



10 mm



VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR®
VALGANCICLOVIR 450 mg

Venta bajo receta profesional
Laboratorio uruguayo

Comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:
Valganciclovir 450 mg.
Excipientes.....C.S.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR® está indicado para el tratamiento de inducción y mantenimiento de la retinitis por citomegalovirus (CMV) en pacientes adultos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).
VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR® está indicado para el tratamiento de la enfermedad por CMV en adultos y niños (desde el nacimiento hasta los 18 años) seronegativos al CMV que han recibido un trasplante de órgano sólido de un donante seropositivo al CMV.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

POSOLOGÍA

Advertencia – se deben seguir estrictamente las recomendaciones sobre la posología para evitar sobremedicación. Después de su administración oral, el valganciclovir se metaboliza de forma rápida y extensa a ganciclovir. 900 mg de valganciclovir por vía oral, dos veces al día, es equivalente terapéuticamente a 5 mg/kg de ganciclovir administrado por vía intravenosa dos veces al día. La exposición sistémica a ganciclovir después de la administración oral de 900 mg de valganciclovir solución oral es equivalente a la de 900 mg de valganciclovir comprimidos.

Tratamiento de la retinitis por citomegalovirus (CMV)

Pacientes adultos

Tratamiento de inducción de la retinitis por CMV.
La dosis recomendada para los pacientes con retinitis activa por CMV es de 900 mg de valganciclovir dos veces al día durante 21 días. 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 una vez al día, en equivalente terapéuticamente a 5 mg/kg de valganciclovir por vía oral, dos veces al día, es equivalente terapéuticamente a 5 mg/kg de ganciclovir administrado por vía intravenosa dos veces al día. La exposición sistémica a ganciclovir después de la administración oral de 900 mg de valganciclovir solución oral es equivalente a la de 900 mg de valganciclovir comprimidos.

Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de valganciclovir en el tratamiento de la retinitis por CMV no ha sido establecida en ensayos clínicos adecuados y bien controlados en pacientes pediátricos.

Pacientes adultos

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

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

Población pediátrica

En pacientes pediátricos receptores de un trasplante de órgano sólido, edad contacta desde el nacimiento, que están en riesgo de sufrir enfermedad por CMV, la dosis una vez al día recomendada de **VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR®** está basada en el área de superficie corporal (ASC) y el aclaramiento de creatinina (ClCr) obtenido mediante la fórmula de Schwartz (ClCr-S) y se calcula mediante la siguiente ecuación:

Dosis pediátrica (mg) = 7 x ASC x ClCr(S) (ver, a continuación, la fórmula de Mosteller para el cálculo del ASC y la fórmula de Schwartz para el cálculo del ClCr).

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

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

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

donde k = 0,45* para pacientes de edad < 2 años, 0,55 para niños de 2 a < 13 años y niñas de 2 a 16 años y 0,7 para niños de 13 a 16 años. Para los pacientes mayores de 16 años, consulte la pauta posológica de los adultos. Los valores de k que se presentan se basan en el método de Mosteller de ajuste 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 (por ej. en pacientes pediátricos con bajo peso al nacer).

En pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal, la dosis en mg una vez al día recomendada (7 x ASC x 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 x ASC x ClCrS) comenzará a administrarse en los 10 días post-trasplante y se mantendrá hasta 100 días post-trasplante.

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

Instrucciones posológicas especiales

Población pediátrica: La posología en pacientes pediátricos receptores de trasplantes de órgano sólido se individualizará según la función renal junto con el área de superficie corporal.

Pacientes de edad avanzada: Se desconoce la seguridad y la eficacia del tratamiento en los pacientes de edad avanzada. No se han llevado a cabo estudios en adultos mayores de 65 años de edad. Ya que el aclaramiento renal disminuye con la edad, **VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR®** debe ser administrado a pacientes de edad avanzada teniendo especial consideración a su estado renal (ver tabla a continuación abajo).

Pacientes con insuficiencia renal: Los niveles séricos de creatinina o el aclaramiento estimado 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.

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

Para los varones = (140 - edad [años]) x (peso corporal [kg]) / (72) x (0,011 x creatinina sérica [micromoles/l])

Para las mujeres = 0,85 x valor de los varones

ClCr (ml/min)	Dosis de inducción de valganciclovir	Dosis de mantenimiento / Dosis de profilaxis de valganciclovir
> 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 recomendado	No recomendado

Pacientes sometidos a hemodiálisis:

Para pacientes en hemodiálisis (ClCr <10 ml/min) no se puede dar una recomendación de dosis. Por consiguiente, **VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR®** no se debe emplear en estos pacientes

Pacientes con insuficiencia hepática:

La seguridad y eficacia de **VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR®** no ha sido establecida en pacientes con insuficiencia hepática.

