

Volkired Comprimidos 450 mg
Valganciclovir
Ficha Técnica

NOMBRE COMERCIAL DEL MEDICAMENTO

VOLKIREN Comprimidos Recubiertos 450 mg.

GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO

Nucleósidos y nucleótidos excl. Inhibidores de la transcriptasa inversa

CÓDIGO ATC: J05AB14

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada Comprimido Recubierto contiene:

Valganciclovir (como clorhidrato) 450 mg

Excipientes: Povidona, Celulosa microcristalina, Crospovidona, Estearato de Magnesio, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Macrogol, Óxido de hierro rojo, Polisorbato 80.

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

PARTICULARIDADES CLÍNICAS

Indicaciones

Valganciclovir está indicado para la inducción y la mantención del tratamiento de retinitis por citomegalovirus (CMV) en pacientes adultos con inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Valganciclovir es indicado en la prevención de la enfermedad por CMV en adultos y niños con CMV negativo (desde el nacimiento hasta los 18 años) que han recibido un trasplante de órgano sólido de un donante positivo para CMV.

Posología y método de administración

Posología:

*precaución: el estricto cumplimiento de las recomendaciones de dosificación es esencial para evitar una sobredosis.

El valganciclovir se metaboliza rápida y ampliamente a ganciclovir después de la administración oral. Valganciclovir 900 mg vía oral es el equivalente intravenoso de 5 mg/kg de ganciclovir administrado por vía intravenosa.

Tratamiento de la retinitis por citomegalovirus (CMV)

Pacientes adultos

La dosis recomendada para los pacientes con retinitis activa por CMV es de 900 mg de valganciclovir (dos comprimidos de 450 mg de Volkired) dos veces al día durante 21 días y, siempre que sea posible, debe tomarse con alimentos. Un tratamiento prolongado de inducción puede incrementar el riesgo de toxicidad para la médula ósea

Tratamiento de mantenimiento de la retinitis por CMV:

Después del tratamiento de inducción, o si se trata de pacientes con retinitis inactiva por CMV, se recomienda administrar una dosis de 900 mg de valganciclovir (dos comprimidos de 450 mg de Volkired) una vez al día y, siempre que sea posible, debe tomarse con alimentos. Se puede repetir el tratamiento de inducción en aquellos pacientes en los que la retinitis empeore; sin embargo, se debe tener en cuenta la posibilidad de resistencia viral al fármaco.

Población pediátrica

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

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

Pacientes adultos

La dosis recomendada en pacientes que han recibido un trasplante de riñón es de 900 mg (2 comprimidos de Volkired 450 mg) una vez al día, comenzando dentro de los 10 días post-trasplante hasta los 100 días post-trasplante. La profilaxis puede prolongarse hasta los 200 días post-trasplante.

La dosis recomendada en pacientes que han recibido un trasplante de órgano sólido, distinto al de riñón, es de 900 mg (2 comprimidos de Volkired 450 mg) una vez al día, comenzando dentro de los 10 días post- trasplante hasta los 100 días post-trasplante.

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

Población pediátrica

En pacientes pediátricos receptores de un trasplante de órgano sólido, edad contada desde el nacimiento, que están en riesgo de sufrir enfermedad por CMV, la dosis una vez al día recomendada de Volkired está basada en el área de superficie corporal (ASC) y el aclaramiento de creatinina (CrCl) obtenido mediante la fórmula de Schwartz (CrClS), y se calcula mediante la siguiente ecuación:

Dosis pediátrica (mg) = $7 \times \text{ASC} \times \text{CrClS}$ (ver, a continuación, la fórmula de Mosteller para el cálculo del ASC y la fórmula de Schwartz para el cálculo del CrCl).

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

$$ASC \text{ por formula de mosteller (m2)} = \frac{\sqrt{\text{altura(cm)} \times \text{peso(kg)}}}{3600}$$

$$\text{Aclaramiento creatinina por metodo de schwartz } \left(\frac{\text{mL}}{\text{min}} \right) = \frac{k \times \text{altura (cm)}}{\text{creatinina serica } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right)}$$

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. pacientes pediátricos con baja peso al nacer).

En pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal, la dosis en mg una vez al día recomendada ($7 \times ASC \times CrCLS$) 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 ($7 \times ASC \times CrCLS$) 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 Volkired 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

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

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

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

Para mujeres = 0,85 x valor de los varones

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
VOLKIRED COMPRIMIDOS 450 MG

<u>CrCl</u> <u>(ml/min)</u>	Dosis de inducción de valganciclovir	Dosis de mantenimiento/dosis de prevención de Valganciclovir
≥60	900 mg (2 comprimido) dos veces al día	900 mg (2 comprimido) una vez al día
40 - 90	450 mg (1 comprimido) dos veces al día	450 mg (1 comprimido) una vez al día
25 - 39	450 mg (1 comprimido) una vez al día	450 mg (1 comprimido) cada 2 días
10 - 24	450 mg (1 comprimido) cada 2 días	450 mg (1 comprimido) dos veces por semana
<10	<u>No recomendado</u>	<u>No recomendado</u>

Pacientes sometidos a hemodiálisis

Para pacientes en hemodiálisis (CrCl < 10 ml/min) no se puede dar una recomendación de dosis. Por consiguiente, Volkired comprimidos recubiertos con película no se debe emplear en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática

La seguridad y eficacia de Volkired comprimidos no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

La posología en pacientes pediátricos receptores de trasplantes de órgano sólido se individualizará según la función renal junto con la altura y peso del paciente.

Pacientes de edad avanzada

Se desconocen la seguridad y la eficacia del tratamiento en los pacientes de edad avanzada.

Método de administración

Volkired se administra por vía oral, y siempre que sea posible, debe tomarse con alimentos.

Para pacientes pediátricos que no puedan tragar los comprimidos recubiertos de Volkired, se puede administrar Valganciclovir polvo para suspensión oral.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

Los comprimidos no se deben romper ni triturar. Volkired se considera potencialmente teratógeno y carcinógeno para el ser humano, por lo que se recomienda precaución cuando se manipulen comprimidos rotos. Evite el contacto directo de los comprimidos rotos o triturados con la piel o las mucosas. En caso de que ocurra el contacto, lave cuidadosamente la zona con agua y jabón; lave los ojos con agua estéril, o con agua en abundancia si el agua estéril no está disponible.

Contraindicaciones

Volkired está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al valganciclovir, al ganciclovir o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula.

Debido a la semejanza en la estructura química de valganciclovir (principio activo de Volkired) y de aciclovir y valaciclovir, es posible que ocurra una reacción de hipersensibilidad cruzada entre estos medicamentos. Por lo tanto, Volkired está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a aciclovir y valaciclovir.

Volkired está contraindicado durante la lactancia.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar el tratamiento de valganciclovir, se debe advertir a los pacientes del riesgo potencial para el feto. En estudios con animales, se ha observado el poder mutágeno, teratógeno, espermatogénico, carcinógeno, y supresor de la fertilidad femenina del ganciclovir. Por eso, Volkired debe tratarse como teratógeno y carcinógeno potencial para el ser humano, con potencial para ocasionar malformaciones congénitas y cáncer. Además, es probable que Volkired inhiba la espermatogénesis de forma transitoria o permanente. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que empleen medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y se debe recomendar a los hombres que utilicen anticonceptivos de barrera durante y hasta, por lo menos, 90 días después del tratamiento, a menos que exista la seguridad de que la pareja femenina no corre el riesgo de quedarse embarazada.

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

Se han descrito casos graves de leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, mielosupresión y anemia aplásica entre pacientes tratados con valganciclovir (y con ganciclovir). No debe iniciarse este tratamiento si el recuento absoluto de neutrófilos es menor de 500 células/ μ l, el recuento de plaquetas es menor de 25.000/ μ l o el nivel de hemoglobina es menor de 8 g/dl. Cuando se prolonga la profilaxis durante más de 100 días, se debe tener en cuenta el posible riesgo de desarrollar leucopenia y neutropenia.

