intravenoso

Una sobredosis de valganciclovir también podría incrementar la toxicidad renal (v. 2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 2.2 Posología y forma de administración).

Se han descrito casos de sobredosis de ganciclovir i.v., algunos con desenlace mortal, durante los ensayos clínicos y en la farmacovigilancia tras la comercialización. La mayoría de los pacientes experimentaron uno o más de los efectos adversos siguientes:

Toxicidad hematológica: mielosupresión, incluidas la pancitopenia, insuficiencia de la médula ósea, leucocitopenia, neutrocitopenia, granulocitopenia.

Hepatotoxicidad: hepatitis, disfunción hepática.

Toxicidad renal: empeoramiento de la hematuria en un paciente con disfunción renal preexistente, lesión renal aguda y valores de creatinina elevados.

Toxicidad gastrointestinal: dolor abdominal, diarrea, vómitos.

Neurotoxicidad: temblor generalizado, crisis convulsivas.

La hemodiálisis y la hidratación pueden resultar útiles para reducir las concentraciones plasmáticas en caso de sobredosis de valganciclovir (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción

El valganciclovir es un L-valil-éster (profármaco) del ganciclovir, que, administrado por vía oral, se transforma rápidamente en ganciclovir por la acción de esterasas intestinales y hepáticas. El ganciclovir es un análogo sintético de la 2'-desoxiguanosina, que actúa inhibiendo in vitro e in vivo la replicación de los virus herpéticos. Los virus humanos sensibles son los siguientes: citomegalovirus (CMV) humano, virus del herpes simple tipos 1 y 2, virus del herpes humano tipos 6, 7 y 8, virus de Epstein-Barr, virus de la varicela-zoster y virus de la hepatitis B.

En las células infectadas por CMV, el ganciclovir es fosforilado inicialmente a monofosfato de ganciclovir por la proteincinasa vírica UL97. A continuación, las cinasas celulares lo fosforilan a trifosfato de ganciclovir, que se metaboliza lentamente después en el interior celular. Este efecto se ha demostrado en células infectadas por virus del herpes simple y CMV humano, con una semivida de, respectivamente, 18 horas y entre 6 y 24 horas tras la eliminación del ganciclovir extracelular. Dado que la fosforilación depende en gran medida de la cinasa vírica, la del ganciclovir tiene lugar preferentemente en las células infectas por los virus.

La actividad virustática del ganciclovir obedece a la inhibición de la síntesis del ADN vírico por a) la inhibición competitiva de la incorporación del trifosfato de desoxiguanosina al ADN por la polimerasa del ADN vírico, y b) la incorporación del trifosfato de ganciclovir al ADN vírico, deteniéndose así total o casi totalmente la elongación del ADN vírico. La CI_{50} antivírica típica frente al CMV in vitro suele oscilar entre 0,08 μ M (0,02 μ g/mL) y 14 μ M (3,5 μ g/mL).

Clínicamente, el efecto antivírico de Valixa ha quedado demostrado en el tratamiento de pacientes con sida que sufrían retinitis citomegalovírica recién diagnosticada (estudio clínico WV15376). La eliminación de CMV disminuyó desde el 46% (32 de 69 pacientes) al comienzo del estudio al 7% (4/55) después de cuatro semanas de tratamiento con Valixa.

Estudios clínicos / Eficacia

Pacientes adultos

Tratamiento de la retinitis citomegalovírica

Se han realizado estudios clínicos de Valixa en pacientes con sida y retinitis citomegalovírica. En el tratamiento de inducción de la retinitis citomegalovírica, Valixa ha demostrado una eficacia comparable a la del ganciclovir i.v.

A los pacientes con retinitis citomegalovírica recién diagnosticada de un estudio se les asignó aleatorizadamente al tratamiento de inducción con Valixa o ganciclovir i.v. Al cabo de 4 semanas, la proporción de pacientes con progresión de la retinitis citomegalovírica era idéntica en ambos grupos.