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

Si se produce un deterioro significativo del recuento de células sanguíneas durante el tratamiento con **VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR®** se deberá considerar el empleo de factores de crecimiento hematopoyético y/o una suspensión de la medicación.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR® se administra por vía oral, y siempre que sea posible, debe tomarse con alimentos. Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

Los comprimidos no se deben romper ni triturar. **VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR®** se considera potencialmente teratogénico y carcinógeno para el ser humano, por lo que se recomienda precaución cuando se manipulan 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

VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a valganciclovir o a alguno de los excipientes.

VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR® está contraindicado durante la lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Hipersensibilidad cruzada

Debido a la semejanza en la estructura química de ganciclovir y de aciclovir y penciclovir, es posible que ocurra una reacción de hipersensibilidad cruzada entre estos medicamentos. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se prescribe **VALGAN®** a pacientes con hipersensibilidad conocida al aciclovir o penciclovir (o a sus profarmacos valaciclovir o famciclovir respectivamente).

Mutagenicidad, teratogenicidad, carcinogenicidad, fertilidad y contracepción

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 de **VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR®** como teratogénico, carcinógeno y supresor de la fertilidad del ganciclovir. Por eso, **VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR®** debe tratarse como teratogénico y carcinógeno potencial para el ser humano, con potencial para ocasionar malformaciones congénitas y cáncer. Basado en estudios clínicos y clínicos, además de **VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR®** inhiba la espermatogénesis de forma transitoria o permanente. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que empleen métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta, por lo menos, 30 días después del tratamiento. 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 carcinogenicidad a largo plazo.

- ✓ zidovudina, didanosina, lamivudina, estavudina, tenofovir, abacavir, emtricitabina o medicamentos similares para el tratamiento del SIDA.
- ✓ Adefovir o cualquier otro medicamento para el tratamiento de la Hepatitis B.
- ✓ Probenecid (medicamento para el tratamiento de la gota). Tomar probenecid y **VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR®** a la vez puede incrementar la cantidad de ganciclovir en sangre.
- ✓ medicamento de metilato, ciclosporina o tacrolimus (se utiliza después de los trasplantes).
- ✓ vincristina, vinblastina, doxorubicina, hidroxurea o medicamentos similares para el tratamiento del cáncer.
- ✓ trimetoprima, combinaciones de trimetoprima/sulfato y dapsona (antibióticos).
- ✓ pentamidina (medicamento para el tratamiento de parásitos o infecciones del pulmón).
- ✓ flucitosina o amfotericina B (agentes antifúngicos)

Toma de VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR® con los alimentos y bebidas

VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR® se debería tomar con comida. Si por cualquier razón, usted no puede comer, deberá continuar tomando su dosis habitual de **VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR®**.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No debe tomar **VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR®** si está embarazada, a menos que su médico se lo recomiende. Si está embarazada o tiene pensado quedarse embarazada se lo debe comunicar a su médico. Si toma **VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR®** cuando está embarazada puede causar daños al feto. No debe tomar **VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR®** durante el periodo de lactancia. Antes de iniciar el tratamiento debe dejar de dar el pecho a su bebé.

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos mientras toman **VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR®** y hasta por lo menos 30 días después de que el tratamiento haya finalizado. Los hombres, cuyas parejas puedan estar embarazadas o puedan quedarse embarazadas, deben usar preservativo mientras están tomando **VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR®**; deben continuar con su uso durante 90 días después de haber finalizado el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni utilice maquinaria si se encuentra mareado, cansado, agitado o confuso al tomar este medicamento. Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

3. Cómo tomar VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR®

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de dudas, consulte de nuevo a su médico. Los comprimidos de **VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR®** se deben manipular con cuidado. No pueden romperse ni triturarse. Debe tragárselos enteros y con alimentos siempre que sea posible. Si por casualidad toca un comprimido roto, lávese cuidadosamente las manos con agua y jabón, y si el polvo de los comprimidos ha entrado en contacto con sus ojos, lávelos con agua estéril, o abundante agua si no tiene agua estéril disponible.

Para evitar una sobredosis, debe ajustarse al número de comprimidos que le haya prescrito su médico.

Los comprimidos de **VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR®**, siempre que sea posible se debe tomar con alimentos.

Adultos:

Prevención de la infección por CMV en pacientes trasplantados
Usted debe comenzar tomando este medicamento dentro de los 10 días del trasplante. La dosis habitual es dos comprimidos UNA VEZ al día. Debe continuar con esta dosis hasta los 100 días después del trasplante. Si ha recibido un trasplante de riñón, su médico le puede aconsejar tomar los comprimidos durante 200 días.

Tratamiento de la retinitis por citomegalovirus (CMV) en pacientes con SIDA, (también llamado tratamiento de inducción)

La dosis habitual de **VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR®** es dos comprimidos tomados DOS VECES al día durante 21 días (tres semanas). No continúe con esta dosis más de 21 días a menos que se lo indique su médico, ya que esta dosis puede aumentar el riesgo de los posibles efectos adversos.

