

RF1013315/18

REG ISP N°F-24157/18

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg (VALGANCICLOVIR)

Documento: Imed-745

CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg
(Valganciclovir Clorhidrato)

1. DESCRIPCIÓN

1.1. Grupo farmacoterapéutico

Nucleósidos y nucleótidos, excluyendo inhibidores de la transcriptasa inversa

Antivirales

Código ATC: J05AB14

1.2. Forma farmacéutica

Comprimidos recubiertos

1.3. Vía de administración

Oral

1.4. Declaración de esterilidad / radiactividad

No procede

1.5. Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio activo: Valganciclovir (como clorhidrato) 450 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina, Manitol, Estearato de magnesio, ~~Silice~~ **dióxido de silicio** coloidal anhidro, Crospovidona, Hipromelosa, Lactosa monohidrato, Dióxido de titanio, Triacetina, Óxido de hierro rojo.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1. Indicaciones Terapéuticas

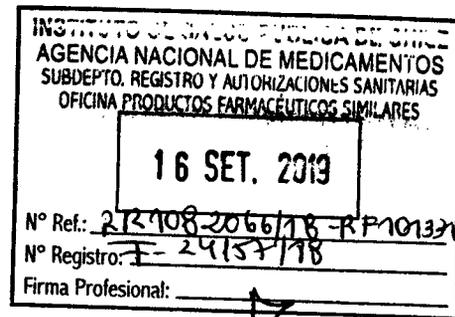
CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg está indicado para el tratamiento de la retinitis citomegalovírica (retinitis por citomegalovirus, CMV) en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg está indicado para la prevención de la infección citomegalovírica (infección/enfermedad por CMV) en pacientes de alto riesgo sometidos a trasplante riñón, corazón o páncreas-riñón.

2.2. Posología y forma de administración

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

El valganciclovir se metaboliza de manera rápida y amplia a ganciclovir después de la administración oral. 900 mg de CITOCIT oral, dos veces al día, equivalen terapéuticamente a 5 mg/kg de ganciclovir administrado por vía intravenosa dos veces al día.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg (VALGANCICLOVIR)

Documento: Imed-745

Dosis habitual Forma de administración

CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg debe tomarse por vía oral (p.o.), junto con alimentos (ver 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales y 3.2.1 Absorción).

CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg se convierte rápida y ampliamente en ganciclovir, el principio activo. La biodisponibilidad del ganciclovir formado a partir de CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg es hasta 10 veces mayor que la del ganciclovir oral.

Deben respetarse exactamente la posología y la administración de CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg en comprimidos tal como se señala a continuación (ver 2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 2.7 Sobredosis).

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

Los comprimidos no se deben romper ni triturar. Valganciclovir se considera potencialmente teratogénico 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.

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 (ver apartado 2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Siempre que sea posible, debe tomarse con alimentos.**

Tratamiento de mantenimiento de la retinitis citomegalovírica

Tras el tratamiento de inducción, así como en los pacientes adultos 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 (ver Tratamiento de inducción de la retinitis citomegalovírica) **en aquellos pacientes en los que la retinitis empeore; sin embargo, se debe tener en cuenta la posibilidad de resistencia viral al fármaco.**

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

Pacientes pediátricos

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg en el tratamiento de la retinitis citomegalovírica en estudios clínicos apropiados y adecuadamente controlados en pacientes pediátricos.

Prevención de la infección citomegalovírica en los trasplantes de órgano sólido

Para los receptores de un trasplante renal de alto riesgo, 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg (VALGANCICLOVIR)

Documento: Imed-745

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

2.2.1. Pautas posológicas especialesUso en geriatría

No se han determinado la inocuidad y 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, CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg se administrará a los pacientes ancianos considerando especialmente su estado renal (ver Tabla 1 y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales – Población geriátrica).

Pacientes con insuficiencia renal

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

Tabla 1. Dosis de CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg en comprimidos para pacientes con insuficiencia renal.