Tras el tratamiento de inducción, los pacientes de este estudio recibieron tratamiento de mantenimiento con Valixa, en una dosis de 900 mg/día. La duración media (mediana) del tiempo transcurrido entre la randomización y la progresión de la retinitis citomegalovírica fue de 226 (160) días en el grupo que recibió Valixa como tratamiento de inducción y de mantenimiento y de 219 (125) días en el que recibió ganciclovir i.v. como tratamiento de inducción y Valixa como tratamiento de mantenimiento.

Con Valixa, la exposición sistémica al ganciclovir es similar a la alcanzada con las dosis recomendadas de ganciclovir i.v., cuya eficacia en el tratamiento de la retinitis citomegalovírica está demostrada. Entre el ABC de ganciclovir y el tiempo transcurrido hasta la progresión de la retinitis citomegalovírica existe correlación.

Prevención de la infección citomegalovírica en los trasplantes

Se ha realizado un estudio de doble ciego y doble enmascaramiento, con tratamiento comparativo activo, en pacientes sometidos a trasplante de corazón, hígado o riñón con alto riesgo de infección citomegalovírica (D+/R-), que recibieron Valixa (900 mg una vez al día) o ganciclovir p.o. (1.000 mg tres veces al día), empezando la administración dentro de los 10 días siguientes al trasplante y manteniéndola hasta el día 100 después del trasplante. Según la valoración del Comité de Evaluación, la incidencia de infección citomegalovírica (síndrome citomegalovírico + citomegalovirusis histoinvasora) durante los 6 primeros meses tras el trasplante fue del 12,1% en el grupo de Valixa (n = 239), frente a un 15,2% en el grupo de ganciclovir p.o. (n = 125). La gran mayoría de los casos se produjeron tras la terminación de la profilaxis (día 100º postrasplante), y, en general, los del grupo de valganciclovir después que los del grupo de ganciclovir p.o. La incidencia de rechazos agudos durante los 6 primeros meses fue del 29,7% entre los pacientes que recibieron valganciclovir, frente al 36,0% en los del grupo de ganciclovir p.o.

Se ha realizado un estudio de doble ciego, controlado con placebo, en 326 receptores de un trasplante renal con alto riesgo de infección citomegalovírica (D+/R-) para evaluar la eficacia y la seguridad de extender la profilaxis anticitomegalovírica con Valixa de 100 a 200 días tras el trasplante. Se aleatorizó a los pacientes (1:1) para recibir Valixa en comprimidos (900 mg una vez al día) dentro de los 10 días siguientes al trasplante hasta el día 200 o el día 100 postrasplante, seguido de 100 días de placebo.

En los receptores de un trasplante renal de alto riesgo, la extensión de la profilaxis anticitomegalovírica con Valixa hasta el día 200 postrasplante demostró tener un mejor efecto preventivo de la infección citomegalovírica dentro de los 12 primeros meses postrasplante que el régimen de 100 días.

En la tabla 6 se muestra la proporción de pacientes que desarrollaron infección citomegalovírica durante los 12 primeros meses tras el trasplante.

Tabla 6 Porcentaje de receptores de un trasplante renal con infección citomegalovírica¹; población ITT de 12 meses

	Valganciclovir 900 mg 1 vez/día 100 días	Valganciclovir 900 mg 1 vez/día 200 días	Prueba de Cochran- Mantel- Haenszel, valor de p
Pacientes con infección por CMV confirmada o supuesta ²	71/163 (43,6%)	36/155 (23,2%)	0,0001
Pacientes con infección citomegalovírica confirmada	60/163 (36,8%)	25/155 (16,1%)	<0,0001

¹ Infección citomegalovírica definida como síndrome por CMV o enfermedad tisular invasiva.

² CMV confirmado como caso de infección citomegalovírica clínicamente confirmado.

