

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Valganciclovir Farmoz 450 mg comprimidos revestidos por película.

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 496,3 mg de cloridrato de valganciclovir, equivalente a 450 mg de valganciclovir.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película.

Comprimidos revestidos por película, cor-de-rosa, de forma oval biconvexa com a inscrição “J” de um lado do comprimido e “156” do outro.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Valganciclovir Farmoz está indicado no tratamento de indução e de manutenção de retinite causada por citomegalovírus (CMV), em doentes adultos com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA).

Valganciclovir Farmoz está indicado na prevenção da doença causada por CMV, em adultos e crianças (desde o nascimento até aos 18 anos) CMV-negativo submetidos a transplante de órgão sólido proveniente de dador CMV-positivo.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

Atenção – Deve respeitar-se rigorosamente a posologia recomendada de forma a evitar a sobredosagem (ver secções 4.4 e 4.9).

O valganciclovir é rápida e extensamente metabolizado em ganciclovir, após administração oral. Uma dose de 900 mg de valganciclovir oral, administrado duas vezes

por dia, é equivalente em termos terapêuticos a 5 mg/kg de ganciclovir intravenoso, administrado duas vezes por dia.

#### Tratamento da retinite causada por citomegalovírus (CMV)

##### Doentes adultos

##### Tratamento de indução na retinite causada por CMV

No caso de doentes com retinite causada por CMV ativa, a dose recomendada é de 900 mg de valganciclovir (2 comprimidos de Valganciclovir Farmoz 450 mg) duas vezes por dia, durante 21 dias e, sempre que possível administrada com alimentos. Um tratamento de indução prolongado pode aumentar o risco de toxicidade da medula óssea (ver secção 4.4).

##### Tratamento de manutenção na retinite causada por CMV

Após o tratamento de indução, ou no caso de doentes com retinite causada por CMV inativa, a dose recomendada é de 900 mg de valganciclovir (2 comprimidos de Valganciclovir Farmoz 450 mg) uma vez por dia e, sempre que possível, administrada com alimentos. O tratamento de indução pode ser repetido nos doentes que apresentem agravamento da retinite. No entanto, deve considerar-se a possibilidade de desenvolvimento de resistência viral.

##### População pediátrica

A segurança e eficácia de Valganciclovir Farmoz no tratamento da retinite causada por CMV não foram estabelecidas em estudos clínicos adequados e bem controlados em doentes pediátricos.

##### Prevenção da doença causada por CMV após o transplante de órgãos sólidos

##### Doentes adultos

No caso de doentes submetidos a transplante de rim, a dose recomendada é de 900 mg (2 comprimidos de 450 mg de Valganciclovir Farmoz) uma vez por dia, com início nos primeiros 10 dias após a transplantação e continuando até 100 dias pós-transplante. A profilaxia pode ser continuada até 200 dias pós-transplante (ver secções 4.4, 4.8 e 5.1).

No caso de doentes submetidos a outro transplante de órgão que não o rim, a dose recomendada é de 900 mg (2 comprimidos de 450 mg de Valganciclovir Farmoz) uma vez por dia, com início da terapêutica nos primeiros 10 dias após o transplante e até 100 dias pós-transplante.

Sempre que possível, os comprimidos devem ser administrados com alimentos.

## População pediátrica

Nos doentes pediátricos submetidos a transplante de órgãos sólidos, com idades desde o nascimento, e que estão em risco de desenvolver doença causada por CMV, a dose diária recomendada de Valganciclovir Farmoz é baseada na área de superfície corporal (ASC) e na depuração da creatinina (DCr), derivada da fórmula de Schwartz (DCrS), e é calculada usando a equação abaixo:

Dose pediátrica (mg) = 7 x ASC X DCrS (ver abaixo a fórmula Mosteller ASC e a fórmula de Schwartz da depuração da creatinina).

Se a depuração da creatinina Schwartz calculada exceder 150 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, então um valor máximo de 150 ml/min/1,73m<sup>2</sup> deve ser usado na equação:

$$\text{Mosteller ASC (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Altura (cm)} \times \text{Peso (kg)}}{3600}}$$

$$\text{Depuração Creatinina Schwartz (ml/min/1,73m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{Altura (cm)}}{\text{Creatinina Sérica (mg/dl)}}$$

em que k= 0,45\* nos doentes com idade < 2 anos, 0,55 nos rapazes com idade entre 2 a < 13 anos e raparigas com idades de 2 a 16 anos, e 0,7 para rapazes entre os 13 e os 16 anos. Nos doentes com idade superior a 16 anos, consultar a dose para adultos.

Os valores de k fornecidos são baseados no método de Jaffe de medição da creatinina sérica e poderão requerer correção quando forem utilizados métodos enzimáticos.

\*Poderá ser necessária uma diminuição do valor de k para sub-populações apropriadas (p.ex. doentes pediátricos com baixo peso à nascença).

No caso de doentes pediátricos submetidos a transplante de rim, a dose diária recomendada em mg (7 x ASC X DCrS) deve ser iniciada 10 dias após o transplante e continuada até 200 dias pós-transplante.

No caso de doentes pediátricos submetidos a outro transplante de órgão que não o rim, a dose diária recomendada em mg (7 x ASC x DCrS) deve ser iniciada 10 dias após o transplante e continuada até 100 dias pós-transplante.

Todas as doses calculadas devem ser arredondadas para o incremento mais próximo de 25 mg da dose de entrega atual. Se a dose calculada exceder 900 mg, deve ser administrada uma dose máxima de 900 mg. Valganciclovir Farmoz comprimidos revestidos por película poderá ser utilizado se as doses calculadas estiverem dentro do intervalo de 10% das doses de comprimidos disponíveis, e o doente for capaz de engolir

os comprimidos. Por exemplo, se a dose calculada estiver entre 405 mg e 495 mg, poderá ser tomado um comprimido de 450 mg.

É recomendada a monitorização regular dos níveis de creatinina sérica, considerar as alterações na altura e no peso corporal e adaptar a dose apropriada durante o período de profilaxia.

#### Instruções posológicas especiais

##### Doentes com compromisso renal

Os valores de creatinina sérica ou a depuração da creatinina devem ser cuidadosamente monitorizados. O ajuste de dose deve ser realizado em função da depuração da creatinina, de acordo com a tabela seguinte (ver secções 4.4 e 5.2).

A depuração da creatinina estimada (ml/min) pode relacionar-se com a creatinina sérica de acordo com a seguinte fórmula:

$$Homens = \frac{(140 - idade[anos]) \times (pesocorporal[Kg])}{(72) \times (0,011 \times creatininasérica[micromol/l])}$$

Mulheres = 0,85' valor obtido para o homem

DCr (ml/min)	Dose de indução de valganciclovir	Dose de manutenção/prevenção de valganciclovir
≥ 60	900 mg (2 comprimidos) 2 vezes ao dia	900 mg (2 comprimidos) 1 vez ao dia
40 – 59	450 mg (1 comprimido) 2 vezes ao dia	450 mg (1 comprimido) 1 vez ao dia
25 – 39	450 mg (1 comprimido) 1 vez ao dia	450 mg (1 comprimido) cada 2 dias
10 – 24	450 mg (1 comprimido) cada 2 dias	450 mg (1 comprimido) 2 vezes por semana
< 10	Não recomendado	Não recomendado

##### Doentes em hemodiálise

Não é possível fazer recomendações de dose para doentes em hemodiálise (DCr < 10 ml/min). Desta forma, Valganciclovir Farmoz comprimidos revestidos por película não deve ser administrado a estes doentes (ver secções 4.4 e 5.2).