CrCl (ml/min)	Dosis de inducción de CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg	Dosis de mantenimiento/prevencción de CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg
≥ 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

El aclaramiento de la creatinina estimado se calcula a partir de la creatinina sérica por las fórmulas siguientes:

Hombres:

$$\frac{(140 - \text{edad [años]} \times \text{peso corporal [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{creatinina sérica } [\mu\text{mol/l]})}$$

Mujeres:

$$0,85 \times \text{valor en hombres}$$

Insuficiencia hepática

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg (VALGANCICLOVIR)

Documento: Imed-745

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg en pacientes con insuficiencia hepática (ver 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales, Insuficiencia hepática).

Pacientes sometidos a hemodiálisis:

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

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.

Si se produce un deterioro significativo del recuento de células sanguíneas durante el tratamiento con Valganciclovir, se deberá considerar el empleo de factores de crecimiento hematopoyético y/o una suspensión de la medicación.

2.3. Contraindicaciones

CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al valganciclovir, el ganciclovir o a cualquiera de sus excipientes.

Debido a la semejanza en la estructura química de valganciclovir y de aciclovir y valaciclovir, es posible que ocurra una reacción de hipersensibilidad cruzada entre estos medicamentos. Por lo tanto, CITOCIT comprimidos recubiertos 450 mg está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a aciclovir y valaciclovir.

CITOCIT Comprimidos Recubiertos 450 mg está contraindicado durante la lactancia

2.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

2.4.1. Advertencias y precauciones especiales de empleo generales

Hipersensibilidad cruzada

Dada la semejanza de la estructura química del ganciclovir, el aciclovir y el penciclovir, se puede producir una reacción de hipersensibilidad cruzada entre estos fármacos. Por lo tanto, se debe actuar con cautela cuando se recete CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg 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, aspermatógeno y cancerígeno y que altera la fecundidad. Por consiguiente, CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg debe considerarse como potencialmente teratógeno y cancerígeno para el ser humano que puede causar defectos congénitos y cáncer. 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, valganciclovir puede inhibir transitoria o permanentemente la espermatogonia (ver 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).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg (VALGANCICLOVIR)

Documento: Imed-745

Mielodepresión

CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg 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 casos graves de leucocitopenia, neutrocitopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, insuficiencia de medula ósea y anemia aplásica entre los pacientes tratado con valganciclovir (y ganciclovir). No debe iniciarse el tratamiento si la cifra absoluta de neutrófilos es inferior a 500 células/ μL , el recuento plaquetario se halla por debajo de 25.000/ μL o si la concentración de hemoglobina es menor de 8 g/dL (ver 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 (ver 2.2.4 Pruebas de laboratorio).

En pacientes con leucocitopenia, neutrocitopenia, anemia o trombocitopenia graves. Se recomienda el tratamiento con factores de crecimiento hematopoyético y/o la suspensión del tratamiento (ver 2.6 Reacciones adversas).

Uso con otros medicamentos

Se han descrito convulsiones en pacientes tratados con imipenem+cilastatina y ganciclovir. CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg no debe utilizarse junto con imipenem+cilastatina, salvo que los beneficios esperados sean mayores que los riesgos (ver 2.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Tanto la zidovudina como CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg pueden provocar neutrocitopenia y anemia. Es posible que algunos pacientes no toleren su administración concomitante en dosis completas (ver 2.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Dado que las concentraciones plasmáticas de didanosina pueden elevarse durante la coadministración con CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg, es preciso vigilar el desarrollo de la toxicidad de la didanosina durante el tratamiento (ver 2.8 Interacción con otros medicamentos y otra formas de interacción).

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.

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.

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

El uso concomitante con CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg de otros fármacos mielodepresores o asociados con insuficiencia renal puede incrementar su toxicidad (ver 2.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg (VALGANCICLOVIR)

Documento: Imed-745

La biodisponibilidad del ganciclovir formado a partir de CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg es hasta 10 veces mayor que la observada con las cápsulas de ganciclovir. Los comprimidos de CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg no pueden sustituirse por cápsulas de ganciclovir en una proporción 1:1. Se debe advertir a los pacientes tratados con ganciclovir en cápsulas que pasen al tratamiento con CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg del riesgo de sobredosis si toman más comprimidos de CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg que los recetados (ver 2.2 Posología y forma de administración y 2.7 Sobredosis).