Se suponía que un paciente presentaba infección citomegalovírica si no había evaluación a las 52 semanas o no había confirmación de infección citomegalovírica antes de ese momento.

La tasa de supervivencia del injerto a los 12 meses postrasplante fue del 98,1% (160/163) con el régimen de 100 días y del 98,1% (152/155) con el de 200 días. La incidencia de rechazo agudo demostrado por biopsia a los 12 meses postrasplante fue del 17,2% (28/163) con el régimen de 100 días y del 11,0% (17/155) con el de 200 días.

Pacientes pediátricos

Prevención de la infección por CMV en el trasplante

El polvo para solución oral de valganciclovir en pacientes pediátricos se ha estudiado en cinco ensayos clínicos, abiertos y multicéntricos en pacientes pediátricos receptores de trasplantes de órganos sólidos.

En tres de estos evaluaron solo la farmacocinética y la seguridad del valganciclovir oral en pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos que necesitaban profilaxis anticitomegalovírica, del nacimiento a 16 años de edad (v 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales). En un estudio se incluyó a 20 receptores de trasplante hepático con una mediana de edad de 2 años (de 6 meses a 16 años), que recibieron una dosis única de valganciclovir al día, durante 2 días consecutivos. En un segundo estudio se incluyó a 26 receptores de trasplante renal con una mediana de edad de 12 años (1-16 años), que recibieron dosis múltiples de valganciclovir durante 2 días consecutivos. El tercer estudio incluyó a 14 pacientes con trasplante cardíaco, cuya mediana de la edad fue de 13 semanas (de 3 semanas a 125 días) y que recibieron una dosis diaria única de valganciclovir en 2 días consecutivos.

Los otros dos estudios evaluaron la aparición de infección por CMV, como una medida de la eficacia, después de la profilaxis con valganciclovir hasta 100 días y hasta 200 días después del trasplante usando el algoritmo posológico pediátrico que se describe en el apartado 2.2 Posología y forma de administración. Un estudio de trasplante de órgano sólido se incluyó a 63 pacientes pediátricos de trasplante renal, hepático o cardíaco con una mediana de edad de 9 años (de 4 meses a 16 años), que recibieron dosis diarias de valganciclovir por espacio de hasta 100 días. No se notificó ningún acontecimiento por CMV que se ajustara a la definición de infección por el CMV. Acontecimientos citomegalovíricos se describieron en 7 pacientes durante el estudio en 3 de ellos no fue preciso ajustar la dosis del fármaco del estudio o administrar tratamiento, por lo que no se consideró que fueran clínicamente significativos (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos y 3.2.5 Farmacocinética en

poblaciones especiales). El segundo estudio en pacientes con trasplante de órgano sólido incluyó a 57 pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal, cuya mediana de la edad fue de 12 años (1-16 años) y que recibieron dosis diarias de valganciclovir durante un periodo de hasta 200 días. Durante el estudio, no se notificó ningún acontecimiento de infección por CMV que se ajustara a la definición de infección por CMV. Aunque en 4 pacientes se notificaron acontecimientos de infección por CMV, uno no pudo confirmarse en el laboratorio central y uno de los tres acontecimientos restantes no requirió tratamiento y, por lo tanto, no se consideró que fuera clínicamente significativo (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos)

Infección congénita por el CMV

En dos estudios se analizaron la eficacia y la seguridad del ganciclovir, del valganciclovir o de ambos en neonatos y lactantes con infección congénita sintomática por el CMV; los pacientes recibieron hasta 6 semanas o 6 meses de tratamiento. La dosis de valganciclovir que se determinó en el primer estudio y que se aplicó en el segundo estudio fue de dosis de Valixa, solución oral, administradas dos veces al día, en función del peso, según la siguiente ecuación: Dosis (mg) = 16 mg por kg de peso.