Volkired debe emplearse con precaución en pacientes con citopenia hematológica pre-existente, o con antecedentes de citopenia relacionada con la administración de medicamentos, y en pacientes que están recibiendo radioterapia.

Se debe vigilar con regularidad el hemograma completo y las plaquetas durante el tratamiento. En pacientes con insuficiencia renal y en pacientes pediátricos se debe garantizar un aumento de la monitorización hematológica, como mínimo cada vez que el paciente acuda a consulta en el hospital donde haya recibido el trasplante. Se recomienda considerar el empleo de factores de crecimiento hematopoyético y/o una suspensión de la medicación en pacientes que desarrollen leucopenia, neutropenia, anemia y/o trombocitopenia grave.

La biodisponibilidad del ganciclovir tras una dosis única de 900 mg de valganciclovir es del 60% aproximadamente, en comparación con aproximadamente el 6 % tras la administración de 1000 mg de ganciclovir oral (como cápsulas). Una exposición excesiva a ganciclovir puede estar asociada a reacciones adversas con riesgo para la vida. Por consiguiente, se aconseja un estricto seguimiento de las recomendaciones posológicas al inicio de la terapia, cuando se cambie del tratamiento de inducción al de mantenimiento y en pacientes que cambien de ganciclovir oral a valganciclovir, ya que no se puede reemplazar las cápsulas de ganciclovir por las de Volkired según una relación de uno a uno. Hay que

advertir a los pacientes que tomaban con anterioridad cápsulas de ganciclovir del riesgo de sobredosis si ingieren un número de comprimidos de Volkired mayor del prescrito.

El ajuste posológico para los pacientes con insuficiencia renal debe basarse en el aclaramiento de creatinina.

Volkired comprimidos recubiertos con película no debe usarse en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Se han descrito convulsiones entre pacientes tratados con imipenem-cilastatina y ganciclovir. Volkired no debe administrarse al mismo tiempo que imipenem-cilastatina, a menos que los posibles beneficios excedan los riesgos potenciales.

Los pacientes tratados con Volkired y (a) didanosina, (b) medicamentos con efecto mielosupresor conocido (ej. zidovudina) o (c) sustancias que afecten a la función renal, deben vigilarse estrechamente por si aparecen signos añadidos de toxicidad.

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

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacológicas con valganciclovir

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

Interacciones farmacológicas con ganciclovir

Imipenem-cilastatina

Se han descrito convulsiones entre enfermos tratados con ganciclovir e imipenem-cilastatina al mismo tiempo. Estos medicamentos no deben administrarse a la vez, a menos que los posibles beneficios excedan los riesgos potenciales.

Probenecid

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

Trimetoprima

No se observó ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando se administraron conjuntamente trimetoprima y ganciclovir oral. Sin embargo, existe el potencial de incremento de la toxicidad ya que los dos fármacos son mielosupresores, por lo que ambos fármacos deben usarse de forma concomitante únicamente si los posibles beneficios superan los riesgos.

Micofenolato mofetilo

Ya que el micofenolato de mofetilo (MMF) y el ganciclovir pueden causar neutropenia, y leucopenia, se deberá vigilar a los pacientes por si presentaran toxicidad acumulada.

Estavudina

Cuando se administran conjuntamente estavudina y ganciclovir por vía oral no se observaron interacciones clínicamente significativas.

Zidovudina

Cuando se administró zidovudina junto con ganciclovir por vía oral, el AUC de la zidovudina experimentó un incremento pequeño (17 %), pero estadísticamente significativo. Asimismo, se advierte una tendencia al descenso de las concentraciones de ganciclovir, cuando se administra simultáneamente zidovudina, aunque sin alcanzar significación estadística. Dado que tanto la zidovudina como el ganciclovir pueden inducir neutropenia y anemia, es posible que algunos pacientes no toleren el tratamiento concomitante con dosis completas.