2.4.2. Abuso y dependencia del fármaco

No hay información disponible sobre drogadicción y dependencia con CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg.

2.4.3. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Con el tratamiento con valganciclovir y/o ganciclovir se han descrito reacciones adversas como convulsiones, sedación, mareos y confusión (ver 2.6 Reacciones adversas). Si estos se producen, tales efectos pueden afectar a las actividades que requieren plena atención, como conducir vehículos y manejar máquinas.

2.5. Uso en poblaciones especiales

2.5.1. Mujeres y hombres con posibilidad de procrear

Fertilidad

En estudios en animales, se ha observado que el ganciclovir afecta la fecundidad (ver 3.3.3 Trastornos de la fertilidad). En un estudio clínico, se comparó a pacientes receptores de un trasplante renal que recibieron valganciclovir para la profilaxis de la infección por el CMV durante un periodo de hasta 200 días con un grupo de referencia que no recibió tratamiento. Durante el tratamiento con valganciclovir se inhibió la espermatogénesis. En el seguimiento, aproximadamente 6 meses después de suspender el tratamiento, la media de la densidad espermática en los pacientes tratados fue comparable a la observada en el grupo de referencia que no recibió tratamiento. En los pacientes tratados con valganciclovir, todos los pacientes con una densidad espermática normal (n = 7) y 8/13 pacientes con densidad espermática baja al inicio del estudio tenían una densidad espermática normal tras suspender el tratamiento. En el grupo de referencia, todos los pacientes con densidad espermática normal (n = 6) y 2/4 pacientes con densidad espermática baja al inicio del estudio, tenían una densidad normal al final del seguimiento.

Anticoncepción

A las mujeres en edad de procrear se les debe aconsejar que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 30 días después de concluirlo. De igual modo, a los pacientes de sexo masculino sexualmente activos se les recomendará que utilicen condones durante el tratamiento con CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg y durante un mínimo de 90 días después de concluido, a no ser que se haya confirmado que su pareja no corre el riesgo de quedar embarazada (ver 2.4 Advertencias y precauciones y 3.3.4 Toxicidad reproductiva).

2.5.2. Embarazo

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg (VALGANCICLOVIR)****Documento: Imed-745**

No se ha determinado la seguridad del uso de CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg en mujeres embarazadas. Sin embargo, el ganciclovir atraviesa fácilmente la placenta humana por difusión. CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg no debe administrarse a las embarazadas, salvo que el beneficio previsto para la madre supere al riesgo 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 (ver 3.3.4 Toxicidad para la función reproductora).

No se ha determinado la seguridad del uso de CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg durante el parto.

2.5.3. 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 CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg para la madre.

2.5.4. Uso en pediatría

No se han realizado estudios clínicos adecuados y bien controlados sobre la seguridad y la eficacia de valganciclovir en pacientes pediátricos.

2.5.5. Uso en geriatría

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de valganciclovir en pacientes ancianos (ver 2.2.1. Pautas posológicas especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

2.5.6. Insuficiencia renal

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

2.5.7. Insuficiencia hepática

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg (VALGANCICLOVIR)

Documento: Imed-745

2.6. Reacciones adversas**2.6.1. Ensayos clínicos**

El valganciclovir es un profármaco del ganciclovir. Administrado por vía oral, se convierte rápidamente en ganciclovir. Por consiguiente, cabe suponer que los conocidos efectos adversos asociados al ganciclovir se producirán también con CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg. Todas las reacciones adversas descritas en los estudios clínicos con valganciclovir se habían observado anteriormente con el ganciclovir. Por lo tanto, 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 (ver tabla 2).

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 ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10000$).