La eficacia se evaluó usando variables de valoración pertinentes, como los desenlaces relativos a la audición, los desenlaces relativos al desarrollo neurológico y las correlaciones de la carga vírica del CMV en la sangre con las concentraciones plasmáticas de ganciclovir y la audición (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos).

Resistencia vírica

Tras la administración prolongada de valganciclovir puede desarrollarse resistencia vírica al ganciclovir por selección de mutaciones, bien en el gen de la cinasa vírica (UL97) responsable de la monofosforilación del ganciclovir, bien en el gen de la polimerasa vírica (UL54). Las mutaciones de UL97 surgen antes y más frecuentemente que las mutaciones de UL54. Los virus con mutaciones en el gen de la UL97 es resistente al ganciclovir solamente las sustituciones asociadas a la resistencia al ganciclovir que con más frecuencia se han notificado son M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W, Virus con mutaciones en el gen de la UL54 puede presentar resistencia cruzada a otros antivíricos de acción sobre la polimerasa vírica, y viceversa. Las sustituciones de aminoácidos en UL54 que confieren resistencia cruzada al ganciclovir y el cidofovir suelen localizarse en los dominios exonucleasa y en la región V, mientras que las sustituciones de aminoácidos que confieren resistencia cruzada al foscarnet son diversas, pero se concentran en las regiones II (codón 696-742) y III (codón 805-845) y entre ellas.

Tratamiento de la retinitis citomegalovírica (Pacientes adultos)

El análisis genotípico de cepas de CMV en leucocitos polimorfonucleares aisladas en 148 pacientes con retinitis citomegalovírica de un estudio clínico ha puesto de manifiesto mutaciones de la UL97 en un 2,2%, 6,5%, 12,8% y 15,3% después de 3, 6, 12 y 18 meses, respectivamente, de tratamiento con valganciclovir.

Prevención de la infección citomegalovírica en los trasplantes

Se ha estudiado la resistencia mediante el análisis genotípico de CMV en muestras de leucocitos polimorfonucleares recogidos a) el día 100º (final de la profilaxis farmacológica del estudio) y b) hasta 6 meses tras el trasplante en los casos de sospecha de infección citomegalovírica. De los 245 pacientes del grupo de valganciclovir, el día 100º había 198 muestras para el análisis, el cual no reveló ninguna mutación de resistencia al ganciclovir.

En los pacientes del grupo comparativo de ganciclovir p.o. se detectaron 2 mutaciones de resistencia al ganciclovir en las 103 muestras analizadas (1,9%).

De los 245 pacientes del grupo de valganciclovir, se analizaron muestras de 50 pacientes con sospecha de infección citomegalovírica, pero no se detectó ninguna mutación de resistencia. De los 125 pacientes del grupo comparativo de ganciclovir, se analizaron muestras de 29 pacientes con sospecha de infección citomegalovírica y se detectaron dos mutaciones de resistencia, lo que equivale a una incidencia de resistencia del 6,9%.

La resistencia se evaluó en un estudio que amplió la profilaxis de la infección por el CMV con valganciclovir de 100 días a 200 días después del trasplante en pacientes adultos receptores de un trasplante renal con gran riesgo de sufrir una infección por CMV (D+/R-) (v. 3.1.2 Estudios clínicos/Eficacia). En 5 sujetos del grupo tratado hasta el día 100 después del trasplante y 4 sujetos del grupo tratado hasta el día 200 después del trasplante que satisficieron los criterios analíticos de resistencia se detectaron conocidas sustituciones de aminoácidos asociadas a la resistencia al ganciclovir. En 6 sujetos, se detectaron en pUL97 las siguientes sustituciones de aminoácidos asociadas a la resistencia: grupo de tratamiento hasta el día 100: A440V, M460V, C592G; grupo de tratamiento hasta el día 200: M460V, C603W. En 3 sujetos se detectaron en pUL54 las siguientes sustituciones de aminoácidos asociadas a la resistencia: grupo de tratamiento hasta el día 100: E315D; grupo de tratamiento hasta el día 200: E315D, P522S. En general, la detección de conocidas sustituciones de aminoácidos asociadas a la resistencia al ganciclovir se observó más frecuentemente en los pacientes durante el tratamiento profiláctico que después de concluirlo (durante el tratamiento: 5/12 [42%]; después del tratamiento: 4/58 [7%]). La posibilidad de una resistencia vírica debe considerarse en pacientes que muestran una respuesta clínica deficiente o en pacientes con excreción vírica persistente durante el tratamiento.