Tratamiento a largo plazo, para prevenir la reparación de la inflamación activa en pacientes de SIDA con retinitis por CMV (también llamado tratamiento de mantenimiento)

La dosis habitual es dos comprimidos tomados UNA VEZ al día. Debe intentar tomar los comprimidos a la misma hora todos los días. Su médico le avisará cuánto tiempo debe continuar tomando **VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR®**. Si su retinitis empeora mientras está tomando esta dosis, su médico le indicará si debe repetir el tratamiento de inducción (como arriba) o puede decidir darle un medicamento diferente para tratar la infección por CMV.

Pacientes de edad avanzada

No se ha estudiado **VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR®** en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con problemas del riñón

Si sus riñones no funcionan correctamente, su médico le indicará que tome menos comprimidos cada día o solo tomar los comprimidos ciertos días de la semana. Es muy importante que usted sólo tome el número de comprimidos prescrito por su médico.

Pacientes con problemas de hígado

No se ha estudiado **VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR®** en pacientes con problemas de hígado.

Uso en niños y adolescentes:

Prevención de la enfermedad por CMV en pacientes trasplantados
Usted debe comenzar tomando este medicamento dentro de los 10 días tras haber recibido el trasplante. La dosis que se tomará dependerá del tamaño del niño y debe tomarse UNA VEZ al día. Su médico decidirá cuál es la dosis más apropiada en función de la altura de su niño, de su peso y de su función renal. Debe continuar con esa dosis hasta 100 días. Si su niño ha recibido un trasplante de riñón, su médico le puede recomendar que tome la dosis prescrita hasta 200 días.

Si toma más VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR® del que debe

Contacte inmediatamente con su médico u hospital si usted ha tomado o cree que ha tomado más comprimidos de **VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR®** de los que debiera. Tomar más comprimidos puede causar serios efectos adversos, particularmente afectando a la sangre o a los riñones. Usted necesita un tratamiento hospitalario. *Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con el Centro de Toxicología (CIAT), Tel. 1722.*

Si olvidó tomar VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR®

Si sus riñones no funcionan correctamente, tome la dosis olvidada tan pronto como lo recuerde y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR®

No debe interrumpir el tratamiento a menos que su médico se lo indique. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Reacciones alérgicas

En hasta 1 de cada 1.000 personas, puede ocurrir una reacción alérgica repentina y grave a valganciclovir (choque anafiláctico). DEJE de tomar **VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR®** y vaya al servicio de urgencias del hospital más cercano cuando experimente cualquiera de los siguientes efectos:

- ✓ Erupción cutánea elevada con picor (roncha o habón)
- ✓ Hinchazón repentina de garganta, cara, labios y boca que puede ocasionar dificultad al tragar o al respirar.
- ✓ Inflamación repentina de manos, pies o tobillos.

Efectos adversos graves

Avise a su médico inmediatamente si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves. Su médico podría pedirle que deje de tomar **VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR®** y usted podría necesitar tratamiento médico urgente:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- ✓ disminución del número de células blancas en sangre, con signos de infección como dolor de garganta, úlceras en la boca o fiebre
- ✓ disminución del número de células rojas en sangre, con signos que incluyen sensación de falta de aliento o cansancio, palpitaciones o palidez

Efectos adversos frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- ✓ infección de la sangre (sepsis), con signos que incluyen fiebre, escalofríos, palpitaciones, confusión y dificultad para hablar
- ✓ disminución del número de plaquetas, con signos que incluyen sangrado o cardenales más frecuentes de lo normal, sangre en orina o en heces o sangrado de las encías, pudiendo llegar a ser el sangrado intenso
- ✓ disminución intensa del número de células de la sangre
- ✓ pancreatitis con signos como fuerte dolor de estómago que se extiende hasta la espalda
- ✓ ataques

Efectos adversos poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- ✓ incapacidad de la médula ósea para producir células sanguíneas
- ✓ alucinaciones (ver u oír cosas que no son reales)
- ✓ pensamiento o sentimientos perturbados, pérdida de contacto con la realidad
- ✓ fallo de la función renal

Los efectos adversos notificados con valganciclovir o ganciclovir son los siguientes:

Otros efectos adversos
Avise a su médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

Efectos adversos muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- ✓ candidiasis y candidiasis oral
- ✓ infección del tracto respiratorio superior (ej. sinusitis, tonsillitis)
- ✓ pérdida de apetito
- ✓ dolor de cabeza
- ✓ tos
- ✓ sensación de falta de aliento
- ✓ diarrea
- ✓ sentimiento de enfermedad o enfermedad
- ✓ dolor abdominal
- ✓ eczema
- ✓ cansancio

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- ✓ gripe
- ✓ infección urinaria, con signos que incluyen fiebre, micción más frecuente, dolor al orinar
- ✓ infección de la piel y de los tejidos subcutáneos