##### Doentes com afeção hepática

A segurança e eficácia dos comprimidos de valganciclovir não foram estudadas em doentes com afeção hepática (ver secção 5.2).

População pediátrica

A dosagem nos doentes pediátricos sujeitos a transplante de órgãos sólidos é individualizada tendo por base a função renal do doente, assim como a altura e o peso.

Doentes idosos

A segurança e eficácia não foram estabelecidas nesta população de doentes.

Doentes com leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia e pancitopenia graves

Ver secção 4.4 antes de iniciar a terapêutica.

Se houver uma alteração significativa na contagem de células sanguíneas durante a terapêutica com Valganciclovir Farmoz, deve considerar-se o tratamento com fatores de crescimento hematopoiético e/ou a interrupção da toma (ver secção 4.4).

#### Modo de administração

Valganciclovir Farmoz é administrado por via oral e sempre que possível deve ser administrado com alimentos (ver secção 5.2).

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Os comprimidos não devem ser partidos nem esmagados. Tendo em conta que Valganciclovir Farmoz é considerado potencialmente teratogénico e carcinogénico para o Homem, o manuseamento de comprimidos partidos deve ser realizado com cuidado (ver secção 4.4). Evite o contacto direto dos comprimidos partidos ou esmagados com a pele e as membranas mucosas. Se tal contacto ocorrer, lavar abundantemente com água e sabão. Lavar os olhos abundantemente com água estéril ou com água corrente, se não tiver disponível água estéril.

#### 4.3 Contraindicações

Valganciclovir Farmoz está contraindicado em doentes com hipersensibilidade ao valganciclovir, ganciclovir ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

É possível a ocorrência de reações de hipersensibilidade cruzada entre valganciclovir (a substância ativa do Valganciclovir Farmoz), o aciclovir e o valaciclovir, devido à semelhança estrutural química entre estes fármacos. Desta forma, Valganciclovir Farmoz está contraindicado em doentes com hipersensibilidade ao aciclovir e valaciclovir.

Valganciclovir Farmoz está contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.6).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Antes de iniciar a terapêutica com valganciclovir, os doentes devem ser avisados dos potenciais riscos para o feto. Em estudos realizados em animais determinou-se que o ganciclovir é mutagénico, teratogénico, aspermatogénico, carcinogénico e supressor da fertilidade da fêmea. Valganciclovir Farmoz deve, por isso, ser considerado como potencialmente teratogénico e carcinogénico no ser humano, podendo potencialmente originar malformações e neoplasias (ver secção 5.3). Considera-se também provável que o valganciclovir origine inibição temporária ou permanente da espermatogénese. Mulheres em idade fértil têm de ser aconselhadas a usar contraceção eficaz durante o tratamento. Os homens têm de ser aconselhados a usar um método de contraceção do tipo barreira durante o tratamento e, pelo menos, até 90 dias depois do tratamento, a não ser que se tenha a certeza absoluta que a sua parceira não está em risco de engravidar (ver secções 4.6, 4.8 e 5.3).

O valganciclovir tem o potencial para causar carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva a longo prazo.

Em doentes tratados com valganciclovir (e com ganciclovir) têm sido observados casos graves de leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, depressão da medula óssea e anemia aplásica. Não se deve iniciar a terapêutica se a contagem absoluta de neutrófilos for inferior a 500 células/ml, ou se a contagem de plaquetas for inferior a 25000/ml ou se o valor de hemoglobina for inferior a 8 g/dl (ver secções 4.2 e 4.8).

Ao prolongar a profilaxia para além de 100 dias, deve ser considerado o possível risco de desenvolvimento de leucopenia e neutropenia (ver secções 4.2, 4.8 e 5.1).

Valganciclovir Farmoz deve ser utilizado com precaução em doentes com citopenia hematológica pré-existente ou história clínica de citopenia hematológica relacionada com o fármaco e em doentes a fazer radioterapia.

Durante a terapêutica, recomenda-se a realização regular de análises ao sangue, com hemograma completo e contagem de plaquetas. Em doentes com compromisso renal, pode ser necessário um aumento da monitorização hematológica e em pediatria, no mínimo, cada vez que o doente compareça na clínica de transplantes.

Em doentes com casos de leucopenia, neutropenia, anemia e/ou trombocitopenia graves, deve considerar-se o tratamento com fatores de crescimento hematopoiético e/ou a interrupção da dose (ver secção 4.2).

A biodisponibilidade do ganciclovir, após dose única de 900 mg de valganciclovir é de aproximadamente 60%, comparativamente com aproximadamente 6% após administração de 1000 mg de ganciclovir oral (cápsulas). Uma exposição excessiva ao ganciclovir pode ser associada a reações adversas que põem a vida em risco.

Desta forma, é aconselhável que as doses recomendadas sejam cuidadosamente respeitadas quando se institui a terapêutica, quando se passa do tratamento de indução para o de manutenção e nos doentes que deixam de tomar ganciclovir oral para passarem a tomar o valganciclovir, uma vez que valganciclovir Farmoz não pode ser substituído

pelo ganciclovir cápsulas, numa base de um para um. Os doentes que substituem o ganciclovir cápsulas devem ser alertados para o risco de sobredosagem se tomarem um número de comprimidos de Valganciclovir Farmoz superior ao prescrito (ver secções 4.2 e 4.9).

Em doentes com função renal insuficiente, são necessários ajustes de dose de acordo com os valores da depuração da creatinina (ver secções 4.2 e 5.2).

Valganciclovir Farmoz comprimidos revestidos por película não deve ser administrado em doentes em hemodiálise (ver secções 4.2 e 5.2).

Em doentes a tomar imipenem-cilastatina e ganciclovir, foram notificadas convulsões. Valganciclovir Farmoz não deve ser utilizado concomitantemente com imipenemcilastatina, exceto se os potenciais benefícios ultrapassarem os potenciais riscos (ver secção 4.5).

Doentes tratados com Valganciclovir Farmoz e com (a) didanosina, (b) fármacos conhecidos por causarem mielodepressão (por exemplo a zidovudina) ou com (c) fármacos que afetem a função renal, devem ser cuidadosamente monitorizados em relação a sinais de toxicidade adicional (ver secção 4.5).

O estudo clínico controlado em que se utilizou valganciclovir na profilaxia da doença causada por CMV em doentes submetidos a transplante, descrito na secção 5.1, não incluiu doentes submetidos a transplantes de pulmão e intestinal. Desta forma, a experiência nestes doentes é limitada.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

##### Interações medicamentosas com valganciclovir

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com valganciclovir, in vivo. Uma vez que o valganciclovir é extensa e rapidamente metabolizado em ganciclovir, as interações medicamentosas associadas ao ganciclovir são também esperadas para o valganciclovir.

##### Interações medicamentosas com o ganciclovir

###### Imipenem-cilastatina

Em doentes a tomar concomitantemente ganciclovir e imipenem-cilastatina foram notificados casos de convulsões. Estes fármacos não devem ser usados concomitantemente, a não ser que os potenciais benefícios ultrapassem os riscos potenciais (ver secção 4.4).