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.

Los parámetros determinantes de la exposición del ganciclovir formado a partir del valganciclovir son la biodisponibilidad y la función renal. La biodisponibilidad del ganciclovir formado del valganciclovir es comparable en todos los grupos de pacientes estudiados (pacientes adultos y pediátricos). La exposición sistémica al ganciclovir en los receptores de un trasplante de corazón, riñón o hígado era similar tras la administración p.o. del valganciclovir, de acuerdo con el algoritmo posológico para pacientes adultos con disfunción renal y el algoritmo de administración en pacientes pediátricos (v. 2.2 Posología y administración).

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 tubo digestivo y se metaboliza rápidamente a ganciclovir en la pared intestinal y el hígado. La biodisponibilidad

del ganciclovir formado a partir de la administración oral del valganciclovir es del 60% aproximadamente. La exposición sistémica al valganciclovir es transitoria y baja; los valores de ABC_{0-24} y $C_{m\acute{a}x}$ se hallan en torno al 1% y el 3%, respectivamente, de los registrados con el ganciclovir.

Cuando el valganciclovir se administró junto con alimentos en la dosis recomendada de 900 mg, aumentaron los valores medios tanto de ABC_{24} (30%, aproximadamente) como de $C_{m\acute{a}x}$ (14%, aproximadamente) del ganciclovir. Por consiguiente, se recomienda administrar Valixa junto con alimentos (v. apartado 2.2 Posología y forma de administración).

Distribución

Dada la rápida conversión del valganciclovir en ganciclovir, no se ha determinado la unión del valganciclovir a las proteínas. Tras la administración i.v. del ganciclovir, el volumen de distribución en equilibrio era de $0,680 \pm 0,161$ L/kg. En lo que respecta al ganciclovir i.v., el volumen de distribución se correlaciona con el peso corporal, siendo los valores del volumen de distribución en el estado de equilibrio de 0,54-0,87 l/kg. El ganciclovir penetra en el líquido cefalorraquídeo. La unión a las proteínas plasmáticas fue del 1-2% a concentraciones de ganciclovir de 0,5 y 51 $\mu\text{g/ml}$.

Metabolismo

El valganciclovir se hidroliza rápidamente a ganciclovir. No se han detectado otros metabolitos. El ganciclovir no se metaboliza en grado significativo.

Eliminación

Tras la administración de valganciclovir por vía oral, el fármaco se hidroliza rápidamente a ganciclovir. El ganciclovir se elimina de la circulación general mediante filtración glomerular y secreción tubular activa. En pacientes con función renal normal, más del 90% del ganciclovir administrado por vía i.v. se recuperó sin metabolizar en la orina en un plazo de 24 horas. En pacientes con función renal normal, las concentraciones plasmáticas después de alcanzar el nivel máximo de valganciclovir disminuyen con una vida media de 0,4-2,0 h. En estos pacientes, las concentraciones plasmáticas de ganciclovir descienden con una vida media que va desde 3,5 a 4,5 horas, de forma similar con la observada después de la administración i.v. directa de ganciclovir.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica

Prevención de la infección por CMV en el trasplante

La farmacocinética del ganciclovir se evaluó tras la administración de valganciclovir se caracterizó usando un modelo FC poblacional basado en los datos de cuatro estudios realizados en pacientes pediátricos 3 semanas a 16 años de edad receptores de trasplantes de órganos sólidos. Se pudieron evaluar los datos FC de 119 de los 123 pacientes participantes en el estudio.