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 2. 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
<i>Infecciones e infestaciones</i>		
Infecciones por <i>Candida</i> , incluida la candidiasis bucal	22,42%	Muy frecuente
Infección respiratoria de vías altas	16,16%	
Septicemia	6,92%	Frecuente
Gripe	3,23%	
Infección urinaria	2,35%	
Celulitis	1,47%	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg (VALGANCICLOVIR)

Documento: Imed-745

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 la nutrición		
Disminución del apetito	12,09%	Muy frecuente
Pérdida de peso	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%	
Convulsiones	2,29%	
Disguesia (trastorno del gusto)	1,35%	
Temblor	0,88%	
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%	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg (VALGANCICLOVIR)

Documento: Imed-745

<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
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%	
<i>Trastornos hepato biliares</i>		
Fosfatasa alcalina en sangre elevada	3,58%	Frecuente
Función hepática anormal	3,26%	
Aspartato-aminotransferasa elevada	1,88%	
Alanina-aminotransferasa elevada	1,23%	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
Dermatitis	11,80%	Muy frecuente
Sudores nocturnos	7,92%	Frecuente
Prurito	4,58%	
Erupción	2,52%	
Alopecia	1,29%	
Sequedad cutánea	0,94%	Poco frecuente
Urticaria	0,70%	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		
Dolor de espalda	4,46%	Frecuente
Mialgia	3,52%	
Artralgia	3,35%	
Espasmos musculares	2,99%	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		
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%	
<i>Trastornos del sistema reproductor y de la mama</i>		
Infertilidad masculina	0,23%	Poco frecuente
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>		
Pirexia	33,51%	Muy frecuente
Fatiga	18,96%	
Reacción en el lugar de la inyección	6,98%	Frecuente
Dolor	5,81%	
Escalofríos	5,40%	
Malestar general	2,11%	
Astenia	2,00%	
Dolor torácico	0,88%	

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg (VALGANCICLOVIR)

Documento: Imed-745

**** 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 (ver 2.4 Advertencias y precauciones).

Trombocitopenia

Los pacientes con una cifra inicial de plaquetas baja ($<100000/\mu\text{L}$) tienen un riesgo elevado de presentar trombocitopenia. Los pacientes con inmunodepresión iatrogénica secundaria al tratamiento con inmunodepresores tienen mayor riesgo de trombocitopenia que los pacientes con VIH (ver 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 ($\text{CAN} <500/\mu\text{L}$) 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 valganciclovir no varió al ampliar la profilaxis hasta 200 días en los receptores de trasplante renal de alto riesgo. La leucopenia se notificó 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

En la tabla 3 se señalan las alteraciones analíticas notificadas en pacientes adultos con retinitis citomegalovírica y en los con trasplante de órgano sólido que recibieron valganciclovir hasta el día 100 después del trasplante. 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg (VALGANCICLOVIR)

Documento: Imed-745

Tabla 3. Alteraciones de laboratorio.

Alteraciones analíticas	Pacientes con retinitis citomegalovírica	Pacientes con trasplante de órgano sólido (administración hasta el día 100 después del trasplante)	
	Valganciclovir (n = 370) %	Valganciclovir (n = 244) %	Ganciclovir p.o. (n = 126) %
<500	16	5	3
500 - <750	17	3	2
750 - <1000	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)			
<25000	3	0	2
25000 - <50000	5	1	3
50000 - <100000	21	18	21
Creatinina sérica (mg/dL)			
>2,5	2	14	21
>1,5 - 2,5	11	45	47

2.6.2. Poscomercialización

Los informes de seguridad en el marco de la poscomercialización concuerdan con los datos de seguridad obtenidos en ensayos clínicos con valganciclovir y ganciclovir (ver 2.6.1 Reacciones adversas - Tabla 3).

2.7. SobredosisExperiencia con valganciclovir y con el ganciclovir intravenoso

Una sobredosis de valganciclovir también podría incrementar la toxicidad renal (ver 2.4 Advertencias y precauciones 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 experiencia tras la comercialización. En algunos de ellos, no se notificó ningún evento adverso. La mayoría de los pacientes experimentaron uno o más de los eventos adversos siguientes:

- Toxicidad hematológica: mielodepresión. incluidas la pancitopenia, la insuficiencia de médula ósea, leucocitopenia, neutrocitopenia, granulocitopenia.
- Hepatotxicidad: hepatitis, disfunción hepática.
- Toxicidad renal: empeoramiento de la hematuria en un paciente con disfunción renal preexistente, insuficiencia renal aguda y valores de creatinina elevados.
- Toxicidad gastrointestinal: dolor abdominal, diarrea, vómitos.
- Neurotoxicidad: temblor generalizado, convulsiones.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg (VALGANCICLOVIR)

Documento: Imed-745

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

2.8. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacológicas con CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg

CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg es el profármaco del ganciclovir, por lo que se esperan interacciones asociadas al ganciclovir.