###### Probenecida

Quando a probenecida foi administrada simultaneamente com o ganciclovir oral, verificou-se uma redução estatisticamente significativa da depuração renal do ganciclovir (20%), conduzindo a um aumento estatisticamente significativo da exposição (40%). Estas alterações foram consistentes com o mecanismo de interação que envolve competição para a secreção tubular renal. Desta forma, os doentes que estejam a tomar probenecida e valganciclovir simultaneamente, devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à toxicidade do ganciclovir.

#### Trimetoprim

Não foram observadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas quando o trimetoprim e o ganciclovir oral foram administrados em associação. Contudo, existe um potencial para aumento da toxicidade, uma vez que os dois fármacos são conhecidos por serem mielodepressores. Desta forma, a sua associação só deve ser utilizada se os potenciais benefícios ultrapassarem os potenciais riscos.

#### Micofenolato de Mofetil

Tendo em conta que tanto o micofenolato mofetil (MMF), como o ganciclovir têm potencial para causar neutropenia e leucopenia, os doentes devem ser monitorizados relativamente à toxicidade aditiva.

#### Estavudina

Não se observaram interações clinicamente significativas quando a estavudina e o ganciclovir oral foram administrados em associação.

#### Zidovudina

Quando a zidovudina foi administrada na presença de ganciclovir oral observou-se um ligeiro aumento (17%), mas estatisticamente significativo, na AUC da zidovudina. Também se observou uma tendência para a diminuição das concentrações de ganciclovir quando administrado com zidovudina, embora sem significado estatístico. Todavia, dado que a zidovudina e o ganciclovir têm potencial para provocar neutropenia e anemia, alguns doentes podem não tolerar o tratamento concomitante na posologia completa (ver secção 4.4).

#### Didanosina

Verificou-se que as concentrações plasmáticas de didanosina aumentam consistentemente quando esta é administrada com o ganciclovir (quer intravenoso, quer oral). Com doses de ganciclovir oral de 3 e 6 g/dia, observou-se um aumento na AUC da didanosina entre 84 e 124% e, do mesmo modo, com doses intravenosas de ganciclovir a 5 e 10 mg/kg/dia, verificou-se um aumento da AUC da didanosina entre 38 e 67%. Não se verificou um efeito clinicamente significativo nas concentrações do ganciclovir. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente à toxicidade da didanosina (ver secção 4.4).

Outros antirretrovíricos (incluindo o tratamento para o VIH, VHB/VHC)

É improvável que, em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes de ganciclovir ou outros antivíricos para inibição do vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou do VHB/VHC, haja um efeito sinérgico ou antagónico na atividade de ganciclovir ou de outros antivíricos.

O potencial de interação metabólica do valganciclovir ou ganciclovir é baixo porque o citocromo P450 não está envolvido no metabolismo do valganciclovir nem do ganciclovir. Adicionalmente, o ganciclovir não é um substrato da glicoproteína P, nem afeta a UDP glucuronosil transferase (enzima UGT). Portanto, é improvável que ocorram interações metabólicas e de transporte de fármaco entre o valganciclovir ou ganciclovir e as seguintes classes de antivíricos:

- Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (NNRTIs), p.ex. rilpivirina, etravirina, efavirenz;
- Inibidores da protease (IPs), p.ex. darunavir, boceprevir e telaprevir;
- Inibidores da entrada (inibidor da fusão e antagonista do corecotor CCR5), p. ex. enfuvirtida e maraviroc;
- Inibidor da transferência de cadeia da integrase (INSTI), p.ex. raltegravir

Uma vez que o ganciclovir é excretado através do rim via filtração glomerular e secreção tubular ativa (secção 5.2), a coadministração de valganciclovir com outros fármacos antivíricos, que possuem a mesma via de secreção tubular, podem alterar as concentrações plasmáticas de valganciclovir e/ou de fármacos coadministrados.

Alguns exemplos incluem análogos de núcleos(t)ídeos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs) (incluindo aqueles que são utilizados para o tratamento do VHB), p.ex. lamivudina, emtricitabina, tenofovir, adefovir e entecavir. A depuração renal de ganciclovir pode também ser inibida devido à nefrotoxicidade causada por fármacos como o cidofovir, foscarnet, NRTIs (p.ex. tenofovir, adefovir). Deve apenas ser considerado o uso concomitante de valganciclovir com qualquer um destes fármacos se os potenciais benefícios ultrapassarem os potenciais riscos (ver secção 4.4).

Outras interações medicamentosas potenciais

A toxicidade pode aumentar quando o valganciclovir é coadministrado com, ou administrado imediatamente antes ou depois de outros fármacos que inibam a replicação de populações de células de divisão rápida, como por exemplo as da medula óssea, espermatogónias, camadas germinativas da pele e da mucosa gastrointestinal. Exemplos deste tipo de fármacos são: dapsona, pentamidina, flucitosina, vincristina, vinblastina, adriamicina, anfotericina B, associações trimetoprim/sulfonamidas, análogos nucleosídeos, hidroxíureia e interferões peguilados/ribavirina (com ou sem boceprevir ou telaprevir).

A utilização concomitante de todos estes fármacos com o valganciclovir, só deve ser considerada quando os potenciais benefícios ultrapassarem os riscos potenciais (ver secção 4.4).

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Não existem dados sobre o uso de valganciclovir em mulheres grávidas. O seu metabolito ativo, o ganciclovir, difunde-se rapidamente através da placenta humana.

Tendo em conta o seu mecanismo de ação farmacológica e a toxicidade reprodutiva observada nos estudos em animais com ganciclovir (ver secção 5.3), existe um risco teórico de teratogenicidade no ser humano.

Valganciclovir Farmoz não deve ser utilizado durante a gravidez, a não ser que os benefícios terapêuticos para a mãe se sobreponham aos potenciais riscos teratogénicos para a criança.

##### Amamentação

Não se sabe se o ganciclovir é excretado pelo leite materno. No entanto, a excreção do ganciclovir no leite materno, dando origem a reações adversas graves no bebé amamentado, não pode ser excluída. Assim, a amamentação tem de ser descontinuada (ver secção 4.3).

##### Fertilidade

As mulheres em idade fértil têm de ser aconselhadas a usar contraceção eficaz durante o tratamento. Os doentes do sexo masculino têm de ser aconselhados a usar um método de contraceção do tipo barreira durante o tratamento e, pelo menos, até 90 dias depois do tratamento com Valganciclovir Farmoz, a não ser que se tenha a certeza absoluta que a sua parceira não está em risco de engravidar (ver secção 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Com o uso de valganciclovir e/ou ganciclovir foram notificados casos de convulsões, sedação, tonturas, ataxia e/ou confusão. Se estas situações ocorrerem podem afetar o desempenho de tarefas que requerem atenção, incluindo a capacidade do doente para conduzir ou operar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

O valganciclovir é um pró-fármaco do ganciclovir, que é rápida e extensamente metabolizado em ganciclovir, após administração oral. Os efeitos indesejáveis conhecidos por estarem associados ao uso de ganciclovir, podem ser esperados com o uso de valganciclovir. Todos os efeitos indesejáveis observados nos ensaios clínicos com o valganciclovir foram previamente observados com o ganciclovir.

As reações adversas medicamentosas notificadas com maior frequência, após a administração do valganciclovir em adultos são neutropenia, anemia e diarreia.

O valganciclovir está associado a um maior risco de diarreia, quando comparado ao ganciclovir intravenoso. Adicionalmente, e relativamente ao ganciclovir oral, o valganciclovir está associado a um risco maior de ocorrência de neutropenia e leucopenia.