Los pacientes de estos estudios recibieron dosis intravenosas diarias de ganciclovir para alcanzar una exposición equivalente a la de una dosis intravenosa de 5 mg/kg para adultos (referencia: 70 kg de peso corporal) y/o dosis orales de valganciclovir para alcanzar una exposición equivalente a la de una dosis de 900 mg para adultos.

El modelo indicaba que el aclaramiento está influido por el peso y por el aclaramiento de creatinina, mientras que el peso influía en los volúmenes de distribución central y periférico

(v. 2.2 Posología y administración, Pacientes pediátricos). La media de la C_{max} , el ABC y la semivida del ganciclovir por edad y tipo de órgano en los estudios que utilizaron el algoritmo posológico pediátrico se enumeran en la tabla 7 y están en consonancia con las estimaciones en pacientes adultos receptores de trasplantes de tumores sólidos.

Tabla 7 Resumen de los valores medios calculados con el modelo Valores medios (\pm DE) de la farmacocinética del ganciclovir en pacientes pediátricos por edad

Subgrupo de trasplantes	Parámetro farmacocinético	Grupo de edad			
		Pacientes <4 meses de edad receptores de un trasplante cardíaco		Pacientes de 4 meses a 16 años receptores de un trasplante de órganos sólidos	
		<4 meses (n=14)	4 meses \leq 2 años (n=2)	>2- < 12 años (n=12)*	\geq 12 años (n=19)
Riñón	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	---	65.2 (16.6)	55.0 (11.9)	50.0 (11.6)
(N=33)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	---	10.0 (0.04)	8.74 (2.49)	7.85 (2.10)
	$t_{1/2}$ (h)	---	3.10 (0.59)	4.40 (1.41)	5.67 (1.06)
		---	4 meses \leq 2 años (n=9)	>2 - < 12 años (n=6)	\geq 12 años (n=2)
Hígado	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	---	69.4 (35.4)	58.4 (6.18)	35.6 (2.76)
(N=17)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	---	11.7 (3.59)	9.35 (2.33)	5.55 (1.34)
	$t_{1/2}$ (h)	---	2.72 (1.32)	3.61 (0.80)	4.50 (0.25)
		<4 meses (n=14)	4 meses \leq 2 años (n=6)	>2 - <12 años (n=2)	\geq12 años (n=4)
Corazón	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	68.1(19.8) †	56.3 (23.2)	60.0 (19.3)	61.2 (26.0)
(N=26)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	10.5 (3.35)	8.22 (2.44)	12.5 (1.02)	9.50 (3.34)
	$t_{1/2}$ (h)	2.00 (0.19)	3.60 (1.73)	2.62 (0.65)	5.05 (0.70)

* Un paciente recibió un trasplante de riñón y otro de hígado. El perfil farmacocinético de este paciente no se ha tenido en cuenta, toda vez que no se podía determinar si los efectos observados correspondían al trasplante de riñón, de hígado o a ninguno de ambos.

† n = 18 observaciones, 3 pacientes contribuyeron con más de un valor.

Infección congénita por el CMV

La farmacocinética del ganciclovir tras administrar valganciclovir se evaluó también en 133 neonatos de 2-31 días de edad con infección citomegalovírica congénita sintomática en dos estudios.

En el primer estudio, todos los pacientes recibieron 6 mg/kg de ganciclovir i.v. dos veces al día. A continuación se les administró valganciclovir oral; la dosis de polvo para solución oral de valganciclovir oscilaba entre 14 mg/kg y 20 mg/kg dos veces al día. Una dosis de 16 mg/kg de valganciclovir en polvo para solución oral dos veces al día permitía obtener una exposición al ganciclovir comparable a la de una dosis de 6 mg/kg de ganciclovir i.v. dos veces al día en neonatos, y también proporcionaba una exposición al ganciclovir similar a la de la dosis eficaz para adultos de 5 mg/kg por vía i.v. En el segundo estudio, todos los pacientes recibieron polvo para solución oral de valganciclovir en una dosis de 16 mg/kg 2 veces al día durante 6 semanas; posteriormente, 96 de 109 pacientes reclutados fueron asignados aleatoriamente a recibir valganciclovir o placebo durante 6 meses.