Imipenem-cilastina

Se han descrito casos de convulsiones en pacientes tratados simultáneamente con ganciclovir e imipenem-cilastatina, 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 (ver 2.4 Advertencias y precauciones).

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, tacrólimus, micofenolato mofetilo), los antineoplásicos (por ejemplo: doxorubicina, vinblastina, vincristina, hidroxiurea) y los antiinfecciosos (trimetoprima/sulfamidas, dapsona, anfotericina B, flucitosina, pentamidina). En consecuencia, solo se planteará la administración concomitante de estos fármacos con el valganciclovir si los beneficios previstos superan a los riesgos (ver 2.4 Advertencias y precauciones).

Zidovudina

Tanto la zidovudina como el ganciclovir pueden 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 dosis plena (ver 2.4 Advertencias y precauciones).

Didanosina

La concentración plasmática de didanosina aumentó sistemáticamente cuando se administró con ganciclovir i.v. Con dosis i.v. de ganciclovir de 5 y 10 mg/kg/día, el ABC de la didanosina se elevó un 38-67 %, 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 detectar cuanto antes posibles reacciones adversas de la didanosina (por ejemplo: pancreatitis) (ver 2.4 Advertencias y precauciones).

Probenecid

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg (VALGANCICLOVIR)

Documento: Imed-745

La administración de probenecid con ganciclovir oral redujo el aclaramiento renal del ganciclovir en grado estadísticamente significativo (20 %), lo que se tradujo en un aumento de la exposición también estadísticamente significativo (40 %). Estos cambios podían explicarse por un mecanismo de interacción que implica la competición por la excreción tubular renal. Por esta razón, es necesario vigilar estrechamente a los pacientes tratados con probenecid y valganciclovir para detectar cuanto antes posibles reacciones adversas relacionadas con el ganciclovir.

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1. Propiedades farmacodinámicas

3.1.1. 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 mg/mL).

Clínicamente, el efecto antivírico de valganciclovir ha quedado demostrado en el tratamiento de pacientes con sida que sufrían retinitis citomegalovírica recién diagnosticada. 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 valganciclovir.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg (VALGANCICLOVIR)**

Documento: Imed-745

3.1.2. Estudios clínicos / EficaciaTratamiento de la retinitis citomegalovírica

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

A los pacientes con retinitis citomegalovírica recién diagnosticada de un estudio se los asignó aleatoriamente al tratamiento de inducción con valganciclovir 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 valganciclovir, 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 valganciclovir como tratamiento de inducción y de mantenimiento y de 219 (125) días en el que recibió ganciclovir i.v. como tratamiento de inducción y valganciclovir como tratamiento de mantenimiento.

Con valganciclovir, 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 AUC 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 valganciclovir (900 mg una vez al día) o ganciclovir p.o. (1000 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 valganciclovir (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 100^o posttrasplante), 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.

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

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 valganciclovir de 100 a 200 días tras el trasplante. Se aleatorizó a los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg (VALGANCICLOVIR)

Documento: Imed-745

pacientes (1:1) para recibir valganciclovir en comprimidos (900 mg una vez al día) dentro de los 10 días siguientes al trasplante hasta el día 200 o el día 100 postra plante, seguido de 100 días de placebo.

En la tabla 4 se muestra la proporción de pacientes que desarrollaron infección citomegalovírica durante los 12 primeros meses tras el trasplante:

Tabla 4. 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

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

²CMV 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 postransplante fue del 98,2% (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 postransplante fue del 17,2% (28/163) con el régimen de 100 días y del 11,0% (17/155) con el de 200 días.