A neutropenia grave (CAN < 500 células /ml) é observada mais frequentemente em doentes com SIDA com retinite causada por CMV em tratamento com valganciclovir, do que em doentes submetidos a transplante de órgãos sólidos em tratamento com valganciclovir (ver secção 4.4).

Na tabela seguinte é apresentada a frequência de reações adversas notificadas em ensaios clínicos com valganciclovir, ganciclovir oral ou ganciclovir intravenoso. As reações adversas apresentadas foram notificadas em ensaios clínicos realizados em doentes com SIDA no tratamento de indução ou manutenção da retinite causada por CMV ou na profilaxia da doença causada por CMV em doentes submetidos a transplante de fígado, rim ou coração. O termo (grave) entre parêntesis, que surge na tabela, indica que a reação adversa foi notificada como tendo ocorrido em doentes quer com uma intensidade ligeira/moderada quer com intensidade grave/que põe a vida em risco, na frequência especificada.

Nos doentes adultos sujeitos a transplante de rim com elevado risco de desenvolverem doença causada por CMV (D+/R-), o perfil global de segurança de valganciclovir não alterou com a extensão da profilaxia até 200 dias. No braço de 200 dias, foi notificada uma incidência ligeiramente superior de leucopenia, enquanto a incidência da neutropenia, anemia e trombocitopenia foram semelhantes em ambos os braços.

Lista tabular das reações adversas

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Sistema de órgãos	Muito Frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)	Pouco Frequentes (≥1/1000 a < 1/100)	Raros (≥1/10000 a < 1/1000)
Infeções e infestações		Candidíase oral, sepsis (bacteremia, viremia), celulite, infeção do trato urinário		

Sistema de órgãos	Muito Frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)	Pouco Frequentes (≥1/1000 a < 1/100)	Raros (≥1/10000 a < 1/1000)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (grave), anemia	Anemia (grave), trombocitopenia (grave), leucopenia (grave), pancitopenia (grave)	Insuficiência da medula óssea	Anemia aplásica
Doenças do sistema imunitário			Reação anafilática	
Doenças do metabolismo e		Apetite diminuído, anorexia		
Perturbações do foro psiquiátrico da nutrição		Depressão, ansiedade, confusão, pensamentos anormais	Agitação, perturbações psicóticas, alucinações	
Doenças do sistema nervoso		Cefaleia, insónia, (alteração do paladar), hipoestesia, parastesia, neuropatia periférica, tonturas, convulsões	Tremor	
Afeções oculares		Edema macular, descolamento da retina, moscas volantes, dor ocular	Perturbações visuais, conjuntivite	
Afeções do ouvido e do labirinto		Dor de ouvidos	Surdez	
Cardiopatias			Arritmia	
Vasculopatias			Hipotensão	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia	Tosse		

Sistema de órgãos	Muito Frequentes ( $\geq 1/10$ )	Frequentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Pouco Frequentes ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Raros ( $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$ )
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Náuseas, vômitos, dor abdominal, dor abdominal superior, dispepsia, obstipação, flatulência, disfagia	Distensão abdominal, ulceração da boca, pancreatite	
Afeções hepatobiliares		Função hepática anormal (grave), fosfatase alcalina no sangue aumentada, aspartato aminotransferase aumentada	Alanina aminotransferase aumentada	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Dermatite, suores noturnos, prurido	Alopecia, urticária, pele seca	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dorsalgia, mialgia, artralgia, espasmos musculares		
Doenças renais e urinárias		Diminuição da depuração renal da creatinina, compromisso renal	Hematúria, insuficiência renal	
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Infertilidade masculina	
Perturbações gerais e alterações no local de		Fadiga, pirexia, arrepios, dor, dor torácica, mal-estar, astenia		
Exames complementares de diagnóstico		Diminuição do peso, creatininemia		

Sistema de órgãos	Muito Frequentes ( $\geq 1/10$ )	Frequentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Pouco Frequentes ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Raros ( $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$ )
administração		aumentada		

A trombocitopenia grave pode estar associada a hemorragia potencialmente fatal.

O descolamento da retina foi apenas notificado em doentes com SIDA tratados com valganciclovir para a retinite causada por CMV.

#### População pediátrica

O valganciclovir foi estudado em 179 doentes pediátricos (com idades entre as 3 semanas e os 16 anos) submetidos a transplante de órgãos sólidos, com elevado risco de desenvolverem doença causada por CMV e em 133 recém-nascidos com doença CMV congénita sintomática (idades entre os 2 e 31 dias), com uma duração de exposição ao ganciclovir entre 2 e 200 dias.

As reações adversas notificadas com maior frequência nos ensaios clínicos para tratamento de doentes pediátricos foram diarreia, náusea, neutropenia, leucopenia e anemia.

Nos doentes pediátricos submetidos a transplante de órgãos sólidos, o perfil global de segurança foi semelhante em comparação com os adultos. No entanto, as taxas de certos tipos de acontecimentos adversos, tal como infeção do trato respiratório superior, pirexia, dor abdominal e disúria, que poderão ser característicos da população pediátrica, foram notificados numa incidência superior em doentes pediátricos do que em adultos. Nos dois estudos realizados em doentes pediátricos sujeitos a transplante de órgãos sólidos, foi notificada uma incidência ligeiramente superior de neutropenia, quando comparados com os adultos, no entanto, na população pediátrica não se observou uma correlação entre neutropenia e acontecimentos adversos infecciosos.

Nos doentes pediátricos submetidos a transplante de rim, o prolongamento da exposição a valganciclovir até 200 dias não foi associada a um aumento global na incidência de acontecimentos adversos. A incidência de neutropenia grave foi superior ( $CAN < 500/ml$ ) nos doentes pediátricos renais tratados até ao Dia 200 em comparação com os doentes pediátricos tratados até ao Dia 100 e com os doentes adultos submetidos a transplante do rim tratados até ao Dia 100 ou Dia 200 (ver secção 4.4).

Os dados disponíveis em recém-nascidos ou crianças com infeção por CMV congénita sintomática tratados com valganciclovir são limitados, no entanto, a segurança parece ser consistente com o perfil de segurança conhecido de valganciclovir/ganciclovir.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco

do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado abaixo:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

##### Sobredosagem com valganciclovir

Um adulto desenvolveu depressão da medula óssea fatal (aplasia medular) após vários dias de tratamento com doses que eram, pelo menos, 10 vezes superiores às recomendadas para o seu grau de compromisso renal (depuração da creatinina diminuída).

Espera-se que uma sobredosagem de valganciclovir possa também resultar num aumento da toxicidade renal (ver secções 4.2 e 4.4).

Em caso de sobredosagem com valganciclovir, a hemodiálise e a hidratação podem ser benéficas para a diminuição das concentrações plasmáticas do valganciclovir (ver secção 5.2).

##### Sobredosagem com ganciclovir intravenoso

Foram notificados casos de sobredosagem com ganciclovir intravenoso, em ensaios clínicos e no período de comercialização. Em alguns destes casos, não foram notificados acontecimentos adversos. A maioria dos doentes sofreu um ou mais dos seguintes acontecimentos adversos:

- Toxicidade hematológica: pancitopenia, depressão da medula óssea, aplasia medular, leucopenia, neutropenia, granulocitopenia.
- Hepatotxicidade: hepatite, alteração da função hepática.
- Toxicidade renal: agravamento da hematúria num doente com compromisso renal pré existente, insuficiência renal aguda, creatinina elevada.
- Toxicidade gastrointestinal: dor abdominal, diarreia, vômito.
- Neurotoxicidade: tremor generalizado, convulsões.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.3.2 Medicamentos Anti-infecciosos. Antivíricos. Outros antivíricos, código ATC: J05A B14.