Con una dosis de 16 mg/kg dos veces al día de valganciclovir polvo para solución oral se alcanzó una exposición de ganciclovir comparable a la de ganciclovir intravenoso 6 mg/kg dos veces al día en neonatos, y también se alcanzó una exposición de ganciclovir similar a la dosis intravenosa de 5 mg/kg eficaz en un adulto. En el segundo estudio, 109 neonatos de 2 a 30 días de edad recibieron 16 mg/kg de valganciclovir polvo para solución oral dos veces al día durante 6 semanas y, posteriormente, 96 de los 109 reclutados fueron asignados aleatoriamente a seguir recibiendo valganciclovir durante 6 meses o bien el placebo. Sin embargo, la media del AUC (0-12h) fue menor en comparación con la media del estudio de 6 meses. La tabla siguiente muestra los valores medios de AUC, C_{max} y t_{1/2} incluyendo las desviaciones estándar comparadas con los datos en adultos.

Parámetro farmacocinético	Adultos		Población pediátrica (neonatos y lactantes)	
	5 mg/kg GAN Dosis única (n = 8)	6 mg/kg GAN Dos veces al día (n = 19)	16 mg/kg VAL Dos veces al día (n = 19)	16 mg/kg VAL Dos veces al día (n = 100)
AUC (0→) (µg·h/ml)	25.4 ± 4.32	-	-	-
AUC (0-12 h) (µg·h/ml)	-	38.2 ± 42.7	30.1 ± 15.1	20.85 ± 5.40
C _{max} (µg/ml)	9.03 ± 1.26	12.9 ± 21.5	5.44 ± 4.04	-
t _{1/2} (h)	3.32 ± 0.47	2.52 ± 0.55	2.98 ± 1.26	2.98 ± 1.12

GAN = Ganciclovir, i.v. VAL = Valganciclovir, oral

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

Personas de edad avanzada

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos con valganciclovir o ganciclovir en adultos mayores de 65 años de edad.

Pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética de ganciclovir a partir de una dosis oral única de 900 mg de valganciclovir fue evaluada en 24 individuos con insuficiencia renal controlada.

Los parámetros farmacocinéticos de ganciclovir a partir de una dosis oral única de 900 mg de valganciclovir comprimidos en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal fueron:

Aclaramiento estimado de creatinina (ml/min)	N	Aclaramiento aparente (ml/min) Media ± DS	AUCt (µg·h/ml) Media ± DS	Vida Media (horas) Media ± DS
51-70	6	249 ± 99	49.5 ± 22.4	4,85 ± 1,4
21-50	6	136 ± 64	91,9 ± 43,9	10,2 ± 4,2
11-20	6	45 ± 11	223 ± 46	21,8 ± 5,4
≤ 10	6	12,8 ± 8	366 ± 66	67,5 ± 34

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

No se puede dar la dosis recomendada de valganciclovir 450 mg comprimidos recubiertos en pacientes que estén sometidos a hemodiálisis. Esto se debe a que la dosis individual de valganciclovir necesaria para estos pacientes es menor que la contenida en los comprimidos de 450 mg. Por lo tanto, no se debe usar **VALGANCICLOVIR 450 MG GADOR®** en estos pacientes.

Pacientes con trasplante estable de hígado

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

P

Mielosupresión

Se han descrito casos graves de leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, fallo de la médula ósea y anemia aplásica entre pacientes tratados con valganciclovir (v) con ganciclovir (v) y no debiéndose este tratamiento si el recuento absoluto de neutrófilos es menor de 500 células/μl, el recuento de plaquetas es menor de 25.000/μl 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.

VALGANICICLOVIR 450 MG GADOR[®] debe emplearse con precaución en pacientes con citopenia hematológica pre-existente, o con antecedenentes 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 como factores de empeoramiento hematológico y/o una suspensión de la medicación en pacientes que desarrollen leucopenia, neutropenia, anemia y/o trombocitopenia grave.

Diferencias en biodisponibilidad con ganciclovir oral

La biodisponibilidad del ganciclovir tras una dosis única de 900 mg de valganciclovir es del 60% aproximadamente. 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 **VALGANICICLOVIR 450 MG GADOR[®]** según una relación de uno a uno. Hay que advertir a los pacientes que toman con anterioridad cápsulas de ganciclovir del riesgo de sobradosos si ingieren un número de comprimidos de **VALGANICICLOVIR 450 MG GADOR[®]** mayor del prescrito.

Insuficiencia renal

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

VALGANICICLOVIR 450 MG GADOR[®] no debe usarse en pacientes sometidos a hemodiálisis.