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. Un 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. Mientras que un 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

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg (VALGANCICLOVIR)

Documento: Imed-745

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 100° (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 100° 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) (ver 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.

3.1.3. Inmunogenicidad

No aplica

3.2. Propiedades farmacocinéticas

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 paciente estudiados. 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 con disfunción renal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg (VALGANCICLOVIR)

Documento: Imed-745

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.

3.2.1. 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 absoluta del ganciclovir formado a partir del valganciclovir es del 60% aproximadamente. La exposición sistémica al valganciclovir es transitoria y baja; los valores de ABC_{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 CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 MG junto con alimentos (ver apartado 2.2 Posología y forma de administración).

3.2.2. Distribución

Dada la rápida conversión del valganciclovir en ganciclovir, no se ha determinado la unión del valganciclovir a las proteínas. ras 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 $\mu\text{g/mL}$.

3.2.3. Metabolismo

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

3.2.4. 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 tras la administración de valganciclovir disminuyen con una semivida de 0,4-2,0 h.

3.2.5. Farmacocinética en poblaciones especiales

Población geriátrica

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg (VALGANCICLOVIR)

Documento: Imed-745

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 (ver 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 5. Parámetros farmacocinéticos del ganciclovir cuando se administra una dosis oral única de 900 mg de valganciclovir en comprimidos a pacientes con diversos grados de insuficiencia renal.

Estimación del aclaramiento de creatinina (mL/min)	N	Aclaramiento aparente (mL/min) Media ± DE	ABC (µg*h/mL) Media ± DE	Semivida (horas) Media ± DE
51-70	6	249 ± 99	49,5 ± 22,4	4,85 ± 1,4
21-50	6	136 ± 64	91,9 ± 43,9	10,2 ± 4,4
11-20	6	45 ± 11	223 ± 46	21,8 ± 5,2
≤10	6	12,8 ± 8	366 ± 66	67,5 ± 34

Una función renal decreciente comportaba 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 menoscabada (ver apartados 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Pacientes hemodializados

El ganciclovir puede eliminarse fácilmente mediante hemodilisis. 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 ± 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 abierto y cruzado con 4 grupos (n = 28), se estudió la farmacocinética del ganciclovir procedente del valganciclovir en pacientes receptores de trasplante hepático en estado estable. Tras una dosis única de 900 mg de valganciclovir tomada con alimentos, la biodisponibilidad absoluta del ganciclovir formado a partir del valganciclovir era del 60% aproximadamente, lo que concuerda con las estimaciones en otras poblaciones. El ABC₀₋₂₄ del ganciclovir era comparable al hallado tras la administración de una dosis de 5 mg/kg de ganciclovir i.v. a pacientes receptores de un trasplante de hígado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg (VALGANCICLOVIR)

Documento: Imed-745

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.

3.3. Datos preclínicos sobre seguridad

3.3.1. Carcinogenicidad

El valganciclovir y el 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.

3.3.2. Genotoxicidad

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

3.3.3. Trastornos de la fecundidad

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 (ver apartados 2.4 Advertencias y precauciones).

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 formación de espermatozoides en el hombre (ver 2.5.1 Mujeres y hombres con posibilidad de procrear, Fertilidad).

3.3.4. Toxicidad para la función reproductora

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 (ver apartados 2.4 Advertencias y precauciones).

4. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

4.1. Conservación

~~24 meses~~; Almacenar a no más de 25°C.

4.2. Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg (VALGANCICLOVIR)****Documento: Imed-745***Estabilidad*

Los comprimidos no deben romperse ni triturarse. Dado que CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg está considerado como potencialmente teratogéno y cancerígeno para el ser humano, el manejo de comprimidos rotos de CITOCIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg exige precaución (ver 2.4 Advertencias y precauciones). Evítese el contacto directo de comprimidos rotos o triturados 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 no hay disponible agua estéril.

Este medicamento sólo deberá utilizarse hasta la fecha de caducidad indicada 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.

4.3. Presentación

Comprimidos recubiertos de 450 mg.

Almacenar fuera del alcance de los niños.