### Mecanismo de ação

O valganciclovir é um éster L-valil (pró-fármaco) do ganciclovir. Após administração oral o valganciclovir é rápida e extensamente metabolizado pelas esterases intestinais e hepáticas em ganciclovir. O ganciclovir é um análogo sintético do nucleósido 2'-desoxiguanosina e inibe a replicação do vírus herpes in vitro e in vivo.

Os vírus humanos sensíveis incluem o citomegalovírus humano (CMVH), vírus herpes simplex -1 e -2 (VHS-1 e VHS-2), vírus herpes humano -6, -7 e -8 (VHH-6, VHH-7, VHH-8), vírus Epstein-Barr (VEB), vírus varicella-zoster (VVZ) e vírus hepatite B.

Em células infetadas por CMV, o ganciclovir é inicialmente fosforilado em ganciclovir monofosfato pela cinase viral proteica, pUL97. Posteriormente, ocorre fosforilação através de cinases celulares dando origem ao ganciclovir trifosfato, que é lentamente metabolizado a nível intracelular. O metabolismo do trifosfato tem sido observado em células infetadas por vírus herpes simplex e citomegalovírus humano com semividas de 18 e entre 6 e 24 horas, respetivamente, após remoção do ganciclovir extracelular. Uma vez que a fosforilação é largamente dependente da cinase viral, a fosforilação do ganciclovir ocorre preferencialmente nas células infetadas por vírus.

A atividade virustática do ganciclovir é devida à inibição da síntese do ADN viral por: (a) inibição competitiva da incorporação da desoxiguanosina-trifosfato no ADN através da ADN polimerase viral, e (b) incorporação do trifosfato de ganciclovir no ADN viral causando a terminação da cadeia de ADN viral ou uma elongação muito limitada desta.

### Atividade antivírica

O valor da atividade antivírica in vitro, determinado pela CI50 do ganciclovir contra o CMV, é da ordem de 0,08  $\mu$ M (0,02  $\mu$ g/ml) a 14  $\mu$ M (3,5  $\mu$ g/ml).

O efeito clínico antivírico do valganciclovir foi demonstrado no tratamento de doentes com SIDA com retinite causada por CMV recentemente diagnosticada. A eliminação de CMV na urina, existente em 46% (32/69) dos doentes no início do estudo, diminuiu, passando a estar presente em apenas 7% (4/55) dos doentes após 4 semanas de tratamento com valganciclovir.

### Eficácia e segurança clínicas

Doentes adultos

Tratamento da retinite causada por CMV

Num estudo, doentes com retinite causada por CMV recentemente diagnosticada foram aleatoriamente incluídos em 2 grupos de tratamento de indução: um com valganciclovir, 900 mg (duas vezes por dia), e outro com ganciclovir intravenoso, 5mg/kg (duas vezes por dia). A proporção de doentes com progressão de retinite por CMV, determinada por fotografia, na semana 4, foi comparável nos 2 grupos de tratamento, 7 doentes num total de 70 doentes progrediram no grupo de tratamento com ganciclovir IV e 7 doentes num total de 71 doentes progrediram no grupo de tratamento com valganciclovir.

Após o tratamento de indução, todos os doentes deste estudo iniciaram o tratamento de manutenção com uma dose diária única de valganciclovir de 900 mg. O tempo médio (mediana) desde a distribuição aleatória dos doentes até à progressão de retinite causada por CMV foi de 226 (160) dias no grupo de tratamento de indução e de manutenção com valganciclovir, e de 219 (125) dias no grupo de tratamento de indução com ganciclovir intravenoso e de tratamento de manutenção com valganciclovir.

### Prevenção da doença causada por CMV após o transplante

Um ensaio clínico em dupla ocultação, double-dummy, com comparador ativo realizou-se em doentes submetidos a transplante de coração, fígado e rim (neste estudo não se incluíram doentes submetidos a transplante de pulmão ou gastrointestinal) com elevado risco de desenvolverem doença causada por CMV (D+/R-), tratados com valganciclovir (900 mg, uma vez por dia) ou ganciclovir oral (1000mg, três vezes por dia). O tratamento teve início nos primeiros 10 dias após o transplante e terminou no Dia 100 após o transplante. A incidência de doença causada por CMV (síndrome causada por CMV + doença invasiva do tecido), durante os primeiros 6 meses após o transplante foi de 12,1 % no braço de valganciclovir (n = 239) comparativamente com 15,2 % no braço do ganciclovir oral (n = 125). A grande maioria dos casos ocorreu após a finalização da profilaxia (após o Dia 100) ocorrendo mais tarde (em média) no braço de valganciclovir do que no braço do ganciclovir oral. A incidência de rejeição aguda nos primeiros 6 meses foi de 29,7% em doentes aleatoriamente distribuídos para o braço de valganciclovir, comparativamente com 36,0% em doentes incluídos no braço do ganciclovir oral. A incidência de perda do enxerto foi equivalente em ambos os braços de tratamento, ocorrendo em 0,8% dos doentes.

Foi realizado um estudo em dupla ocultação, controlado por placebo, em 326 doentes submetidos a transplante de rim, com risco elevado de desenvolverem doença causada por CMV (D+/R-), para avaliar a eficácia e a segurança de prolongar a profilaxia do CMV com valganciclovir de 100 para 200 dias após o transplante. Os doentes foram aleatorizados (1:1) para receber valganciclovir comprimidos (900 mg/dia) com início nos 10 dias após o transplante e até ao dia 200 ou até ao dia 100 após o transplante seguido de 100 dias de placebo.

A proporção de doentes que desenvolveu doença causada por CMV durante os primeiros 12 meses após o transplante é mencionada abaixo.

Percentagem de doentes submetidos a transplante de rim com doença causada por CMV<sup>1</sup>, população ITT aos 12 meses<sup>A</sup>

	Valganciclovir 900 mg/dia 100 Dias (N = 163)	Valganciclovir 900 mg/dia 200 Dias (N = 155)	Diferença entre grupos de tratamento
Doentes com doença causada por CMV confirmada ou assumida <sup>2</sup>	71 (43,6%) [35,8% ; 51,5%]	36 (23,2%) [16,8% ; 30,7%]	20,3% [9,9% ; 30,8%]
Doentes com doença causada por CMV confirmada	60 (36,8%) [29,4% ; 44,7%]	25 (16,1%) [10,7% ; 22,9%]	20,7% [10,9% ; 30,4%]

<sup>1</sup> Doença causada por CMV é definida como síndrome CMV ou CMV com invasão de tecidos.

<sup>2</sup> Doença CMV confirmada é um caso de doença causada por CMV confirmado clinicamente. Assumiu-se que os doentes tinham doença causada por CMV nos casos em que não tivesse sido realizada avaliação à semana 52 e não tivesse havido confirmação de doença causada por CMV antes dessa altura.