Didanosina

Se ha observado que las concentraciones plasmáticas de didanosina aumentan siempre que se administra ganciclovir (ya sea por vía intravenosa como oral). Se ha observado un aumento del AUC de didanosina, cuando se administran dosis orales de ganciclovir de 3 y 6 g/día que varía entre 84 y 124 %, y cuando se aplican dosis intravenosas de 5 y 10 mg/kg/día, el incremento observado del AUC de didanosina fluctúa entre 38 y 67 %. No se ha observado ninguna modificación clínicamente significativa de las concentraciones de ganciclovir. Hay que vigilar de cerca la posible toxicidad de la didanosina para estos pacientes.

Otros antirretrovirales (incluyendo terapia para el VIH, VHB/VHC)

A concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes de ganciclovir y otros antivirales para la inhibición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o del VHB / VHC, no es probable que se produzca un efecto sinérgico o antagónico en la actividad tanto de ganciclovir como de los otros antivirales.

Las interacciones metabólicas potenciales de valganciclovir o ganciclovir son bajas debido a la falta de implicación del citocromo P450 en el metabolismo tanto del valganciclovir como del ganciclovir. Además, ganciclovir no es sustrato de la glicoproteína-P ni afecta a la enzima UDP-glucuronosiltransferasa (enzima UGT). Por consiguiente, se consideran improbables las interacciones metabólicas o de transporte de valganciclovir o ganciclovir con las siguientes clases de antirretrovirales:

- Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (NNRTIs), p.ej. rilpivirina, etravirina, efavirenz
- Inhibidores de la proteasa (PIs), p.ej., darunavir, boceprevir y telaprevir
- Inhibidores de entrada (inhibidores de la fusión y antagonistas del co-receptor CCR5), p.ej. enfuvirtida y maraviroc
- Inhibidores de transferencia de la cadena de la integrasa del VIH (INSTI), p.ej. raltegravir

Dado que ganciclovir se excreta a través del riñón vía filtración glomerular y secreción tubular activa, la coadministración de valganciclovir con medicamentos antivirales que compartan la misma ruta de secreción tubular puede cambiar las concentraciones plasmáticas de valganciclovir y/o de los medicamentos coadministrados. Algunos ejemplos incluyen nucleós(t)idos análogos de inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTIs) (incluyendo los empleados para la terapia del VHB), p.ej. lamivudina, emtricitabina, tenofovir, adefovir y entecavir. El aclaramiento renal de ganciclovir puede también ser inhibido por la nefrotoxicidad causada por medicamentos tales como el cidofovir, foscarnet, NRTIs (p.ej. tenofovir, adefovir). El uso concomitante de valganciclovir con cualquiera de estos medicamentos se debe considerar sólo si los posibles beneficios superan a los riesgos potenciales.

Otras interacciones farmacológicas potenciales La toxicidad puede verse aumentada cuando valganciclovir se administra junto con, o se da inmediatamente antes o después que otros fármacos que, inhiben la replicación de poblaciones celulares que se dividen rápidamente, tal y como ocurre en la médula ósea, testículos, capas germinales de la piel y mucosa gastrointestinal. Ejemplos de estos tipos de fármacos son dapsona, pentamidina, flucitosina, vincristina, vinblastina, adriamicina, amfotericina B, trimetropima/derivados de sulfamidas, análogos de nucleósidos hidroxiaurea e interferón pegilado / ribavirina (con o sin boceprevir o telaprevir). El uso concomitante de valganciclovir con todos estos fármacos se debe considerar sólo si los posibles beneficios superan a los riesgos potenciales.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. Se debe aconsejar a los varones que utilicen medidas anticonceptivas de barrera durante y hasta, por lo menos, 90 días después del tratamiento con Volkired, a menos que exista la seguridad de que la pareja no corre el riesgo de quedarse embarazada.