USO CON OTROS MEDICAMENTOS

Se han descrito convulsiones entre pacientes tratados con imipenem-clastatina y ganciclovir. **VALGANICICLOVIR 450 MG GADOR[®]** no debe administrarse al mismo tiempo que imipenem-clastatina, a menos que los posibles beneficios superen los riesgos potenciales. Los pacientes tratados con valganciclovir 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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacológicas con valganciclovir No se han realizado estudios *in vivo* de interacción farmacológica con valganciclovir. 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

Interacciones farmacocinéticas

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. Por lo tanto, hay que vigilar con cuidado la posible toxicidad de ganciclovir entre los pacientes que tomen probenecid y valganciclovir.

Didanosina

Se ha observado que las concentraciones plasmáticas de didanosina aumentan siempre que se administra ganciclovir IV. A dosis intravenosas de 5 y 10 mg/kg/día, se ha observado un incremento del AUC de didanosina que varía entre 5% y 67% lo que confirma una interacción farmacocinética cuando se administran de forma concomitante ambos fármacos. No se ha observado ninguna modificación significativa de las concentraciones de ganciclovir. Hay que vigilar cuidadosamente la posible toxicidad de la didanosina para estos pacientes. E1, Pancreatitis.

Otros antineoplásicos

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

Interacciones farmacodinámicas

Imipenem-clastatina

Se han descrito convulsiones en pacientes tratados con ganciclovir e imipenem-clastatina al mismo tiempo y no se puede descartar una interacción farmacodinámica entre estos dos fármacos. Estos medicamentos no deben administrarse a la vez, a menos que los posibles beneficios excedan los riesgos potenciales.

Zidovudina

Tanto la zidovudina como el ganciclovir pueden inducir neutropenia y anemia. Puede darse una interacción farmacodinámica por la administración concomitante de ambos fármacos. Algunos pacientes no toleran el tratamiento conjunto a dosis completas.

Otras potenciales interacciones farmacológicas

La toxicidad puede verse aumentada cuando se administra conjuntamente ganciclovir/valganciclovir con otros fármacos inmunosupresores o estar asociados a insuficiencia renal. Esto incluye nucleosídeos (ej. zidovudina, didanosina, estavudina) y análogos de nucleótidos (ej. tenofovir, adefovir), inmunosupresores (ej. ciclosporina, tacrolimus, micofenolato de mofetilo), agentes antineoplásicos (ej. doxorubicina, vinblastina, vincristina, hidroxurea) y agentes antileucémicos (trimetoprim/sulfonamidas, dapsone, anfotericina B, flucitossina, pentamida). 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

Como consecuencia de la potencial toxicidad y teratogenicidad sobre la reproducción, se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil el uso de medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta por lo menos 30 días del tratamiento. Se debe aconsejar a los varones que utilicen medidas anticonceptivas de barrera durante y hasta, por lo menos, 30 días después del tratamiento con valganciclovir, a menos que exista la seguridad de que la pareja no corre el riesgo de quedarse embarazada.

Embarazo

No se ha establecido la seguridad del uso de **VALGANICICLOVIR 450 MG GADOR[®]** en mujeres embarazadas. Su metabolismo 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 a la toxicidad para la reproducción observada en estudios animales con ganciclovir.

VALGANICICLOVIR 450 MG GADOR[®] no debe emplearse en el embarazo, a menos que los beneficios para la madre superen el riesgo potencial de daño teratogénico para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el ganciclovir se excreta en la leche materna humana pero no se puede descartar esta posibilidad, con las consiguientes reacciones adversas graves para el lactante. Los datos en animales indican que ganciclovir se excreta en la leche de ratas lactantes. Por lo tanto, debe interrumpirse la lactancia materna durante el tratamiento con valganciclovir.

Fertilidad

Un pequeño estudio clínico en pacientes con trasplante renal que recibieron valganciclovir para la profilaxis del CMV durante hasta 200 días demostró un impacto de valganciclovir en la espermatogénesis, con una disminución de la densidad y la motilidad de los espermatozoides que fueron medidas después de finalizar el tratamiento. Este efecto parece ser reversible en aproximadamente seis meses después de la interrupción de valganciclovir, ya que la densidad media de los espermatozoides y la motilidad se recuperaron a niveles comparables a los observados en los controles no tratados. En estudios con animales, ganciclovir alteró la fertilidad en ratones machos y hembras y ha demostrado inhibir la espermatogénesis e inducir atrofia testicular en ratones, ratas y perros a dosis consideradas clínicamente relevantes.

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

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR MÁQUINAS

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

El uso de valganciclovir y/o de ganciclovir se ha asociado con reacciones adversas como convulsiones, mareos y confusión. Si aparecen cualquiera de estas reacciones, podrían 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 pueden esperarse que ocurran con valganciclovir. Todas las reacciones adversas al medicamento observadas en los estudios clínicos de valganciclovir se habían observado antes con ganciclovir. Por tanto, las reacciones adversas al medicamento notificadas con ganciclovir IV u oral (formulación ya no disponible) o con valganciclovir están incluidas en la tabla de reacciones adversas al medicamento que se muestra a continuación.