La media del ABC_{0-12h} del ganciclovir tras la administración oral de una dosis de valganciclovir fue aproximadamente de 23,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (equivalente a un ABC_{0-24h} de 46,4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) en el primer estudio. Se observó una exposición similar en el segundo estudio.

Población geriátrica

No se han realizado investigaciones de la farmacocinética del valganciclovir o del ganciclovir en adultos mayores de 65 años. Sin embargo, dado que el valganciclovir es un profármaco del ganciclovir, y como el ganciclovir se excreta principalmente por vía renal y el aclaramiento renal disminuye con la edad, puede esperarse una disminución del aclaramiento corporal total del ganciclovir y una prolongación de la semivida del ganciclovir en los ancianos (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales).

Pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética del ganciclovir cuando se administra una dosis oral única de 900 mg de valganciclovir se evaluó en 24 individuos con insuficiencia renal por lo demás sanos.

Tabla 8: Parámetros farmacocinéticos del ganciclovir cuando se administra una dosis oral única de 900 mg de Valixa en comprimidos a pacientes con diversos grados de insuficiencia renal

Estimación del aclaramiento de creatinina (ml/min)	N	Aclaramiento aparente (ml/min) Media \pm DE	$ABC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) Media \pm DE	Semivida (horas) Media \pm DE
51-70	6	249 \pm 99	50.5 \pm 23	4,9 \pm 1,4
21-50	6	136 \pm 64	100 \pm 54	10,2 \pm 4,4
11-20	6	45 \pm 11	252 \pm 64	21,8 \pm 5,2
≤ 10	6	15 \pm 5	407 \pm 83	68,1 \pm 35

Una función renal decreciente comportó un descenso del aclaramiento de ganciclovir formado a partir de su precursor, el valganciclovir, con el aumento correspondiente de la semivida terminal. Por tanto, es necesario ajustar la dosis en pacientes con la función renal alterada (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 2.4 Advertencias y precauciones).

Pacientes hemodializados

El ganciclovir puede eliminarse fácilmente mediante hemodiálisis. Los datos obtenidos durante la hemodiálisis intermitente en pacientes a los que se administró valganciclovir mostraron una estimación del aclaramiento mediante diálisis de 138 ml/min \pm 9,1% (N = 3) y una estimación de la semivida intradiálisis de 3,47 h (N = 6).

El 55% del ganciclovir se eliminó durante una sesión de diálisis de 3 horas.

Pacientes con trasplante hepático estables

En un estudio sin enmascaramiento, cruzado, de 4 vías (N = 28), se estudió la farmacocinética del ganciclovir procedente del valganciclovir en pacientes receptores de trasplante hepático estables. Tras administrar una dosis única de 900 mg de valganciclovir con alimentos, la biodisponibilidad del ganciclovir formado a partir del valganciclovir fue del 60% aproximadamente. El $ABC_{0-24\text{ h}}$ del ganciclovir fue comparable al hallado tras administrar una dosis de 5 mg/kg de ganciclovir i.v. a pacientes receptores de un trasplante de hígado.

Insuficiencia hepática

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético ni se han obtenido datos farmacocinéticos poblacionales en pacientes con insuficiencia hepática que reciban tratamiento con valganciclovir.

Pacientes con fibrosis quística

En un estudio farmacocinético de fase I, se evaluó la exposición sistémica al ganciclovir en el estado de equilibrio en receptores de un trasplante pulmonar con o sin fibrosis quística (n = 31) que recibieron 900 mg/día de Valixa como parte de la profilaxis posterior al trasplante. El estudio indicó que la fibrosis quística no influyó de manera estadísticamente significativa en la exposición sistémica media general al ganciclovir en los receptores de un trasplante pulmonar. La exposición al ganciclovir en receptores de un trasplante pulmonar fue comparable a la que demostró ser eficaz en la prevención de la enfermedad por el CMV en receptores de trasplantes de otros órganos sólidos.

Datos no clínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

El valganciclovir y ganciclovir fueron mutágenos en células de linfoma de ratón y clastógenos en células de mamífero. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en un estudio del ganciclovir que mostraban la carcinogenicidad de este fármaco en el ratón. El ganciclovir es un posible carcinógeno.

Genotoxicidad

El valganciclovir y el ganciclovir eran mutágenos en células de linfoma murino y clastógenos en células de mamífero.

Trastornos de la fertilidad

En los animales, el ganciclovir provoca infertilidad y es teratógeno.

Con el valganciclovir no se han realizado estudios de toxicidad en la reproducción, dada su rápida y amplia transformación en ganciclovir. A este respecto, la misma advertencia es

válida para ambos fármacos (v. apartados 2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Teniendo en cuenta la aspermia observada en estudios con animales tras la exposición sistémica al ganciclovir en concentraciones inferiores a las terapéuticas, se estima que es probable que el ganciclovir (y el valganciclovir) inhiban pasajera o permanentemente la espermatogénesis en el hombre (v. 2.5.1 Mujeres y hombres con posibilidad de procrear, Fertilidad).

Toxicidad Reproductiva

En los animales, el ganciclovir es teratógeno.

Con el valganciclovir no se han realizado estudios de toxicidad en la reproducción, dada su rápida y amplia transformación en ganciclovir. A este respecto, la misma advertencia es válida para ambos fármacos (v. apartados 2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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

Conservación

Los comprimidos no deben romperse ni triturarse. Dado que Valixa está considerado como potencialmente teratógeno y cancerígeno para el ser humano, el manejo de comprimidos rotos o del polvo para solución oral de Valixa exige precaución (v. 2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Evítese el contacto directo de comprimidos rotos o triturados, así como del polvo para la solución y de la solución reconstituida, con la piel o las mucosas. En caso de contacto, lávese la parte afectada con abundante agua y jabón; los ojos deben enjuagarse a fondo con agua estéril o agua corriente si hay disponible agua estéril.

Se recomienda que la solución oral de Valixa la prepare un farmacéutico antes de entregar el producto al paciente. Se recomienda utilizar guantes desechables durante la reconstitución y al limpiar la superficie externa del frasco, el tapón y la mesa después de la reconstitución.

Preparación de la solución

- 1 Medir 91 mL de agua purificada en una probeta graduada.
- 2 Retirar el cierre a prueba de niños y verter el agua en el frasco. Agitar el frasco cerrado hasta que el polvo esté disuelto.
- 3 Retirar el cierre a prueba de niños e insertar el adaptador en el cuello del frasco.
- 4 Colocar de nuevo el cierre a prueba de niños de manera que el frasco quede herméticamente cerrado. De este modo quedará bien ajustado el adaptador del frasco y éste no podrá ser abierto por niños.
- 5 Anotar en la etiqueta del frasco la fecha de caducidad de la solución reconstituida (El período de validez de la solución reconstituida es de 49 días. La solución reconstituida debe conservarse en un refrigerador [2-8°C]).

Este medicamento sólo deberá utilizarse hasta la fecha de caducidad, indicada con EXP en el envase.

Eliminación de medicamentos no utilizados/caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse a un mínimo. Los medicamentos no deben eliminarse a través de las aguas residuales, y su eliminación con los residuos domésticos también debe evitarse.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de noviembre de 2017.