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de valganciclovir en mujeres embarazadas. Su metabolito activo, ganciclovir, pasa fácilmente a través de la placenta humana. Existe un riesgo teórico de teratogenicidad en humanos, en base a su mecanismo de acción farmacológico y la toxicidad para la reproducción observada en estudios animales con ganciclovir.

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

Lactancia

Se desconoce si el ganciclovir se excreta en la leche materna pero no se puede descartar esta posibilidad, con las reacciones adversas graves consiguientes para el lactante. Por lo tanto, debe interrumpirse la lactancia materna.

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos sobre el efecto de valganciclovir en la fertilidad. Los estudios de fertilidad con valganciclovir no se han repetido debido a la conversión rápida y extensa de valganciclovir

a ganciclovir en el organismo. En estudios con animales se ha asociado a ganciclovir con una disminución de la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. El uso de Volkired y/o de ganciclovir se ha asociado con convulsiones, sedación, mareos, ataxia y/o confusión. Si aparece cualquiera de estas reacciones, podría alterar las tareas que exigen un estado de alerta, como la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Las reacciones adversas más comunes comunicadas tras la administración de valganciclovir en adultos son neutropenia, anemia y diarrea.

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

Se observa con más frecuencia neutropenia grave ($ANC < 500$ células/ μ l) en pacientes con SIDA y con retinitis por CMV en tratamiento con valganciclovir que en pacientes con trasplante de órgano sólido recibiendo valganciclovir.

En la siguiente tabla se detalla la frecuencia de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con valganciclovir, ganciclovir oral, o ganciclovir intravenoso. Las reacciones adversas reflejadas en la tabla se comunicaron en ensayos clínicos para el tratamiento de inducción y mantenimiento de la retinitis por CMV en pacientes con SIDA, o para la profilaxis de la enfermedad por CMV en pacientes con trasplante de corazón, riñón o hígado. El término (grave) que aparece en paréntesis en la tabla indica que la reacción adversa se ha comunicado en pacientes tanto de intensidad leve/moderada e intensidad grave/que supone una amenaza para la vida en esa frecuencia específica.

El perfil general de seguridad de Volkired no cambió al ampliar la profilaxis hasta 200 días en pacientes adultos receptores de un trasplante renal con riesgo elevado de padecer una enfermedad por CMV (D+/R-). La incidencia notificada de leucopenia fue ligeramente mayor en el grupo de tratamiento durante 200 días, mientras que la incidencia de neutropenia, anemia y trombocitopenia fue similar en ambos grupos.

Lista tabulada de las reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
VOLKIRED COMPRIMIDOS 450 MG

Órgano - Sistema	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
Infecciones e infestaciones		Candidiasis oral, sepsis (bacteriemia, viremia), celulitis, infección del tracto urinario		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (grave), anemia	Anemia grave, trombocitopenia (grave), leucopenia (grave), pancitopenia (grave).	Mielosupresión.	Anemia aplásica
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica	
Trastornos del metabolismo y nutrición		Disminución del apetito, anorexia.		
Trastornos psiquiátricos		Depresión, ansiedad, confusión, pensamientos perturbados.	Agitación, alteración psicótica, alucinaciones	
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza, insomnio, disgeusia (trastorno del gusto), hipoestesia, parestesia, neuropatía periférica, mareos, convulsión.		

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
VOLKIRED COMPRIMIDOS 450 MG

Trastornos oculares		Edema macular, desprendimiento de la retina, moscas flotantes, dolor ocular.	Deterioro visual, conjuntivitis.	
Trastornos del oído y del laberinto		Dolor de oídos	Sordera	
Trastornos cardíacos			Arritmia	
Trastornos vasculares			Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Tos		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Nauseas, vómitos, dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, disfagia.	Distensión abdominal, ulceración de la boca, pancreatitis.	
Trastornos hepatobiliares		Función hepática anormal (grave), aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento del aspartato aminotransferasa .	Aumento de la alanina aminotransferasa	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis, sudores nocturnos, prurito	Alopecia, urticaria, sequedad de piel	

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
VOLKIRED COMPRIMIDOS 450 MG

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda, mialgia, artralgia, espasmos musculares		
Trastornos renales y urinarios		Disminución del aclaramiento de creatinina renal, disfunción renal	Hematuria, insuficiencia renal	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			infertilidad masculina	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, febrícula, escalofríos, dolor, dolor torácico, malestar, astenia.		
Exploraciones complementarias		Pérdida de peso, aumento de creatinina en sangre.		