Las reacciones adversas más graves y frecuentes en pacientes tratados con valganciclovir/ganciclovir son reacciones hematológicas e incluyen neutropenia, anemia y trombocitopenia.

Las frecuencias recogidas en la tabla de reacciones se obtienen de un grupo de pacientes (n=1704) que están recibiendo tratamiento de mantenimiento con ganciclovir o valganciclovir. Se ha hecho una excepción para las reacciones anafilácticas, agranulocitosis y granulocitopenia, en las que la frecuencia se obtiene de la experiencia durante la comercialización. Las reacciones adversas se nombran según la clasificación por grupos y sistemas MedDRA. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). El perfil general de seguridad de ganciclovir/valganciclovir es coherente en poblaciones con VIH y trasplantados salvo por el desprendimiento de retina, notificado únicamente en pacientes con retinitis por CMV. Sin embargo, existen algunas diferencias en la frecuencia de determinadas reacciones. Valganciclovir se asocia a un mayor riesgo de diarrea comparado con ganciclovir intravenoso. En pacientes con VIH, se ha notificado más frecuentemente prurito, infecciones por candida, depresión, neutropenia grave (ANC $< 500/\mu\text{l}$) y reacciones de la piel. En receptores de trasplante de órganos se han notificado más frecuentemente disfunciones renales y hepáticas.

Lista tabulada de las reacciones adversas al medicamento

RAM (MedDRA)	Categoría según frecuencia
Clasificación por grupos y sistemas (SOC)	
Infecciones e infestaciones:	
Infecciones por candida incluida la candidiasis oral	Muy frecuente
Infecciones del tracto respiratorio superior	Frecuente
Sepsis	
Gripe	
Infección del tracto urinario	
Celulitis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	
Neutropenia	Muy frecuente
Anemia	

Trombocitopenia	Frecuente
Leucopenia	
Pancitopenia	
Fallo de la médula ósea	Poco frecuente
Anemia aplásica	Rara
Agranulocitosis*	
Granulocitopenia*	
Trastornos del sistema inmunológico:	
Hipersensibilidad	Frecuente
Reacciones anafilácticas*	Rara
Trastornos metabólicos y de la nutrición:	
Disminución del apetito	Muy Frecuente
Pérdida de peso	Frecuente
Trastornos psiquiátricos:	
Depresión	Frecuente
Confusión	
Ansiedad	
Agiación	Poco frecuente
Trastorno psicótico	
Pensamientos anormales	
Alucinaciones	
Trastornos del sistema nervioso:	
Dolor de cabeza	Muy frecuente
Insomnio	Frecuente
Neuropatía periférica	
Mareos	
Parestesia	
Hipoestesia	
Convulsión	
Disgeusia (trastorno del gusto)	
Tembor	Poco Frecuente
Trastornos oculares:	
Problemas visuales	Frecuente
Desprendimiento de retina**	
Moscas flotantes	
Dolor ocular	
Conjuntivitis	
Edema macular	
Trastornos del oído y del laberinto:	
Dolor de oídos	Frecuente
Sordera	Poco frecuente
Trastornos cardíacos:	
Arritmias	Poco frecuente
Trastornos vasculares:	
Hipertensión	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	
Tos	Muy frecuente
Disnea	
Trastornos gastrointestinales:	
Diarrea	Muy frecuente
Náuseas	
Vómitos	
Dolor abdominal	Frecuente
Dispepsia	
Flatulencia	
Dolor abdominal superior	
Estreñimiento	
Ulceración de la boca	
Disfagia	
Distensión abdominal	
Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares:	
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente
Función hepática anormal	
Aumento de aspartato aminotransferasa	
Aumento de alanino aminotransferasa	
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:	
Dermatitis	Muy frecuente
Sudores nocturnos	Frecuente
Prurito	
Erupción	
Alopecia	
Sequedad de la piel	Poco frecuente
Urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	
Dolor de espalda	Frecuente
Mialgia	
Artralgia	
Espasmos musculares	
Trastornos renales y urinarios:	
Disfunción renal	Frecuente
Disminución del aclaramiento de creatinina renal	
Incremento de creatinina en sangre	
Insuficiencia renal	Poco frecuente
Hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama:	
Infertilidad masculina	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	
Pirexia	Muy frecuente
Fatiga	
Dolor	Frecuente
Escalofríos	
Malestar	
Astenia	
Dolor torácico	Poco frecuente

* La frecuencia de las reacciones adversas deriva de la experiencia durante la comercialización

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia

En función del número de neutrófilos antes del tratamiento, el riesgo de neutropenia no es predecible. La neutropenia normalmente se produce durante la primera o segunda semana de la terapia de inducción. El recuento celular normalmente se normaliza dentro de los 2 a 5 días después de interrumpir el tratamiento o tras reducción de la dosis.