<sup>A</sup> Os resultados obtidos até aos 24 meses estavam em linha com os resultados obtidos até aos 12 meses: a incidência de doença causada por CMV confirmada ou assumida foi de 48,5% no braço de tratamento dos 100 dias versus 34,2% no braço de tratamento dos 200 dias; a diferença entre os grupos de tratamento foi de 14,3% [3,2 %; 25,3%].

Significativamente menos doentes de alto risco submetidos a transplante de rim desenvolveram doença causada por CMV sob profilaxia do CMV com valganciclovir até ao dia 200 pós transplante, comparativamente com doentes que receberam valganciclovir para profilaxia do CMV até ao Dia 100 pós-transplante.

A taxa de sobrevivência do enxerto, bem como a incidência de rejeição aguda comprovada por biopsia, foram semelhantes em ambos os grupos de tratamento. A taxa de sobrevivência do enxerto aos 12 meses pós-transplante foi de 98,2% (160/163) para o regime de 100 dias e de 98,1% (152/155) para o regime de 200 dias. Até aos 24 meses após o transplante foram notificados quatro casos adicionais de perda do enxerto, todos no grupo dos 100 dias de tratamento. A incidência de rejeição aguda comprovada por biopsia aos 12 meses após o transplante foi de 17,2% (28/163) para o regime de 100 dias e de 11,0% (17/155) para o regime de 200 dias. Até aos 24 meses após o transplante foi notificado um caso adicional no grupo de 200 dias de tratamento.

### Resistência viral

A resistência viral ao ganciclovir pode ocorrer após tratamento crónico com valganciclovir, através da seleção de mutações no gene da cinase viral (UL97), responsável pela monofosforilação do ganciclovir, e/ou do gene da polimerase viral (UL54). Os vírus que contenham mutações no gene UL97 são resistentes só ao ganciclovir, enquanto vírus com mutações ao nível do gene UL54 são resistentes ao ganciclovir, mas podem demonstrar resistência cruzada a outros antivíricos que também atuam na polimerase viral.

## Tratamento da retinite causada por CMV

Uma análise genotípica do CMV em isolados de leucócitos polimorfonucleares (LPMN) provenientes de 148 doentes, com retinite causada por CMV, incluídos num ensaio clínico, demonstrou que após 3, 6, 12 e 18 meses de tratamento com valganciclovir, 2,2%, 6,5%, 12,8% e 15,3% respetivamente, continham mutações no gene UL97.

Prevenção da doença causada por CMV após o transplante

### Estudo com comparador ativo

A resistência foi estudada através de análises genotípicas do CMV em amostras de LPMN recolhidos i) no Dia 100 (final do estudo de profilaxia, com o fármaco) e ii) em casos de suspeita de doença causada por CMV até 6 meses após o transplante.

Foram recolhidas 198 amostras do Dia 100 de 245 doentes randomizados para receber valganciclovir e da avaliação não se observaram mutações de resistência ao ganciclovir. Comparativamente, em 103 amostras recolhidas de doentes no braço comparador de ganciclovir oral, observaram-se 2 (1,9%) mutações de resistência ao ganciclovir.

Dos 245 doentes randomizados para receber valganciclovir, testaram-se amostras de 50 doentes com suspeita de doença causada por CMV e não se observaram mutações de resistência. Dos 127 doentes randomizados para o braço comparador de ganciclovir, analisaram-se amostras de 29 doentes com suspeita de doença causada por CMV. Observaram-se duas mutações de resistência, correspondendo a uma incidência de resistência de 6,9%.

### Estudo de prolongamento da profilaxia pós-transplante de 100 para 200 dias

A análise genotípica foi realizada nos genes UL54 e UL97 derivados de vírus extraídos de 72 doentes que obedeciam ao critério de análise de resistência: doentes que revelavam uma carga viral positiva (> 600 cópias/ml) no final da profilaxia e/ou doentes que tinham confirmação de doença causada por CMV até aos 12 meses (52 semanas) após o transplante. Três doentes em cada grupo de tratamento tinham uma resistência conhecida ao ganciclovir.

População pediátrica

## Tratamento da retinite causada por CMV

A Agência Europeia do Medicamento dispensou a obrigação da realização de estudos em todas as subpopulações de doentes pediátricos imunocomprometidos com infeção causada por CMV e tratados com valganciclovir (ver secção 4.2 para informação sobre uso pediátrico)

Prevenção da doença causada por CMV após o transplante

Um estudo farmacocinético e de segurança de fase II em doentes pediátricos recetores de transplante de órgão sólido (com idades entre os 4 meses e os 16 anos, n = 63) a receber valganciclovir uma vez por dia até 100 dias de acordo com um algoritmo posológico pediátrico (ver secção 4.2) produziu exposições semelhantes às dos adultos (ver secção 5.2). O seguimento após o tratamento foi de 12 semanas. O estado serológico CMV D/R inicial era D+/R- em 40%, D+/R+ em 38%, D-/R+ em 19% e D-/R- em 3% dos casos. A presença do vírus CMV foi notificada em 7 doentes. As reações adversas medicamentosas foram de natureza semelhante às observadas nos adultos (ver secção 4.8).

Um estudo de tolerabilidade de fase IV em doentes pediátricos recetores de transplante de rim (com idades entre o 1 e os 16 anos, n=57) a receber valganciclovir uma vez por dia até 200 dias, de acordo com o algoritmo posológico (ver secção 4.2) resultou numa baixa incidência de CMV. O seguimento após tratamento foi de 24 semanas. O estado serológico CMV D/R inicial era D+/R+ em 45%, D+/R- em 39%, D-/R+ em 7%, D-/R- em 7% e ND/R+ em 2% dos casos. Foi notificada viremia em 3 doentes e houve suspeita de um caso de síndrome causada por CMV num doente, no entanto, não foi confirmada pela realização do teste de detecção de CMV por PCR por um laboratório de referência. As reações adversas a medicamentos observadas foram de natureza semelhante às observadas nos doentes adultos (ver secção 4.8).

Estes dados suportam a extrapolação dos dados de eficácia dos adultos para crianças e fornecem recomendações posológicas para os doentes pediátricos.

Um estudo de farmacocinética e segurança de fase I em doentes sujeitos a transplante do coração (com idades compreendidas entre as 3 semanas e os 125 dias, n=14) que receberam, em 2 dias consecutivos, uma dose única de valganciclovir de acordo com o algoritmo de dosagem pediátrica (ver secção 4.2), produziram exposições semelhantes à dos adultos (ver secção 5.2). O seguimento após o tratamento foi de 7 dias. O perfil de segurança com outros estudos pediátricos e em adultos foi consistente, no entanto, neste estudo o número de doentes e a exposição ao valganciclovir foram limitados.

#### Doença CMV congénita

A eficácia e segurança do ganciclovir e/ou valganciclovir foram estudadas em 2 estudos em recém-nascidos e crianças com infeção CMV congénita e sintomática.

No primeiro estudo, a farmacocinética e segurança de uma dose única de valganciclovir (dose variando entre 14-16-20 mg/kg/dose) foram estudadas em 24 recém-nascidos (com idades entre os 8 e os 34 dias) com doença CMV congénita sintomática (ver secção 5.2). Os recém-nascidos receberam 6 semanas de tratamento antiviral. Dezanove dos 24 doentes receberam até 4 semanas de tratamento com valganciclovir oral e nas 2 semanas remanescentes receberam ganciclovir i.v.. Os restantes 5 doentes receberam ganciclovir i.v. durante a maior parte do período de estudo. No segundo estudo, a eficácia e segurança foram estudadas em 109 crianças, com idades entre os 2 e os 30 dias, com doença CMV congénita sintomática tratadas com valganciclovir durante seis semanas

versus seis meses. Todas as crianças receberam uma dose oral de valganciclovir a 16 mg/kg, duas vezes por dia, durante 6 semanas. Após 6 semanas de tratamento, as crianças foram aleatorizadas 1:1 para continuarem o tratamento com a mesma dose de valganciclovir ou para receberem o placebo correspondente até completarem 6 meses de tratamento.