Se pueden asociar la trombocitopenia grave con amenaza de la vida por una hemorragia. El desprendimiento de retina sólo se ha notificado en pacientes con SIDA tratados con valganciclovir para la retinitis por CMV.

Población pediátrica

Valganciclovir se ha estudiado en 179 pacientes pediátricos (de 3 semanas a 16 años de edad) receptores de un trasplante de órgano sólido con riesgo de desarrollar enfermedad por CMV y en 133 neonatos (de 2 a 31 días de edad) con enfermedad congénita por CMV sintomática; la duración de la exposición al ganciclovir fue de 2 a 200 días.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en los tratamientos en ensayos clínicos pediátricos fueron diarrea, náuseas, neutropenia, leucopenia y anemia.

En pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido, el perfil de seguridad general fue similar en los pacientes pediátricos y en los adultos. Sin embargo, la incidencia de ciertos acontecimientos adversos, como infección de las vías respiratorias altas, pirexia, dolor abdominal y disuria, que pueden ser característicos de la población pediátrica, fue mayor en los pacientes pediátricos que en los adultos. También se notificó neutropenia con una incidencia ligeramente mayor en los dos estudios con pacientes pediátricos que recibieron un trasplante de órgano sólido cuando se comparó con adultos, si bien no existió ninguna correlación entre la neutropenia y acontecimientos adversos infecciosos en la población pediátrica.

En pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal, la prolongación de la exposición al valganciclovir hasta 200 días no se asoció a un aumento general de la incidencia de acontecimientos adversos. La incidencia de neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos < 500/ μ l) fue mayor en los pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal tratados hasta el día 200 comparado con los pacientes pediátricos tratados hasta el día 100 y si se compara con pacientes adultos receptores de un trasplante renal tratados hasta el día 100 o el día 200

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Sobredosis

Experiencia con sobredosis de valganciclovir

Un adulto que recibió durante varios días dosis 10 veces mayores de las recomendadas para su grado de insuficiencia renal (disminución del aclaramiento de creatinina) sufrió una mielosupresión mortal (aplasia medular).

Cabe esperar que la sobredosis de valganciclovir pueda aumentar también la toxicidad renal de este compuesto.

La hemodiálisis y la hidratación pueden resultar beneficiosos para reducir los niveles plasmáticos de los pacientes que reciben sobredosis de valganciclovir.

Experiencia con sobredosis de ganciclovir por vía intravenosa

Se han recibido notificaciones de sobredosis de ganciclovir por vía intravenosa sucedidas en ensayos clínicos y durante la comercialización de este medicamento. En algunos de estos casos no se observó ningún tipo de acontecimiento adverso. La mayoría de los enfermos presentaron uno o más de los siguientes acontecimientos adversos:

- Toxicidad hematológica: pancitopenia, mielosupresión, aplasia medular, leucopenia, neutropenia, granulocitopenia
- Toxicidad hepática: hepatitis, trastornos de la función hepática
- Toxicidad renal: empeoramiento de la hematuria de un paciente con alteraciones previas de la función renal, insuficiencia renal aguda, elevación de la creatinina.
- Toxicidad gastrointestinal: dolor abdominal, diarrea, vómitos
- Neurotoxicidad: temblor generalizado, convulsiones

INFORMACIÓN FARMACOLOGICA

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Valganciclovir es un éster L-valílico (profármaco) del ganciclovir. Tras su administración oral, valganciclovir se metaboliza de manera rápida y extensa a ganciclovir por las esterasas intestinales y hepáticas. Ganciclovir es un análogo sintético de la 2'-desoxiguanosina e inhibe la replicación de los virus herpéticos in vitro e in vivo. Los virus humanos sensibles a este medicamento son el citomegalovirus humano (CMV humano), los virus del herpes simple 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2), el virus del herpes humano 6, 7 y 8 (HHV-6, HHV-7, HHV8), el virus de Epstein-Barr (EBV), el virus de la varicela zoster (VZV) y el virus de la hepatitis B (VHB).