Trombocitopenia

El riesgo de desarrollar trombocitopenia se está incrementando en los pacientes con bajo recuento basal de plaquetas ($< 100.000/\mu\text{l}$). Los pacientes con inmunosupresión iatrogénica por tratamiento con inmunosupresores, tienen mayor riesgo de desarrollar trombocitopenia que los pacientes con SIDA. La trombocitopenia grave puede ir asociada a sangrado potencialmente amenazante para la vida.

Influencia de la duración del tratamiento o indicaciones en reacciones adversas

Se observa más frecuentemente la neutropenia grave (ANC $< 500/\mu\text{l}$) en pacientes con retinitis por CMV (14%) sometidos a tratamiento con valganciclovir o ganciclovir intravenoso u oral que en pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido tratados con valganciclovir o ganciclovir oral. La incidencia de neutropenia grave en pacientes que reciben valganciclovir o ganciclovir oral hasta 100 días post-trasplante, fue de 5% y 3% respectivamente, mientras que en aquellos que reciben valganciclovir hasta el día 200 post-trasplante, fue de un 10%.

Existe un mayor incremento de la creatinina sérica en pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido tratados tanto con valganciclovir oral hasta el día 100 o 200 post-trasplante, que en pacientes con retinitis por CMV. Sin embargo, la disfunción renal es una característica común en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido.

El perfil general de seguridad de valganciclovir no cambió al ampliar la profilaxis hasta 200 días en pacientes receptores de trasplante renal de alto riesgo. Se notificó leucopenia con una incidencia ligeramente superior en el brazo de 200 días de tratamiento, mientras que la incidencia de neutropenia, anemia y trombocitopenia fue similar en ambos brazos.

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 7 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. 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. Un mayor riesgo de citopenias en neonatos y lactantes justifica el control cuidadoso del recuento sanguíneo en estos grupos de edad. 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 $< 500/\mu\text{l}$) 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.

Aunque se dispone de datos limitados en neonatos o lactantes con infección congénita por CMV sintomática tratados con valganciclovir, la seguridad parece estar en consonancia con el conocido perfil de seguridad de valganciclovir/ganciclovir.

Sobredosis

Experiencia con sobredosis de valganciclovir y ganciclovir por vía intravenosa

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

Se han recibido notificaciones de sobredosis de ganciclovir por vía intravenosa, algunas con consecuencias fatales, 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: mielosupresión con pancitopenia incluida, fallo de la médula ósea, 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, daño renal agudo, elevación de la creatinina.
- Toxicidad gastrointestinal: dolor abdominal, diarrea, vómitos
- Neurotoxicidad: temblor generalizado, convulsiones

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico nucleosídicos y nucleotídeos, excl. inhibidores de la transcriptasa reversa.

Mecanismo de acción

Valganciclovir es un ester 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 herpeséticos *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 herpes virus humano 6, 7 y 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), el virus de Epstein-Barr (EBV), el virus de la varicela zoster (VZV) y el virus de la hepatitis B.

En las células infectadas por CMV, el ganciclovir se fosforila en principio a monofostato de ganciclovir por la proterinquinasa viral UL97. La fosforilación posterior tiene lugar por quinasa celulares que producen trifostato de ganciclovir, el cual se metaboliza lentamente dentro de la célula. Se ha demostrado que el metabolismo trifostato ocurre en células infectadas por HSV y por CMV humano, con semividas de 18 y 6-24 horas respectivamente, después de eliminar ganciclovir extracelular. Como la fosforilación depende, fundamentalmente, de la quinasa viral, el ganciclovir se fosforila preferentemente dentro de las células infectadas por el virus.

La actividad virolística del ganciclovir se debe a la inhibición de la síntesis del DNA vírico a través de: (a) inhibición competitiva de la incorporación del trifostato de desoxiguanosina al DNA a través de la DNA-polimerasa viral, y (b) incorporación del trifostato de ganciclovir al DNA vírico originando la terminación del DNA o imitando muchísimo la elongación posterior del DNA vírico.

Actividad antivírica

La actividad *in vitro* antivírica, medida como CI50 del ganciclovir frente al CMV oscila en el intervalo de 0,08 μM (0,02 $\mu\text{g/ml}$) a 14 μM (3,5 $\mu\text{g/ml}$).

El efecto antivírico clínico 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.

Pacientes adultos

Tratamiento de la retinitis por CMV

En un estudio se distribuyó aleatoriamente a pacientes recién diagnosticados de retinitis por CMV para recibir tratamiento de inducción con 900 mg de valganciclovir, dos veces al día, o con 5 mg/kg de ganciclovir intravenoso, dos veces al día. El porcentaje de pacientes con retinitis progresiva por CMV demostrada fotográficamente a las 4 semanas fue comparable en los dos grupos tratados, 7/70 y 7/71 pacientes progresaron en los brazos de ganciclovir intravenoso y valganciclovir respectivamente. Después del tratamiento de inducción, todos los pacientes de este estudio recibieron tratamiento de mantenimiento con valganciclovir en dosis de 900 mg una vez al día. La media (mediana) del tiempo desde la ateorización hasta la progresión de la retinitis por CMV del grupo que recibió tratamiento de inducción y mantenimiento con valganciclovir fue de 226 (160) días y la del grupo que recibió tratamiento de inducción con ganciclovir por vía intravenosa y tratamiento de mantenimiento con valganciclovir, de 219 (125) días.