Esta indicação de tratamento não é atualmente recomendada para valganciclovir. O desenho do estudo e os resultados obtidos são demasiado limitados para permitir conclusões apropriadas de eficácia e segurança acerca de valganciclovir.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas do valganciclovir foram avaliadas em doentes seropositivos ao VIH e CMV, em doentes com SIDA e retinite causada por CMV e em doentes submetidos a transplantes de órgãos.

### Absorção

O valganciclovir é um pró-fármaco do ganciclovir. É bem absorvido a partir do trato gastrointestinal e é rápida e extensamente metabolizado em ganciclovir na parede intestinal e no fígado. A exposição sistémica ao valganciclovir é transitória e baixa. A biodisponibilidade absoluta do ganciclovir a partir do valganciclovir é de aproximadamente 60% em toda a população de doentes estudada e a exposição resultante ao ganciclovir é semelhante à que é observada com o ganciclovir após administração intravenosa (ver tabela seguinte). Comparativamente, a biodisponibilidade do ganciclovir após administração de 1000 mg de ganciclovir oral (cápsulas) é de 6-8%.

### Valganciclovir em doentes VIH-positivos, CMV-positivos

A exposição sistémica em doentes seropositivos para o VIH e para o CMV após administração do ganciclovir e valganciclovir, duas vezes por dia, durante uma semana é a seguinte:

Parâmetro	Ganciclovir (5 mg/kg, i.v.) n = 18	Valganciclovir (900 mg, p.o.) n = 25	
		Ganciclovir	Valganciclovir
AUC (0-12 h) (µg.h/ml)	28,6 ± 9,0	32,8 ± 10,1	0,37 ± 0,22
Cmax (µg/ml)	10,4 ± 4,9	6,7 ± 2,1	0,18 ± 0,06

Demonstrou-se que a eficácia do ganciclovir no aumento do tempo até à progressão de retinite causada por CMV está relacionada com a exposição sistémica (AUC).

### Valganciclovir em doentes submetidos a transplante de órgãos

A exposição sistémica do ganciclovir, no estado de equilíbrio, após administração oral diária de ganciclovir e valganciclovir, em doentes submetidos a transplante de órgãos é a seguinte:

Parâmetro	Ganciclovir (1000 mg, três vezes por dia) n = 82	Valganciclovir (900 mg, uma vez por dia.) n = 161
		Ganciclovir
AUC (0-24 h) ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	28,0 $\pm$ 10,9	46,3 $\pm$ 15,2
Cmax ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	1,4 $\pm$ 0,5	5,3 $\pm$ 1,5

A exposição sistémica do ganciclovir em doentes submetidos a transplante de coração, rim e fígado foi semelhante após administração oral do valganciclovir, considerando o ajuste posológico estabelecido de acordo com a função renal.

#### Efeito dos alimentos

A proporcionalidade entre a dose administrada e a AUC de ganciclovir, após administração de doses entre 450 e 2625 mg de valganciclovir, só foi demonstrada com a ingestão concomitante de alimentos. Quando o valganciclovir foi administrado com alimentos, na dose recomendada de 900 mg, observaram-se valores médios mais elevados da AUC (aproximadamente 30%) e da Cmax de ganciclovir (aproximadamente 14%), comparativamente com administração realizada em jejum.

Quando o valganciclovir foi administrado com alimentos verificou-se uma diminuição da variação interindividual na exposição ao ganciclovir. No âmbito dos ensaios clínicos, o valganciclovir foi unicamente administrado com alimentos. Desta forma, recomenda-se que valganciclovir seja administrado com alimentos (ver secção 4.2).

#### Distribuição

Dada a rápida conversão do valganciclovir em ganciclovir, a ligação do valganciclovir às proteínas plasmáticas não foi determinada. A ligação do ganciclovir às proteínas plasmáticas foi de 1-2% em concentrações desde 0,5 a 51 mg/ml. Após administração intravenosa do ganciclovir, o volume de distribuição (Vd) no estado de equilíbrio foi de 0,680  $\pm$  0,161 l/kg (n = 114).

#### Biotransformação

O valganciclovir é rápido e extensamente metabolizado em ganciclovir. Não foram detetados outros metabolitos. Nenhum metabolito do ganciclovir radiomarcado e

administrado por via oral (1000 mg em dose única) contribuiu com mais de 1-2% da radioatividade recuperada nas fezes ou urina.

### Eliminação

A principal via de eliminação do valganciclovir, após administração, é a excreção renal quer por filtração glomerular quer por secreção tubular ativa, sob a forma de ganciclovir. A depuração renal representa  $81,5\% \pm 22\%$  ( $n = 70$ ) da depuração sistémica do ganciclovir. A estimativa post-hoc Bayesian da depuração aparente média da população do ganciclovir em doentes com  $DCr > 60$  ml/min é de  $14,05 \pm 4,13$  l/h. Em doentes com compromisso renal, a depuração aparente média do ganciclovir é de  $8,46 \pm 1,67$  l/h ( $DCr$  entre 40 e 60 ml/min) e de  $7,00 \pm 1,08$  l/h ( $DCr$  entre 25 e 40 ml/min). Em doentes seropositivos para o VIH e para o CMV, a semivida do ganciclovir proveniente do valganciclovir é de  $4,1 \pm 0,9$  horas.

### Farmacocinética em populações especiais

#### Doentes com compromisso renal

Uma diminuição da função renal resultou numa diminuição da depuração do ganciclovir proveniente do valganciclovir, com um correspondente aumento da semivida terminal. Deste modo, é necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso renal (ver secções 4.2 e 4.4).

#### Doentes em hemodiálise

Não é possível fazer recomendações de dose para valganciclovir 450 mg, comprimidos revestidos por película, em doentes em hemodiálise. Isto porque a dose individual de valganciclovir necessária para estes doentes, é menor do que a dosagem dos comprimidos de 450 mg de Valganciclovir Farmoz. Desta forma, Valganciclovir Farmoz comprimidos revestidos por película não deve ser utilizado nestes doentes (ver secções 4.2 e 4.4).

#### Doentes com afeção hepática

A eficácia e segurança do valganciclovir comprimidos revestidos por película não foram estudadas em doentes com afeção hepática. A afeção hepática não deve afetar a farmacocinética do ganciclovir, uma vez que este é excretado por via renal, consequentemente, não é recomendada nenhuma dose específica.

#### Doentes com fibrose cística

Num estudo de farmacocinética de fase I em recetores de transplante de pulmão com ou sem fibrose cística (FC), 31 doentes (16 FC/15 não FC) receberam profilaxia pós-transplante com 900 mg/dia de valganciclovir. O estudo indicou que em recetores de transplante de pulmão, a fibrose cística não teve influência estatisticamente significativa na exposição global sistémica média ao ganciclovir. A exposição ao ganciclovir em recetores de transplante de pulmão foi comparável à que é demonstrada como sendo

eficaz na prevenção da doença causada por CMV em outros recetores de transplante de órgãos sólidos.