En las células infectadas por CMV, ganciclovir se fosforila inicialmente a monofosfato de ganciclovir por la proteinquinasa vírica pUL97. La fosforilación posterior tiene lugar por quinazas celulares que producen trifosfato de ganciclovir, el cual se metaboliza lentamente dentro de la célula. Se ha demostrado que el metabolismo del trifosfato ocurre en células infectadas por HSV y por CMV humano, con semividas de 18 y 6-24 horas respectivamente, después de eliminar el ganciclovir extracelular. Como la fosforilación depende, fundamentalmente, de la quinasa vírica, el ganciclovir se fosforila preferentemente dentro de las células infectadas por el virus.

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

Actividad antiviral

La actividad in vitro antivírica, medida como CI50 del ganciclovir frente al CMV oscila en el intervalo de 0,08 μ M (0,02 μ g/ml) a 14 μ M (3,5 μ g/ml).

El efecto clínico antiviral de valganciclovir se ha demostrado en el tratamiento de los pacientes de SIDA con retinitis por CMV recién diagnosticada. La eliminación de CMV disminuyó en orina desde el 46% (32/69) de los pacientes al comienzo del estudio hasta el 7% (4/55) de los pacientes después de cuatro semanas de tratamiento con valganciclovir.

Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

Valganciclovir es un profármaco del ganciclovir. Se absorbe perfectamente en el tubo digestivo y se

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
VOLKIRED COMPRIMIDOS 450 MG

metaboliza de forma rápida y extensa en la pared intestinal y en el hígado a ganciclovir. La exposición sistémica a valganciclovir es transitoria y baja. La biodisponibilidad de la administración oral del ganciclovir, a partir del valganciclovir, es aproximadamente del 60 % en todas las poblaciones de pacientes estudiadas y el resultado de la exposición a ganciclovir es similar a la obtenida tras su administración intravenosa (véase la tabla a continuación). Por comparación, la biodisponibilidad de ganciclovir después de la administración de 1000mg de ganciclovir oral (en cápsulas) es 6-8 %.

Valganciclovir en pacientes con seropositividad para VIH y CMV

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

Parámetros	Valganciclovir (900 mg, una vez al día) n = 25		
	Ganciclovir (1000 mg tid.) n = 82	Ganciclovir	Valganciclovir
AUC _(0-24 h) (µg.h/ml)	28.6 ± 9,0	32.8 ± 10.1	0.37 ± 0.22
Cmax (µg/ml)	10.4 ± 4.9	6.7 ± 2.1	0.18 ± 0.06

La eficacia de ganciclovir en el aumento del tiempo de progresión de la retinitis por CMV ha demostrado correlación con la exposición sistémica (AUC).

Valganciclovir en pacientes con trasplante de órganos sólidos

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

Parámetros	Ganciclovir (1000 mg tid.) n = 82	Valganciclovir (900 mg, una vez al día) n = 161
		Ganciclovir
AUC _(0-24 h) (µg.h/ml)	28.0 ± 10.9	46.3 ± 15.2
Cmax (µg/ml)	1.4 ± 0.5	5.3 ± 1.5

Efecto de la comida:

La relación de proporcionalidad entre el AUC de ganciclovir y la dosis de valganciclovir, tras la administración de éste último en un rango de dosis de 450 a 2.625 mg., sólo se ha demostrado después de la ingesta. Cuando se administró valganciclovir con alimentos a la dosis recomendada de 900 mg, se

observaron valores mayores que en ayunas, tanto el AUC medio (aprox. 30 %) como los valores C_{max} medios (aprox. 14 %) de ganciclovir. También, la variación entre individuos en la exposición a ganciclovir desciende cuando se toma Volkired con alimentos. En los estudios clínicos valganciclovir se ha administrado solo con comida. Así pues, se recomienda administrar Volkired con las comidas

Distribución

Como el valganciclovir se convierte rápidamente en ganciclovir, no se ha determinado la unión de valganciclovir a las proteínas. La unión a proteínas plasmáticas de ganciclovir en concentraciones de 0.5 a 51 microgramos/ml fue de un 1-2%. El volumen de distribución del ganciclovir en el estado estacionario alcanza $0,680 \pm 0,161$ l/kg (n=114) después de su administración intravenosa.

Metabolismo o Biotransformación

El valganciclovir se metaboliza de manera rápida y extensa a ganciclovir; no se conoce ningún otro metabolito. No existe ningún metabolito del ganciclovir radiactivo administrado por vía oral (en dosis única de 1.000 mg) que justifique más del 1-2% de la radiactividad recuperada en las heces o en la orina.

Eliminación

Después de administrar valganciclovir, la vía principal de eliminación del valganciclovir consiste en la excreción renal de ganciclovir a través de filtración glomerular y secreción tubular activa. El aclaramiento renal representa el $81,5\% \pm 22\%$ (n=70) del aclaramiento sistémico del ganciclovir. Las estimaciones Bayesianas post-hoc para poblaciones, en pacientes con una CrCl > 60 ml/min, la media del aclaramiento de ganciclovir es $14,05 \pm 4,13$ l/h. En pacientes con insuficiencia renal, la media del aclaramiento de ganciclovir es $8,46 \pm 1,67$ l/h (CrCl 40-60 ml/min) y $7,00 \pm 1,08$ l/h (CrCl 25-40 ml/min)

La semivida de ganciclovir a partir de valganciclovir es $4,1 \pm 0,9$ horas en pacientes seropositivos VIH y CMV.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

Pacientes con insuficiencia renal

La disminución de la función renal reduce el aclaramiento de ganciclovir a partir de valganciclovir con el correspondiente aumento de la semivida terminal. Así pues, es necesario ajustar la dosis de los enfermos con insuficiencia renal.

Pacientes sometidos a hemodiálisis

Para pacientes que reciben hemodiálisis la recomendación de dosis de 450 mg no debe ser administrada. Esto se debe a que una dosis individual de valganciclovir requerida para estos pacientes es menor que la concentración de los comprimidos de 450 mg. Por lo tanto, los comprimidos de valganciclovir no deben usarse en estos pacientes.

Pacientes con alteraciones de la función hepática

La seguridad y la eficacia de valganciclovir no se han estudiado en pacientes con alteración hepática. La alteración

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
VOLKIRED COMPRIMIDOS 450 MG

hepática no debería afectar a la farmacocinética de ganciclovir ya que éste se excreta por vía renal, por consiguiente, no se establecen recomendaciones posológicas específicas.

Pacientes con fibrosis quística

En un estudio farmacocinético de fase I en receptores de trasplante de pulmón con o sin fibrosis quística (FQ), 31 pacientes (16 FQ/15 no-FQ) recibieron profilaxis post-trasplante con 900mg/día de Valganciclovir. El estudio indicó que, estadísticamente, la fibrosis quística no tenía una influencia significativa sobre la media total de exposición sistémica a ganciclovir en receptores de trasplante de pulmón. La exposición al ganciclovir en receptores de trasplante de pulmón fue comparable a la demostrada como eficaz para la prevención de citomegalovirus en otros receptores de trasplante de órgano sólido.


QF. Alex Matus Mandiola

Elaborado por: QF Alex Matus Mandiola
Asesor Técnico
Dr Reddy's Laboratories Chile SpA