Prevención de la enfermedad por CMV en el trasplante:

Se ha realizado un estudio clínico doble ciego, con doble enmascaramiento con comparador activo en pacientes con trasplante de corazón, hígado y riñón (no se incluyeron pacientes con trasplante pulmonar y gastro-intestinal) con alto riesgo de enfermedad por CMV (D+R) que recibieron bien valganciclovir (900 mg una vez al día) o ganciclovir oral (1000 mg tres veces al día), comenzando dentro de los 10 días del trasplante hasta el día 100 post-trasplante. La incidencia de enfermedad por CMV (síndrome por CMV + enfermedad tisular invasiva) durante los primeros 6 meses post-trasplante fue 12,1% en el brazo de valganciclovir (n=239) comparado con 15,2% en el brazo de ganciclovir oral (n=125). La gran mayoría de los casos ocurrieron tras el cese de la profilaxis (después del día 100) y los casos en el brazo de valganciclovir ocurrieron por término medio más tarde que los aparecidos en el brazo de ganciclovir oral. La incidencia de rechazo agudo en los primeros 6 meses fue de 29,7% en pacientes randomizados a valganciclovir comparado con 36,0% en el brazo de ganciclovir oral, siendo la incidencia por pérdida de injerto equivalente, ocurriendo en cada brazo en un 0,8% de los pacientes. Se ha realizado un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo en 326 pacientes con trasplante de riñón y alto riesgo de enfermedad por CMV (D+R), para evaluar la eficacia y la seguridad de valganciclovir prolongando la profilaxis de CMV de 100 a 200 días post-trasplante. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) recibiendo valganciclovir comprimidos (900 mg una vez al día) dentro de los 10 días de trasplante, un grupo hasta el día 200 post-trasplante y el otro grupo hasta el día 100 post-trasplante continuando otros 100 días con placebo. En la tabla de abajo se muestra la proporción de pacientes que desarrollaron la enfermedad por CMV durante los primeros 12 meses post-trasplante.

Porcentaje de pacientes con Trasplante de riñón y enfermedad CMV¹, 12 meses. Población ITA

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

¹ Se considera enfermedad por CMV tanto el síndrome por CMV como la enfermedad tisular tisular.
² Confirmada, cuando se ha confirmado clínicamente la enfermedad por CMV. Supuesta, cuando no se ha realizado la evaluación en la semana 52 y no hay confirmación previa de la enfermedad.

Los resultados encontrados hasta 24 meses estuvieron en línea con los resultados encontrados hasta 12 meses: la enfermedad por CMV confirmada o supuesta fue de 48,5% en el brazo de 100 días de tratamiento frente a un 34,2% en el brazo de tratamiento de 200 días; la diferencia entre los grupos de tratamiento fue del 14,3% [3,2%; 25,3%]. El desarrollo de la enfermedad por CMV fue significativamente menor en pacientes con trasplante de riñón de alto riesgo cuando la profilaxis de CMV con valganciclovir fue hasta el día 200 post-trasplante comparado con los pacientes que recibieron valganciclovir como profilaxis de CMV hasta el día 100 post-trasplante. La tasa de supervivencia del injerto, así como la incidencia de rechazo agudo comprobado por biopsia fueron similares en ambos grupos de tratamiento. La tasa de supervivencia del injerto a los 12 meses post-trasplante fue del 98,2% (160/163) para el régimen de duración de 100 días y del 98,1% (152/155) para el régimen de duración de 200 días. Hasta los 24 meses post-trasplante, se notificaron cuatro casos adicionales de pérdida de injerto, todos ellos en el grupo de 100 días de duración. La incidencia de rechazo agudo comprobado por biopsia a los 12 meses post-trasplante fue de 17,2% (28/163) para el régimen de 100 días y de 11,0% (17/155) para el régimen de 200 días. Hasta los 24 meses post-trasplante, se notificó un caso adicional de pérdida del injerto en el grupo de duración de 200 días.

Resistencia vírica Después del tratamiento crónico con ganciclovir pueden surgir virus resistentes al valganciclovir por selección de mutaciones del gen de la quinasa viral (UL97) responsable de la monofosforilación del ganciclovir, y/o del gen de la polimerasa viral (UL54), o de ambos. En aislados clónicos, siete sustituciones canónicas de UL97, la M460V/I, H520Q, C552G, A594V, L595S y la C603W, son las que más frecuencia se han notificado como sustituciones asociadas a resistencia a ganciclovir. Los virus con mutaciones del gen