#### População pediátrica

Num estudo farmacocinético e de segurança de fase II em doentes pediátricos recetores de transplante de órgão sólido (com idades entre os 4 meses e os 16 anos, n = 63) o valganciclovir foi administrado uma vez por dia durante até 100 dias. Os parâmetros farmacocinéticos foram semelhantes em todos os tipos de órgãos e intervalos de idades e foram comparáveis aos dos adultos. O modelo farmacocinético populacional sugeriu que a biodisponibilidade era de aproximadamente 60%. A depuração foi positivamente influenciada quer pela área de superfície corporal, quer pela função renal.

Num estudo de farmacocinética e segurança de fase I em recetores de transplante ao coração pediátricos (com idades entre as 3 semanas e os 125 dias, n=14), o valganciclovir foi administrado uma vez por dia durante dois dias de estudo. A população farmacocinética estimou que a biodisponibilidade média foi de 64%.

A comparação entre os resultados destes dois estudos e os resultados farmacocinéticos da população adulta mostra que os intervalos da AUC<sub>0-24h</sub> foram muito semelhantes entre todos os grupos etários, incluindo os adultos. Os valores médios da AUC<sub>0-24h</sub> e da C<sub>max</sub> foram também semelhantes entre os grupos etários pediátricos < 12 anos de idade, embora houvesse uma tendência de diminuição dos valores médios da AUC<sub>0-24h</sub> e da C<sub>max</sub> entre todo o intervalo de idade pediátrica, que aparentou estar correlacionado com o aumento da idade. Esta tendência foi mais aparente para os valores médios da depuração e da semivida (t<sub>1/2</sub>); no entanto, já era esperado que a depuração fosse influenciada por alterações no peso, altura e função renal associados com a altura dos doentes, tal como indicado pelo modelo da população farmacocinética.

A tabela seguinte resume os intervalos do modelo estimado da AUC<sub>0-24h</sub> do ganciclovir destes dois estudos, assim como os valores médios e o desvio padrão da AUC<sub>0-24h</sub>, C<sub>max</sub>, depuração t<sub>1/2</sub> para os grupos etários pediátricos relevantes, comparativamente com os resultados nos adultos:

Parâmetro Farmacocinético	Adultos*	Pediátricos			
	≥ 18 anos (n=160)	< 4 meses (n = 14)	4 meses - ≤ 2 anos (n=17)	> 2 - < 12 anos (n=21)	≥ 12 anos - 16 anos (n=25)
AUC <sub>0-24h</sub> (µg.h/ml)	46,3± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
Intervalo da AUC <sub>0-24h</sub>	15,4 - 116,1	34 - 124	34 - 152	36 - 108	22 - 93
C <sub>max</sub> (µg/ml)	5,3± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
Depuração (l/h)	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
t <sub>1/2</sub> (h)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

\* Extraídos do relatório do estudo PV 16000

Em ambos os estudos descritos acima, a dose diária de valganciclovir foi baseada na área de superfície corporal (ASC) e na depuração da creatinina (DCr) derivada de uma fórmula de Schwartz modificada e foi calculada utilizando o algoritmo de dose apresentado na secção 4.2.

A farmacocinética do ganciclovir, após administração do valganciclovir, foi também avaliada em dois estudos em recém-nascidos e crianças com doença CMV congénita sintomática. No primeiro estudo, 24 recém-nascidos, com 8 a 34 dias de idade receberam 6 mg/kg ganciclovir por via intravenosa duas vezes por dia. Os doentes foram depois tratados com valganciclovir oral, em que a dose de valganciclovir pó para solução oral variou entre 14 mg/kg e 20 mg/kg duas vezes por dia; a duração total do tratamento foi de 6 semanas. Uma dose de valganciclovir pó para solução oral de 16 mg/kg duas vezes por dia originou uma exposição a ganciclovir comparável a ganciclovir 6 mg/kg por via intravenosa duas vezes por dia em recém-nascidos e também originou uma exposição a ganciclovir semelhante à dose efetiva num doente adulto de 5 mg/kg por via intravenosa.

No segundo estudo, 109 recém-nascidos, com 2 a 30 dias de idade, receberam 16 mg/kg de pó para solução oral de valganciclovir, duas vezes por dia, durante 6 semanas e subsequentemente 96 dos 109 doentes recrutados foram aleatorizados para continuarem a receber valganciclovir ou placebo durante 6 meses. No entanto, a média da AUC<sub>0-12h</sub> foi inferior em comparação com os valores médios da AUC<sub>0-12h</sub> do primeiro estudo. A tabela seguinte mostra os valores médios da AUC, C<sub>max</sub> e t<sub>1/2</sub>, incluindo os desvios padrão, comparativamente com os resultados nos adultos:

Parâmetro Farmacocinético	Adultos	Pediátricos (recém-nascidos e crianças)		
	5 mg/kg GAN Dose única (n=8)	6 mg/kg GAN Duas vezes por dia (n=19)	16 mg/kg VAL Duas vezes por dia (n=19)	16 mg/kg VAL Duas vezes por dia (n = 100)
AUC <sub>0-∞</sub> (µg.h/mL)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC <sub>0-12h</sub> (µg.h/mL)	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C <sub>max</sub> (µg/ml)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	-
t <sub>1/2</sub> (h)	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0,55	2,98 ± 1,26	2,98 ± 1,12

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

Estes resultados são demasiado limitados para permitir conclusões relativas à eficácia ou recomendações posológicas em doentes pediátricos com infeção CMV congénita.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

O valganciclovir é um pró-fármaco do ganciclovir e conseqüentemente todos os efeitos observados com o ganciclovir aplicam-se ao valganciclovir. A toxicidade do valganciclovir, em estudos de segurança pré-clínica, foi igual à observada com o ganciclovir e foi inferida com níveis de exposição de ganciclovir comparáveis ou inferiores aos observados no ser humano, com a administração de doses de indução.

A toxicidade inclui: gonadotoxicidade (perda de células testiculares) e nefrotoxicidade (uremia, degeneração celular) que foram irreversíveis; mielotoxicidade (anemia, neutropenia, linfocitopenia) e toxicidade gastrointestinal (necrose celular da mucosa) que foram reversíveis. Outros estudos demonstraram que o ganciclovir é mutagénico, carcinogénico, teratogénico, embriotóxico, aspermatogénico (isto é, afeta a fertilidade masculina) e supressor da fertilidade feminina.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:  
 Celulose microcristalina,  
 Crospovidona (Tipo A),  
 Povidona,  
 Ácido esteárico,

Revestimento do comprimido:  
 Hipromelose,

Dióxido de titânio (E 171),  
Macrogol 400,  
Óxido de ferro vermelho (E 172),  
Polissorbato 80.

#### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

#### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Após abertura os comprimidos deverão ser utilizados no prazo de 60 dias.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de polietileno de alta densidade (HDPE) com tampa de polipropileno, com forro interior de celulose, resistente à abertura por crianças, contendo 60 comprimidos. Embalagens contendo 10, 30, 60 ou 100 comprimidos em blisters de Alu/Alu.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz – Sociedade Técnico Medicinal S.A.  
Rua da Tapada Grande, 2  
Abrunheira  
2710-89 Sintra  
Portugal

### 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

APROVADO EM 01-07-2015 INFARMED
---------------------------------------

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO