

**Valcyte<sup>®</sup>**  
**(cloridrato de valganciclovir)**

**Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**

**Comprimidos revestidos**

**450 mg**

**Antiviral**

**APRESENTAÇÃO**

Frasco com 60 comprimidos revestidos.

**VIA ORAL**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de **Valcyte®** contém:

**Princípio ativo:** 496,3 mg de cloridrato de valganciclovir (equivalente à 450 mg de valganciclovir).

**Excipientes:** povidona, crospovidona, celulose microcristalina, ácido esteárico, mistura de revestimento (hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, óxido de ferro vermelho e polissorbato).

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

**Valcyte®** é indicado para o tratamento de retinite por citomegalovírus (CMV) em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e na profilaxia da doença pelo CMV em receptores de transplante de órgão sólido de alto risco (doador soropositivo para CMV e receptor soronegativo).

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Estudos clínicos de **Valcyte®** foram realizados em pacientes com AIDS e retinite por CMV. **Valcyte®** apresentou eficácia comparável à do ganciclovir intravenoso para tratamento de retinite por CMV.<sup>1,5</sup>

Pacientes com retinite por CMV recém-diagnosticada foram randomizados em um estudo, para terapia de indução com **Valcyte®** ou ganciclovir intravenoso. A proporção de pacientes com progressão da retinite por CMV na quarta semana foi a mesma em ambos os grupos de tratamento.<sup>1</sup>

Depois do tratamento de indução (dose de ataque), os pacientes receberam nesse estudo tratamento de manutenção com **Valcyte®** na dose de 900 mg ao dia. O tempo médio (mediana) desde a randomização até a progressão da retinite por CMV no grupo que recebeu tratamento de indução e de manutenção com **Valcyte®** foi de 226 (160) dias e no grupo que recebeu tratamento de indução com ganciclovir intravenoso e tratamento de manutenção com **Valcyte®** foi de 219 (125) dias.<sup>1,6</sup>

**Valcyte®** promove exposição sistêmica de ganciclovir similar à atingida com as doses recomendadas de ganciclovir intravenoso, sendo demonstrado que o mesmo é eficaz no tratamento de retinite por CMV. Observou-se que a ASC de ganciclovir correlaciona-se ao tempo de progressão da retinite por CMV.<sup>3,7,8</sup>

**Prevenção da doença por CMV em pacientes transplantados**

Um estudo comparativo duplo-cego, controlado por placebo, foi realizado em pacientes receptores de transplante de coração, fígado e rim com alto risco de doença pelo CMV (D+/R-). Os pacientes receberam **Valcyte**<sup>®</sup> 900 mg, uma vez ao dia, ou ganciclovir oral 1.000 mg, três vezes ao dia, iniciando até o 10º dia após o transplante e mantido até o 100º dia pós-transplante. A incidência de doença por CMV (síndrome causada pelo CMV e doença invasiva) nos seis meses após o transplante foi de 12,1% no grupo tratado com **Valcyte**<sup>®</sup> (n = 239) e de 15,2% no grupo tratado com ganciclovir oral (n = 125). Os resultados não foram uniformes nos diferentes tipos de transplante. A incidência de doença causada por CMV nos diferentes tipos de transplante, grupo **Valcyte**<sup>®</sup> e grupo ganciclovir, foi, respectivamente, 6,0% e 23,0% no transplante de rim, 6,0% e 10,0% no transplante de coração, 19,0% e 12,0% no transplante de fígado, e 0,0% e 17,0% no transplante de pâncreas e rim. Não foi esclarecido o porquê da maior incidência de doença causada pelo CMV em receptores de transplante de fígado no grupo **Valcyte**<sup>®</sup>. A maioria dos casos ocorreu após o término da profilaxia (100 dias após o transplante). Os casos no grupo **Valcyte**<sup>®</sup> ocorreram, em média, mais tardiamente que no grupo ganciclovir. A incidência de rejeição aguda nos primeiros seis meses foi 29,7% em pacientes do grupo **Valcyte**<sup>®</sup>, comparado com 36,0% no grupo ganciclovir oral.<sup>2</sup>

Um estudo duplo-cego, controlado por placebo foi realizado em 326 pacientes transplantados renais com alto risco de doença por CMV (D+ /R-) para avaliar a eficácia e segurança de se estender a profilaxia para CMV com valganciclovir de 100 para 200 dias pós-transplante. Os pacientes foram randomizados (1:1) para receber Valcyte comprimidos (900 mg ao dia) no prazo de 10 dias do transplante, até 200 dias após o transplante ou até 100 dias após o transplante, seguido por 100 dias de placebo.

Estender a terapia profilática para CMV com valganciclovir até 200 dias pós-transplante demonstrou ser superior na prevenção da doença CMV nos primeiros 12 meses após o transplante renal em pacientes de alto risco em relação ao regime de dose 100 dias<sup>12</sup>.

A proporção de pacientes que desenvolveram doença por CMV nos primeiros 12 meses pós-transplante é mostrada na Tabela 1 a seguir.

**Tabela 1 – Porcentagem de pacientes com transplante de rim com doença CMV\*, 12 meses - população com intenção de tratamento (ITT)**

|   | <b>Valganciclovir 900 mg ao dia / 100 dias</b> | <b>Valganciclovir 900 mg ao dia / 200 dias</b> | <b>Valor de p</b> |
|---|--|--|-------------------|
| Pacientes com doença CMV suspeita ou confirmada** | 71/163<br>(43,6%)                              | 36/155<br>(23,2%)                              | 0,0001            |
| Pacientes com doença CMV confirmada               | 60/163<br>(36,8%)                              | 25/155<br>(16,1%)                              | <0,0001           |

\* Doença por CMV é definida como síndrome CMV ou invasão tecidual por CMV.

\*\* CMV confirmado é um caso de doença por CMV clinicamente confirmado. Os pacientes foram considerados como tendo doença por CMV caso não tenha sido feito avaliação na semana 52 ou não tenha sido confirmada doença por CMV antes desse momento.

A taxa de sobrevida do enxerto em 12 meses pós-transplante foi de 98,2% (160/163) para o esquema posológico de 100 dias e 98,1% (152/155) para o esquema posológico de 200 dias. A incidência de rejeição aguda comprovada por biópsia em 12 meses pós-transplante foi de 17,2% (28/163) para o esquema posológico de 100 dias e 11,0% (17/155) para o esquema posológico de 200 dias.

### **Resistência viral**

A resistência viral ao ganciclovir pode surgir depois de administração crônica de valganciclovir por seleção de mutações, tanto no gene da quinase viral (UL97), responsável pela monofosforilação de ganciclovir, como no gene da polimerase viral (UL54). Vírus com mutações no gene UL97 são resistentes ao ganciclovir isolado, enquanto vírus com mutações no gene UL54 podem levar à resistência cruzada a outros antivirais que têm a polimerase viral como alvo, e vice-versa.<sup>4, 9, 10</sup>

### **Tratamento da retinite por CMV**

Uma análise genotípica do CMV em isolados de leucócitos polimorfonucleares (LPMN) de 148 pacientes com retinite causada por CMV incluídos em um estudo clínico mostrou que 2%, 7%, 14% e 18% desses isolados apresentam mutações UL97 após 3, 6, 12 e 18 meses, respectivamente, de tratamento com valganciclovir.<sup>11</sup>

### **Prevenção da doença por CMV em pacientes transplantados**

A resistência também foi estudada por análise genotípica do CMV em amostras de LPMN coletadas no 100º dia (fim da profilaxia) e em casos suspeitos de doença causada por CMV até seis meses após o transplante. Dos 245 pacientes randomizados para receber **Valcyte**<sup>®</sup>, 198 amostras do 100º dia estavam disponíveis para teste e nenhuma mutação de resistência ao ganciclovir foi identificada. Em 103 amostras testadas no braço de pacientes tratados com ganciclovir oral, foram observadas duas mutações (1,9%) de resistência ao ganciclovir.<sup>2</sup> Dos 245 pacientes randomizados para receber **Valcyte**<sup>®</sup>, amostras de 50 pacientes com suspeita de doença causada por CMV foram testadas e nenhuma mutação de resistência foi observada. Dos 125 pacientes do braço comparador de ganciclovir oral, 29 amostras de pacientes com suspeita de doença causada pelo CMV foram testadas, e duas mutações de resistência foram identificadas (incidência de resistência de 6,9%).<sup>2</sup>

#### Referências bibliográficas:

1. Douglass W et al. Clinical Study Report – WV15376: A randomized, controlled comparison of the safety and efficacy of Ro 107-9070 (valganciclovir) vs i.v. ganciclovir as induction therapy for treatment of newly diagnosed CMV retinitis. Research Report W-144125, August 25, 2000
2. Douglass W et al. 6-Month Clinical Study Report – Protocol PV16000: A randomized, double-blind, double-dummy, active comparator controlled multi-center study of the efficacy and safety of valganciclovir (Ro 107-9070) vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in high-risk heart, liver and kidney allograft recipients. Research Report 1008394, September 2002
3. Saywell K et al. Clinical Study Report – WP15347: The pharmacokinetics of four different doses of Ro 107-9070 following multiple oral dosing (with and without food). Research Report W-144073, October 26, 1998
4. Craig C. Nonclinical virology summary of ganciclovir in support of valganciclovir. Research Report 1001151, 2000
5. Douglass W. Integrated summary of efficacy (ISE) data for valganciclovir Ro 107-9070 in the treatment of CMV retinitis. Research Report W-144198, October 2000
6. Douglass W. Addendum to Clinical Study Report W-144125 (Study WV15376) for Valganciclovir HCl (Ro 107-9070) in the Treatment of CMV Retinitis in AIDS Patients. Research Report 1003704, February 2001
7. Pagès C et al. Clinical Study Report – Protocol WP15509: A bioequivalence study of the clinical trial versus market formulations of valganciclovir tablets in HIV positive volunteers. Research Report W-144111, May 24, 1999
8. Skettino S et al. A randomized study comparing the safety and efficacy of three doses of oral ganciclovir to intravenous ganciclovir for the maintenance treatment of cytomegalovirus retinitis in people with AIDS. Final Report GANS 2226, September, 1996
9. Chou S, Marousek G, Guentzel S et al. Evolution of mutations conferring multidrug resistance during prophylaxis and therapy for cytomegalovirus disease. J Inf Dis 1997; 176: 786-789
10. Tatti KM, Smith IL & Schinazi RF. Mutations in human cytomegalovirus (HCMV) DNA polymerase associated with antiviral resistance. International Antiviral News 1998; 6: 1
11. Boivin G. Rate of emergence of cytomegalovirus (CMV) mutations in leukocytes of patients with acquired immunodeficiency syndrome who are receiving valganciclovir as induction and maintenance therapy for CMV retinitis. J Inf Dis 2001; 184: 1598-1602
12. 12 Month Clinical Study Report – Protocol NT18435 – A randomized, double blind, placebo controlled multi-center study of the efficacy and safety of up to 100 days of valganciclovir vs. up to 200 days of valganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in high-risk kidney allograft recipients. Research Report 1025780. March 2009.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinâmica

##### **Mecanismo de ação**

O valganciclovir é um L-valil éster (pró-fármaco) de ganciclovir o qual, após administração oral, é rapidamente convertido para ganciclovir pelas esterases intestinais e hepáticas. O ganciclovir é um análogo sintético da 2'-desoxiguanosina, a qual inibe a replicação dos vírus do herpes, *in vitro* e *in vivo*. Os vírus humanos sensíveis incluem o citomegalovírus humano (HCMV), os vírus herpes simples 1 e 2 (HSV-1 e HSV-2), os vírus herpes humano 6, 7 e 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), o vírus de Epstein-Barr (EBV), o vírus da varicela-zóster (VZV) e o vírus da hepatite B.

Nas células infectadas por CMV, o ganciclovir é inicialmente fosforilado para ganciclovir monofosfato pela quinase da proteína viral, UL97. As fosforilações adicionais são realizadas pelas quinases celulares, para produzir trifosfato de ganciclovir, o qual passa a ser lentamente metabolizado intracelularmente. Foi demonstrado que isso ocorre nas células infectadas por HSV e HCMV com meias-vidas de 18 e entre 6 e 24 horas, respectivamente, após a remoção do ganciclovir extracelular. Como a fosforilação é muito dependente da quinase viral, a fosforilação do ganciclovir ocorre preferencialmente nas células infectadas por vírus.

A atividade virustática do ganciclovir é devida à inibição da síntese do DNA viral pela inibição competitiva da incorporação da desoxiguanosina trifosfato ao DNA viral pela DNA polimerase viral e pela incorporação do trifosfato de ganciclovir ao DNA viral, causando a finalização ou o prolongamento muito limitado do DNA viral. O IC<sub>50</sub> antiviral típico contra o CMV *in vitro* encontra-se na faixa de 0,08 µM (0,02 mcg/mL) até 14 µM (3,5 mcg/mL).

O efeito antiviral de **Valcyte**<sup>®</sup> foi clinicamente comprovado no tratamento de pacientes com AIDS e com diagnóstico recente de retinite causada pelo CMV. A prevalência do CMV diminuiu de 46% (32/69), no início do estudo, para 7% (4/55) quatro semanas após o tratamento com **Valcyte**<sup>®</sup> (28).

### **Farmacocinética**

As propriedades farmacocinéticas de valganciclovir foram avaliadas em pacientes soropositivos para HIV e CMV, em pacientes com AIDS e retinite causada por CMV e em receptores de transplante de órgão sólido.

#### **Absorção**

O valganciclovir é o pró-fármaco do ganciclovir, bem absorvido no trato gastrointestinal e rapidamente metabolizado na parede intestinal e no fígado para ganciclovir. A biodisponibilidade absoluta de ganciclovir, a partir do valganciclovir, é de aproximadamente 60%. A exposição sistêmica ao valganciclovir é temporária e baixa, com valores da ASC<sub>0-24h</sub> e C<sub>máx</sub> de, aproximadamente, 1% e 3% daquelas do ganciclovir, respectivamente. A proporcionalidade da dose em relação à ASC do ganciclovir, após administração de valganciclovir na faixa de dose de 450 a 2.625 mg, foi demonstrada somente quando administrada com alimento. Nessas condições e na dose recomendada de 900 mg, foram observados aumentos no valor médio da ASC<sub>24</sub> de ganciclovir (aproximadamente 30%) e no valor médio da C<sub>máx</sub> de ganciclovir (aproximadamente 14%). Portanto, é recomendável que **Valcyte**<sup>®</sup> seja administrado com alimentos (vide item *Posologia*).

A biodisponibilidade de ganciclovir, a partir de **Valcyte**<sup>®</sup>, é dez vezes maior que a partir de cápsulas de ganciclovir.

#### **Distribuição**

Devido à rápida conversão de valganciclovir para ganciclovir, a ligação proteica de valganciclovir não foi determinada. A ligação de ganciclovir às proteínas plasmáticas é de 1% a 2% para concentrações de 0,5 e 51 mcg/mL. O volume de distribuição de ganciclovir no estado de equilíbrio, após administração intravenosa, foi de 0,680 ± 0,161 L/kg.

#### **Metabolismo**

O valganciclovir é rapidamente hidrolisado à ganciclovir. Outros metabólitos não foram detectados. Nenhum metabólito de ganciclovir radiomarcado administrado por via oral (dose única de 1.000 mg) foi responsável por mais que 1% a 2% da radioatividade recuperada nas fezes ou na urina.

#### **Eliminação**

Após uma dose de **Valcyte**<sup>®</sup>, excreção renal de ganciclovir por filtração glomerular e secreção tubular ativa é a principal via de eliminação de **Valcyte**<sup>®</sup>. A depuração renal responde por 81,5% ± 22% da depuração sistêmica de ganciclovir.

### **Farmacocinética em populações especiais**

#### **Pacientes com insuficiência renal**

A diminuição da função renal resultou em decréscimo na depuração de ganciclovir a partir do valganciclovir, com aumento correspondente da meia-vida terminal. Portanto, são necessários ajustes de dose em pacientes com insuficiência renal (vide item *Instruções de dose em populações especiais e Advertências e Precauções*).

Para pacientes em hemodiálise (ClCr < 10 mL/min), recomenda-se o uso de ganciclovir intravenoso no lugar de **Valcyte**<sup>®</sup>, pois a dose individual de **Valcyte**<sup>®</sup> requerida para esses pacientes é inferior à dose do comprimido de 450 mg (vide item *Instruções de dose em situações especiais e Advertências e precauções*). Aproximadamente metade do ganciclovir presente no início de uma sessão de diálise é removida durante o procedimento. A meia-

vida média intradiálise e a meia-vida média interdialise são estimadas em 3,47 horas e 51,0 horas, respectivamente.

#### **Pacientes com insuficiência hepática**

A farmacocinética do ganciclovir a partir do valganciclovir em receptores de transplante hepático estáveis foi investigada em um estudo cruzado, aberto, de quatro partes (n = 28). A biodisponibilidade absoluta do ganciclovir a partir de valganciclovir, após uma dose única de 900 mg de valganciclovir com alimento, foi de, aproximadamente, 60%, de acordo com estimativas obtidas em outras populações de pacientes.

A ASC<sub>0-24h</sub> de ganciclovir foi comparável àquela atingida com uma dose de 5 mg/kg de ganciclovir intravenoso em receptores de transplante hepático (38).

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**Valcyte**<sup>®</sup> é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao valganciclovir, ganciclovir ou a qualquer componente do produto.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Em estudos em animais, foi observado que o ganciclovir é mutagênico, teratogênico, aspermatogênico e carcinogênico. Portanto, **Valcyte**<sup>®</sup> deve ser considerado potencialmente teratogênico e carcinogênico em humanos, com potencial para causar defeitos de nascimento e câncer (vide item *Modo de Usar*). Também considera-se provável que **Valcyte**<sup>®</sup> possa causar inibição temporária ou permanente da espermatogênese (vide itens *Dados de segurança pré-clínicos, Gravidez e lactação e Reações adversas*).

Por causa da semelhança da estrutura química de valganciclovir, aciclovir e valaciclovir, reação de hipersensibilidade cruzada entre esses fármacos é possível.

Leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia e pancitopenia graves, depressão da medula óssea e anemia aplástica foram observadas em pacientes tratados com **Valcyte**<sup>®</sup> e ganciclovir. A terapia não deve ser iniciada se a contagem absoluta de neutrófilos for inferior a 500 células/mcL, se a contagem de plaquetas for inferior a 25.000/mcL ou se a hemoglobina for inferior a 8 g/dL (vide itens *Instruções de dose em populações especiais e Reações adversas*).

Recomenda-se que a contagem de sangue total e de plaquetas seja monitorada durante a terapia. Em pacientes com leucopenia, neutropenia, anemia e/ou trombocitopenia graves, recomenda-se que seja considerado o tratamento com fator de crescimento hematopoético e/ou a interrupção da dose (vide itens *Instruções de dose em populações especiais e Reações adversas*).

Foram relatadas convulsões em pacientes que receberam imipenem-cilastatina e ganciclovir. **Valcyte**<sup>®</sup> não deve ser usado concomitantemente com imipenem-cilastatina, a menos que os benefícios potenciais se sobreponham aos riscos potenciais (vide item *Interações medicamentosas*).

**Valcyte**<sup>®</sup> e zidovudina apresentam potencial para causar neutropenia e anemia. Alguns pacientes podem não tolerar terapia concomitante com dose plena (vide item *Interações Medicamentosas*).

As concentrações plasmáticas de didanosina podem aumentar durante o uso concomitante com **Valcyte**<sup>®</sup>. Portanto, os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente quanto à toxicidade por didanosina (vide item *Interações Medicamentosas*).

O uso concomitante de **Valcyte**<sup>®</sup> com outros medicamentos sabidamente mielossupressores ou associados com insuficiência renal pode resultar em toxicidade adicional (vide item *Interações Medicamentosas*).

A biodisponibilidade de ganciclovir a partir de **Valcyte**<sup>®</sup> é dez vezes maior que a partir de cápsulas de ganciclovir. O ganciclovir oral **NÃO** pode ser substituído por **Valcyte**<sup>®</sup> comprimidos com base equitativa (um para um). Os pacientes que estejam mudando do ganciclovir cápsulas para **Valcyte**<sup>®</sup> devem ser advertidos quanto ao risco de superdose, em caso de ingestão maior que o número prescrito de comprimidos de **Valcyte**<sup>®</sup> (vide itens *Posologia e modo de usar e Superdose*).

#### **Efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos ou operar máquinas**

Convulsões, sedação, tontura, ataxia e / ou confusão foram relatadas em decorrência do uso de **Valcyte**<sup>®</sup> e / ou ganciclovir. Caso ocorram, tais efeitos podem afetar tarefas que requerem agilidade, inclusive a habilidade do paciente para dirigir veículos ou operar máquinas.

Até o momento, não há informações de que **Valcyte**<sup>®</sup> possa causar *doping*.

## **Uso em populações especiais**

### **Gravidez e lactação**

#### **Categoria de risco na gravidez: C**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Os estudos de toxicidade reprodutiva com valganciclovir não foram repetidos por causa da rápida e extensa conversão para ganciclovir. O ganciclovir causa disfunção na fertilidade e teratogenicidade em animais (vide item *Dados de segurança pré-clínicos*).

As mulheres em idade fértil devem ser orientadas a utilizar métodos de contracepção eficazes durante o tratamento. Os pacientes do sexo masculino devem ser orientados a utilizar um método anticoncepcional de barreira durante o tratamento e por, no mínimo, 90 dias após o término do tratamento com **Valcyte**<sup>®</sup> (vide item *Dados de segurança pré-clínicos*).

A segurança de **Valcyte**<sup>®</sup> para uso em humanos durante a gravidez não foi estabelecida. O uso de **Valcyte**<sup>®</sup> deve ser evitado por mulheres grávidas, a menos que os benefícios para a mãe justifiquem os riscos potenciais ao feto. O desenvolvimento peri e pós-natal não foi estudado com valganciclovir ou com ganciclovir, mas a possibilidade de ganciclovir ser excretado no leite materno, causando reações adversas sérias no lactente, não pode ser excluída. Portanto, deve ser tomada a decisão de descontinuar o medicamento ou a amamentação, levando em conta o benefício potencial de **Valcyte**<sup>®</sup> para a mãe lactante.

### **Crianças**

A segurança e a eficácia de **Valcyte**<sup>®</sup> não foram estabelecidas nessa população de pacientes em estudos clínicos adequados e bem controlados. O uso de **Valcyte**<sup>®</sup> não é recomendado em crianças.

### **Idosos**

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas nessa população de pacientes (vide item *Instruções de dose em populações especiais*).

### **Insuficiência renal**

Em pacientes com insuficiência renal, são requeridos ajustes de dose baseados na depuração de creatinina (vide *Instruções de dose em populações especiais* e *Farmacocinética em populações especiais*). Os níveis de creatinina sérica ou da depuração de creatinina devem ser monitorados cuidadosamente.

Para pacientes em hemodiálise (ClCr < 10 mL/min), é recomendado o uso de ganciclovir intravenoso no lugar de **Valcyte**<sup>®</sup>, de acordo com o algoritmo de redução de dose citado na bula aprovada de **Cymevene** (ganciclovir) intravenoso.

### **Insuficiência hepática**

Não há dados disponíveis do uso de **Valcyte**<sup>®</sup> em pacientes com insuficiência hepática.

### **Dados de segurança pré-clínicos**

Valganciclovir e ganciclovir foram mutagênicos em células de linfoma de rato e clastogênicos em células de mamíferos. Os resultados do ganciclovir foram positivos em um estudo de carcinogenicidade em ratos. O valganciclovir, como o ganciclovir, é um carcinógeno em potencial.

Ganciclovir causa teratogenicidade e prejudica a fertilidade em animais. A mesma advertência sobre toxicidade reprodutiva é considerada aplicável a ganciclovir e valganciclovir (vide item *Advertências e Precauções*).

Baseado em estudos com animais, nos quais a aspermatogênese foi induzida com exposições sistêmicas a ganciclovir abaixo das concentrações terapêuticas, é provável que ganciclovir (e valganciclovir) possa causar inibição da espermatogênese humana. Dados obtidos a partir de um modelo de placenta humana *ex vivo* mostraram que o ganciclovir atravessa a placenta e que a difusão simples é o mecanismo de transferência mais provável. A transferência não foi saturável em uma faixa de concentração de 1 até 10 mg/mL e ocorreu por difusão passiva.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Interações medicamentosas com Valcyte**<sup>®</sup>

Em um modelo de permeabilidade intestinal de rato *in situ*, não foi observada interação de valganciclovir, didanosina, nelfinavir, ciclosporina, omeprazol e micofenolato de mofetila com valganciclovir.

O valganciclovir é metabolizado para ganciclovir; portanto, as interações associadas ao ganciclovir são esperadas para **Valcyte**<sup>®</sup>.

#### **Interações medicamentosas com ganciclovir**

A ligação do ganciclovir às proteínas plasmáticas é de apenas 1% a 2%, não sendo esperadas interações de fármacos envolvendo deslocamento dos sítios de ligação.

**Imipenem-cilastatina:** foram relatadas convulsões em pacientes que receberam ganciclovir e imipenem-cilastatina concomitantemente. Esses medicamentos não devem ser utilizados a menos que os benefícios potenciais superem os riscos potenciais (vide item *Advertências e Precauções*).

**Probenecida:** a probenecida administrada com ganciclovir oral resultou em diminuição estatisticamente significativa da depuração renal de ganciclovir (20%), levando a aumento estatisticamente significativo da exposição (40%). Essas mudanças foram consistentes com o mecanismo de interação que envolve excreção tubular renal competitiva. Portanto, os pacientes que recebem probenecida e **Valcyte**<sup>®</sup> devem ser monitorados cuidadosamente quanto à toxicidade por ganciclovir.

**Zidovudina:** quando a zidovudina foi administrada na presença de ganciclovir oral, houve aumento pequeno da ASC de zidovudina (17%), porém, estatisticamente significativo. Também houve tendência à diminuição das concentrações de ganciclovir, quando administrado com zidovudina, embora não tenha sido estatisticamente significativa. Entretanto, levando em conta que a zidovudina e o ganciclovir apresentam potencial para causar neutropenia e anemia, alguns pacientes podem não tolerar a terapia concomitante com dose plena (vide item *Advertências e Precauções*).

**Didanosina:** as concentrações plasmáticas da didanosina encontradas foram consistentemente aumentadas, quando administrada com ganciclovir (intravenoso e oral). Com a dose de ganciclovir oral de 3 e 6 g/dia, observou-se aumento na ASC da didanosina, variando de 84% a 124%, e, de forma semelhante, com doses intravenosas de 5 e 10 mg/kg/dia, observou-se aumento da ASC da didanosina, variando de 38% a 67%. Esse aumento não pode ser explicado pela competição para secreção tubular renal, pois houve um aumento na porcentagem da dose de didanosina excretada, mas pode ser decorrente tanto de aumento da biodisponibilidade como por diminuição do metabolismo. Não se observou efeito clinicamente significativo sobre as concentrações de ganciclovir. Porém, em função do aumento das concentrações plasmáticas de didanosina na presença de ganciclovir, os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente quanto à toxicidade por didanosina (vide item *Advertências e Precauções*).

**Micofenolato de mofetila:** com base nos resultados de um estudo de administração de dose única, com doses recomendadas de micofenolato de mofetila oral (MMF) e ganciclovir intravenoso, como também em função dos efeitos conhecidos da insuficiência renal sobre a farmacocinética do MMF e ganciclovir, prevê-se que a coadministração desses agentes (que apresentam potencial para competir pela secreção tubular renal) resultará em aumentos do glucoronídeo fenólico do ácido micofenólico (MPAG) e da concentração de ganciclovir. Não se prevê alteração significativa da farmacocinética do ácido micofenólico (MPA), não sendo necessário ajuste de dose de MMF. Em pacientes com insuficiência renal, nos quais MMF e ganciclovir são coadministrados, deve-se observar a dose recomendada de ganciclovir, e os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente.

**Zalcitabina:** a zalcitabina aumentou a ASC<sub>0-8h</sub> do ganciclovir oral em 13%. Não foram observadas mudanças estatisticamente significativas em nenhum dos outros parâmetros farmacocinéticos avaliados. Além disso, não foram observadas mudanças clinicamente relevantes na farmacocinética de zalcitabina na presença de ganciclovir oral, embora tenha sido observado um pequeno aumento da constante da velocidade de eliminação.

**Estavudina:** não se observou interação farmacocinética estatisticamente significativa quando estavudina e ganciclovir oral foram administrados em combinação.

**Trimetoprima:** a trimetoprima diminuiu a depuração renal de ganciclovir oral em 16,3% (estatisticamente significativo), sendo que isso foi associado à diminuição estatisticamente significativa da velocidade de eliminação terminal e aumento correspondente da meia-vida em 15%. Porém, é improvável que essas mudanças sejam clinicamente significativas, uma vez que a ASC<sub>0-8h</sub> e C<sub>máx</sub> não foram afetadas. A única mudança estatisticamente significativa nos parâmetros farmacocinéticos da trimetoprima, quando coadministrada com ganciclovir, foi o aumento da C<sub>min</sub> em 12%. Porém, é improvável que isso seja clinicamente significativo, não sendo recomendado nenhum ajuste de dose.

**Ciclosporina:** não houve evidência de que a introdução de ganciclovir afete a farmacocinética da ciclosporina, com base na comparação das concentrações mínimas da ciclosporina. Porém, foram observadas evidências de aumento do valor máximo da creatinina sérica após o início da terapia com ganciclovir.



### **Outras interações medicamentosas potenciais**

Uma vez que ganciclovir é excretado através dos rins via filtração glomerular e secreção tubular ativa (ver itens *Propriedades Farmacocinéticas – Eliminação*), a coadministração de valganciclovir com medicamentos antirretrovirais que compartilham a via de secreção tubular, como os nucleosídeos/nucleotídeos inibidores da transcriptase reversa, pode alterar a concentração plasmática de valganciclovir e/ou do medicamento coadministrado.

A toxicidade pode aumentar quando ganciclovir é coadministrado com outros medicamentos mielossuppressores ou associados à insuficiência renal (tais como dapsona, pentamidina, flucitosina, vincristina, vimblastina, adriamicina, anfotericina B, análogos nucleosídeos, hidroxiureia e interferons peguiliados/ribavirina). Portanto, esses medicamentos devem ser considerados para uso concomitante com valganciclovir somente se os benefícios potenciais se sobrepuserem aos riscos potenciais (vide item *Advertências e Precauções*).

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM**

**Valcyte®** deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C).

### **Prazo de validade**

Este medicamento possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### **Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com data de validade vencida**

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

Os comprimidos revestidos de **Valcyte®** são ovais, convexos, de coloração cor-de-rosa, com “VGC” gravado de um lado e “450” do outro.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**Cuidado:** a aderência estrita às recomendações é essencial para evitar superdose.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

Tendo em vista que **Valcyte®** é potencialmente teratogênico e carcinogênico em humanos, devem ser adotadas precauções com o manuseio de comprimidos quebrados (vide item *Advertências e Precauções*). Evite contato direto dos comprimidos quebrados ou esmagados com a pele ou com as membranas mucosas. Caso ocorra contato, lave minuciosamente a pele com água e sabão e enxague os olhos abundantemente com água corrente.

### **Dose padrão**

**Valcyte®** deve ser administrado por via oral e junto com alimentos (vide itens *Farmacocinética e Farmacocinética em populações especiais*).

A dose e administração de **Valcyte®** comprimidos devem ser seguidas rigorosamente (vide *Superdose*).

### **Tratamento de indução para retinite por CMV**

Para pacientes com retinite ativa por CMV, a dose recomendada é de 900 mg (dois comprimidos de 450 mg), duas vezes ao dia, durante 21 dias. O tratamento de indução prolongado pode aumentar o risco de toxicidade na medula óssea (vide item *Advertências e Precauções*).

### **Tratamento de manutenção para retinite por CMV**

Após o tratamento de indução, ou em pacientes com retinite inativa por CMV, a dose recomendada é de 900 mg (dois comprimidos de 450 mg), uma vez ao dia. Os pacientes com piora da retinite podem repetir o tratamento de indução (vide *Tratamento de indução para retinite por CMV*).

**Prevenção da doença causada pelo CMV no transplante de órgãos**

Em pacientes receptores de transplante renal, a dose recomendada é 900 mg (dois comprimidos de 450 mg), uma vez ao dia. O tratamento deve ser iniciado até o 10º dia após o transplante e mantido até o 200º dia pós-transplante.

Em pacientes receptores de transplante de órgão sólido que não seja o rim, a dose recomendada é de 900 mg (dois comprimidos de 450 mg), uma vez ao dia. O tratamento deve ser iniciado até o 10º dia após o transplante e mantido até o 100º dia pós-transplante.

### Instruções de dose em populações especiais

#### Pacientes com insuficiência renal

Os níveis de creatinina sérica ou da depuração de creatinina devem ser monitorados cuidadosamente.

É necessário realizar o ajuste de dose de acordo com a depuração de creatinina, conforme tabela a seguir.

A depuração estimada de creatinina pode ser relacionada à creatinina sérica, pela seguinte fórmula:

$$\text{Para homens} = \frac{(140 - \text{idade [anos]}) \times (\text{peso corpóreo [kg]})}{(72) \times (\text{creatinina sérica [mg/dL]})}$$

$$\text{Para mulheres} = 0,85 \times \text{valor para homens}$$

**Tabela 2 – Dose de Valcyte® comprimidos para pacientes com insuficiência renal**

| CICr (mL/min) | Dose de indução           | Dose de manutenção            |
|---------------|---------------------------|-------------------------------|
| ≥ 60          | 900 mg, duas vezes ao dia | 900 mg, uma vez ao dia        |
| 40 – 59       | 450 mg, duas vezes ao dia | 450 mg, uma vez ao dia        |
| 25 – 39       | 450 mg, uma vez ao dia    | 450 mg, a cada 2 dias         |
| 10 – 24       | 450 mg, a cada 2 dias     | 450 mg, duas vezes por semana |
| < 10          | não recomendado           | não recomendado               |

#### Pacientes com leucopenia, neutropenia, trombocitopenia e pancitopenia graves

Leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia e pancitopenia graves, depressão da medula óssea e anemia aplásica foram observadas em pacientes tratados com Valcyte® e ganciclovir. A terapia não deve ser iniciada se a contagem absoluta de neutrófilos for inferior a 500 células/mcL, se a contagem de plaquetas for inferior a 25.000/mcL ou se a hemoglobina for inferior a 8 g/dL (vide item *Advertências e Precauções*).

#### Idosos

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas nessa população de pacientes (vide item *Advertências e Precauções*).

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes categorias de frequência serão utilizadas nesta seção: muito comum (≥ 10%), comum (≥ 1% a < 10%), incomum (≥ 0,1% a < 1%), raro (≥ 0,01% a < 0,1%) e muito raro (< 0,01%).

### Experiência dos estudos clínicos

#### Experiência com Valcyte®

O valganciclovir é um pró-fármaco do ganciclovir, o qual é rapidamente convertido a ganciclovir, após sua administração oral. Portanto, espera-se que os efeitos indesejáveis sabidamente associados ao uso de ganciclovir ocorram com Valcyte®. Todos os eventos adversos observados nos estudos clínicos de Valcyte® foram observados previamente com ganciclovir.

#### Tratamento de retinite por CMV em pacientes com AIDS

Os perfis de segurança de valganciclovir e ganciclovir intravenoso durante a fase randomizada do estudo de 28 dias (21 dias de dose de indução e sete dias de manutenção), cada um com 79 pacientes, foram comparáveis. Os eventos relatados com maior frequência foram diarreia, neutropenia e pirexia. Mais pacientes relataram diarreia, candidíase oral, cefaleia e fadiga, no grupo valganciclovir oral, e náusea e eventos relacionados ao local da injeção, no grupo ganciclovir intravenoso (**Tabela 3**).

**Tabela 3 – Porcentagem de pacientes com eventos adversos que ocorreram durante a fase randomizada.**

| Evento adverso                 | Grupo valganciclovir<br>n = 79 | Grupo ganciclovir intravenoso<br>N = 79 |
|--------------------------------|--------------------------------|---|
| Diarreia                       | 16%                            | 10%                                     |
| Candidíase oral                | 11%                            | 6%                                      |
| Cefaleia                       | 9%                             | 5%                                      |
| Fadiga                         | 8%                             | 4%                                      |
| Náusea                         | 8%                             | 14%                                     |
| Flebite venosa e tromboflebite | –                              | 6%                                      |

A Tabela 4 apresenta os eventos adversos independentemente da gravidade e relação com o medicamento, com incidência  $\geq 5\%$ , obtidas em estudos clínicos para análise do uso de valganciclovir em pacientes com retinite causada por CMV ou do uso de valganciclovir em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos. As informações da Tabela 4 referentes aos pacientes com retinite causada por CMV estão baseadas em dois estudos clínicos (n = 370), nos quais os pacientes com retinite causada por CMV receberam **Valcyte**<sup>®</sup> na dose de 900 mg, duas vezes ao dia ou uma vez ao dia, o que corresponde ao regime de indução ou manutenção, respectivamente. Aproximadamente 65% desses pacientes receberam valganciclovir por mais de nove meses (a duração máxima foi de 30 meses).

A maioria dos eventos adversos foi de intensidade leve ou moderada. As reações adversas relatadas com maior frequência, independentemente da gravidade e consideradas pelo pesquisador como relacionadas (remotamente, possivelmente ou provavelmente) a **Valcyte**<sup>®</sup> foram neutropenia, anemia, diarreia e náusea.

#### Prevenção de doença causada por CMV após transplante

A Tabela 4 também mostra os eventos adversos (até 28 dias após o tratamento) independentemente da gravidade e relação com o medicamento com incidência  $\geq 5\%$  de um ensaio clínico, no qual pacientes receptores de transplante de órgão sólido receberam valganciclovir ou ganciclovir oral, iniciando o tratamento dentro de dez dias pós-transplante e até o 100º dia pós-transplante.

Os eventos adversos mais frequentemente relatados, independentemente da gravidade, considerados relacionados (remota, possível e provavelmente) a **Valcyte**<sup>®</sup> pelos pesquisadores em receptores de transplante de órgão sólido tratados até o 100º dia pós-transplante foram leucopenia, diarreia, náusea e neutropenia e em pacientes transplantados renais tratados até o 200º dia pós-transplante foram leucopenia, neutropenia, anemia e diarreia.

**Tabela 4 – Porcentagem de pacientes com retinite causada por CMV ou receptores de transplante de órgão sólido (TOS) tratados com Valcyte<sup>®</sup> ou ganciclovir nos ensaios clínicos com eventos adversos  $\geq 5\%$**

| Sistema de órgãos                  | Pacientes com retinite<br>causada por CMV | Pacientes TOS<br>Tratados até o 100º dia<br>pós-transplante |                                    |
|------------------------------------|---|---|------------------------------------|
|                                    | valganciclovir<br>(n = 370)<br>%          | valganciclovir<br>(n = 244)<br>%                            | ganciclovir oral<br>(n = 126)<br>% |
| <b>Distúrbios gastrintestinais</b> |   |   |                                    |
| Diarreia                           | 38  | 30  | 29                                 |
| Náusea                             | 25  | 23  | 23                                 |
| Vômito                             | 20  | 16  | 14                                 |
| Dor abdominal                      | 13  | 14  | 14                                 |
| Constipação                        | 6   | 20  | 20                                 |
| Dor na região superior do abdome   | 6   | 9   | 6                                  |
| Dispepsia                          | 4   | 12  | 10                                 |

|  | Pacientes com retinite<br>causada por CMV | Pacientes TOS<br>Tratados até o 100° dia<br>pós-transplante |                                    |
|--|---|---|------------------------------------|
|  | valganciclovir<br>(n = 370)<br>%          | valganciclovir<br>(n = 244)<br>%                            | ganciclovir oral<br>(n = 126)<br>% |
| <b>Sistema de órgãos</b>   |   |   |                                    |
| Distensão abdominal  | 2   | 6   | 6                                  |
| Ascite   | -   | 9   | 6                                  |
| <b>Distúrbios gerais e condições<br/>do local de administração</b> |   |   |                                    |
| Pirexia  | 26  | 13  | 14                                 |
| Fadiga   | 20  | 13  | 15                                 |
| Edema dos membros inferiores                                       | 5   | 21  | 16                                 |
| Dor  | 3   | 5   | 7                                  |
| Edema  | 1   | 11  | 9                                  |
| Edema periférico   | 1   | 6   | 7                                  |
| Fraqueza   | 4   | 6   | 6                                  |
| <b>Distúrbios do sistema<br/>sanguíneo e linfático</b>             |   |   |                                    |
| Neutropenia  | 24  | 8   | 3                                  |
| Anemia   | 22  | 12  | 15                                 |
| Trombocitopenia  | 5   | 5   | 5                                  |
| Leucopenia   | 4   | 14  | 7                                  |
| <b>Infecções e infestações</b>                                     |   |   |                                    |
| Candidíase oral  | 20  | 3   | 3                                  |
| Faringite / nasofaringite  | 12  | 4   | 8                                  |
| Sinusite   | 10  | 3   | -                                  |
| Infecção do trato respiratório<br>superior                         | 9   | 7   | 7                                  |
| Gripe  | 9   |   |                                    |
| Pneumonia  | 7   | 4   | 2                                  |
| Bronquite  | 6   | -   | 1                                  |
| Pneumonia por <i>Pneumocystis<br/>carinii</i>                      | 6   | -   | -                                  |
| Infecção do trato urinário   | 5   | 11  | 9                                  |
| <b>Distúrbios do sistema nervoso</b>                               |   |   |                                    |
| Cefaleia   | 18  | 22  | 27                                 |
| Insônia  | 14  | 20  | 16                                 |
| Neuropatia periférica  | 7   | 1   | 1                                  |
| Parestesia   | 6   | 5   | 5                                  |
| Tremores   | 2   | 28  | 25                                 |
| Tontura (excluindo vertigem)                                       | 9   | 10  | 6                                  |
| <b>Distúrbios de pele e tecido<br/>subcutâneo</b>                  |   |   |                                    |
| Dermatite (todos os tipos)   | 18  | 4   | 5                                  |
| Sudorese noturna   | 7   | 3   | 4                                  |
| Prurido  | 6   | 7   | 4                                  |
| Acne   | <1  | 4   | 6                                  |
| Erupção cutânea (todos os tipos)                                   | 9   | < 1   | -                                  |
| <b>Distúrbios respiratórios,<br/>torácicos e do mediastino</b>     |   |   |                                    |
| Tosse  | 16  | 6   | 8                                  |
| Dispneia   | 9   | 11  | 10                                 |

|  | Pacientes com retinite causada por CMV | Pacientes TOS Tratados até o 100° dia pós-transplante |                                    |
|--|--|---|------------------------------------|
|  | valganciclovir<br>(n = 370)<br>%       | valganciclovir<br>(n = 244)<br>%                      | ganciclovir oral<br>(n = 126)<br>% |
| <b>Sistema de órgãos</b>                                     |  |   |                                    |
| Tosse produtiva  | 5                                      | 2   | 2                                  |
| Rinorreia  | 2                                      | 4   | 6                                  |
| Derrame pleural  | < 1                                    | 7   | 8                                  |
| <b>Distúrbios oculares</b>                                   |  |   |                                    |
| Descolamento da retina                                       | 13                                     | –   | –                                  |
| Visão turva  | 6                                      | 1   | 4                                  |
| <b>Distúrbios psiquiátricos</b>                              |  |   |                                    |
| Depressão  | 9                                      | 7   | 6                                  |
| <b>Investigações</b>   |  |   |                                    |
| Redução de peso  | 9                                      | 3   | 3                                  |
| Elevação da creatinina sérica                                | 1                                      | 10  | 14                                 |
| <b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b> |  |   |                                    |
| Dor nas costas   | 8                                      | 20  | 15                                 |
| Artralgia  | 6                                      | 7   | 7                                  |
| Câimbras musculares  | 2                                      | 6   | 11                                 |
| Dor no membros   | 3                                      | 5   | 7                                  |
| <b>Distúrbios renais e urinários</b>                         |  |   |                                    |
| Insuficiência renal  | 1                                      | 7   | 12                                 |
| Disúria  | 2                                      | 7   | 6                                  |
| <b>Distúrbios do sistema imune</b>                           |  |   |                                    |
| Rejeição do enxerto e do transplante                         | –                                      | 24  | 30                                 |
| <b>Distúrbios metabólicos e de nutrição</b>                  |  |   |                                    |
| Anorexia   | 5                                      | 3   | –                                  |
| Caquexia   | 5                                      | –   | –                                  |
| Hipercalcemia  | < 1                                    | 14  | 14                                 |
| Hipocalcemia   | 2                                      | 8   | 8                                  |
| Hipomagnesemia   | < 1                                    | 8   | 8                                  |
| Hiperglicemia  | 1                                      | 6   | 7                                  |
| Diminuição de apetite  | 8                                      | 4   | 5                                  |
| Desidratação   | 6                                      | 5   | 6                                  |
| Hipofosfatemia   | < 1                                    | 9   | 6                                  |
| Hipocalcemia   | < 1                                    | 4   | 6                                  |
| <b>Distúrbios hepatobiliares</b>                             |  |   |                                    |
| Função hepática alterada                                     | 3                                      | 9   | 11                                 |
| <b>Procedimentos cirúrgicos e médicos</b>                    |  |   |                                    |
| Complicações pós-operatórias                                 | 1                                      | 12  | 8                                  |
| Dor no pós-operatório  | 2                                      | 13  | 7                                  |
| Infecção da ferida cirúrgica                                 | 1                                      | 11  | 6                                  |
| <b>Trauma, envenenamento e complicações técnicas</b>         |  |   |                                    |
| Aumento da drenagem na ferida cirúrgica                      | –                                      | 5   | 9                                  |

|                              | Pacientes com retinite causada por CMV | Pacientes TOS Tratados até o 100° dia pós-transplante |                                    |
|------------------------------|--|---|------------------------------------|
|                              | valganciclovir<br>(n = 370)<br>%       | valganciclovir<br>(n = 244)<br>%                      | ganciclovir oral<br>(n = 126)<br>% |
| Sistema de órgãos            |  |   |                                    |
| Deiscência de ferida         | < 1                                    | 5   | 6                                  |
| <b>Distúrbios vasculares</b> |  |   |                                    |
| Hipotensão                   | 1                                      | 3   | 8                                  |
| Hipertensão                  | 3                                      | 18  | 15                                 |

Os eventos adversos sérios considerados relacionados ao uso de **Valcyte**<sup>®</sup> nos três estudos clínicos (n = 934) com frequência inferior a 5% e não mencionadas na tabela estão relacionadas a seguir:

– sistema hematológico e linfático: pancitopenia, depressão da medula óssea, anemia aplástica e neutropenia febril;

– sistema urogenital: diminuição da depuração de creatinina renal;

– complicações hemorrágicas: sangramento com potencial risco de morte associado à trombocitopenia;

– sistema nervoso central e periférico: convulsão, distúrbio psicótico, alucinações, confusão e agitação;

– corpo como um todo: hipersensibilidade ao valganciclovir.

A neutropenia grave (CAN < 500 células/mcL) é vista com mais frequência em pacientes com retinite causada por CMV (16%) submetidos ao tratamento com valganciclovir que nos pacientes com transplante de órgãos sólidos e que receberam valganciclovir (5%) ou ganciclovir oral (3%) até o 100° dia pós-transplante ou valganciclovir (10%) até o 200° dia pós-transplante. Houve maior aumento da creatinina sérica em doentes com transplante de órgãos sólidos tratados até o 100° ou 200° dia pós-transplante, tanto com valganciclovir e ganciclovir oral quando comparados a pacientes com retinite por CMV. Insuficiência renal é uma característica comum aos pacientes com transplante de órgãos sólidos.

Em relação à extensão da profilaxia com **Valcyte**<sup>®</sup> em pacientes submetidos a transplante renal, uma maior incidência de leucopenia como evento adverso geral foi relatada no grupo de pacientes que recebeu 200 dias de **Valcyte**<sup>®</sup>, sendo a grande maioria considerada leve (grau 0 – 2). Quando avaliada a leucopenia graus 3 e 4, os relatos foram semelhantes entre os pacientes que receberam 100 ou 200 dias de profilaxia com **Valcyte**<sup>®</sup>.

As incidências de neutropenia, anemia e trombocitopenia foram semelhantes em ambos os grupos de tratamento. O perfil de segurança global de **Valcyte**<sup>®</sup> em pacientes transplantados renais que receberam 100 ou 200 dias de profilaxia com **Valcyte**<sup>®</sup> foi comparável.

### Experiência com ganciclovir

**Valcyte**<sup>®</sup> é rapidamente convertido para ganciclovir. Os eventos adversos relatados com ganciclovir e não mencionados anteriormente estão relacionados a seguir:

– distúrbios do sistema gastrointestinal: colangite, disfagia, eructação, esofagite, incontinência fecal, flatulência, gastrite, distúrbio gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, ulceração oral, pancreatite e distúrbio da língua;

– corpo como um todo (distúrbios gerais): astenia, infecções bacteriana, fúngica e viral, hemorragia, mal-estar, distúrbio da membrana mucosa, dor, reação de fotossensibilidade, rigidez e sepse;

– distúrbios do sistema hepático: hepatite e icterícia;

– distúrbios da pele e anexos: alopecia, pele seca, aumento da sudorese e urticária;

– distúrbios do sistema nervoso central e periférico: sonhos anormais, amnésia, ansiedade, ataxia, coma, boca seca, distúrbio emocional, síndrome hipericinética, hipertonia, diminuição da libido, convulsões mioclônicas, nervosismo, sonolência e pensamento anormal;

– distúrbios do sistema musculoesquelético: dor musculoesquelética e síndrome miastênica;

– distúrbios do sistema urogenital: presença de hematúria, impotência, insuficiência renal e alteração na frequência urinária;

– distúrbios metabólicos e nutricionais: aumento de fosfatase alcalina, creatinofosfoquinase, desidrogenase láctica no sangue; diminuição da glicose sanguínea, diabetes *mellitus* e hipoproteinemia;

– sentidos especiais: ambliopia, cegueira, dor de ouvido, hemorragia ocular, dor ocular, surdez, glaucoma, distúrbio do paladar, zumbido, visão anormal e distúrbio do vítreo;

– sistemas hematológico e linfático: eosinofilia, leucocitose, linfadenopatia e esplenomegalia;

- distúrbios do sistema cardiovascular: arritmia (inclusive arritmia ventricular), tromboflebite profunda, enxaqueca, flebite, taquicardia e vasodilatação;
- distúrbio do sistema respiratório: congestão sinusal.

### **CMV congênita**

Embora **Valcyte**<sup>®</sup> não esteja aprovado para tratamento de CMV congênita, o perfil de segurança de valganciclovir e ganciclovir para até 6 meses de tratamento foi estudado em dois estudos com 133 neonatos e lactentes de idade entre dois e 31 dias com infecção sintomática por CMV congênita. Apesar de os dados serem limitados, nenhum problema de segurança foi identificado e a segurança parece consistente com o perfil de segurança conhecido de valganciclovir / ganciclovir.

No primeiro estudo, a toxicidade primária associada a ganciclovir foi neutropenia, sendo que nove dos 24 pacientes (38%) desenvolveram neutropenia grau três ou quatro durante a terapia. Somente um paciente teve que descontinuar permanentemente o tratamento antiviral devido à neutropenia. A maioria dos eventos foi controlável com a continuação do tratamento antiviral em estudo. O crescimento (circunferência craniana, peso e altura) de todos os neonatos, que tiveram as medidas registradas, aumentou ao longo do tempo neste estudo não-comparativo.

No segundo estudo, os eventos adversos mais frequentes associados ao tratamento com valganciclovir foram neutropenia, anemia, anormalidade da função hepática e diarreia, todos com ocorrência maior no grupo placebo. Os únicos eventos adversos sérios associados ao tratamento foram neutropenia e anemia, ambos ocorrendo mais frequentemente no grupo placebo. Nenhuma diferença clínica ou estatisticamente significativa foi observada na taxa de crescimento (circunferência craniana média, peso e altura) ao longo do tempo em cada ponto entre os dois grupos de tratamento.

### **Anormalidades laboratoriais**

As anormalidades laboratoriais relatadas em pacientes adultos com transplante de órgãos sólidos que receberam valganciclovir até o 100º dia pós-transplante estão listadas na Tabela 5. A incidência de anormalidades laboratoriais foi comparável com a extensão da profilaxia em até 200 dias em pacientes transplantados renais de alto risco. **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

**Tabela 5 – Anormalidades laboratoriais**

|                                       | Pacientes com retinite causada por CMV | Pacientes TOS (Dosagem até o 100º dia pós-transplante) |                  |
|---------------------------------------|--|--|------------------|
|                                       | valganciclovir                         | valganciclovir   | ganciclovir oral |
| <b>Anormalidades laboratoriais</b>    | (n = 370)<br>%                         | (n = 244)<br>%   | (n = 126)<br>%   |
| <b>Neutropenia: CAN/mcL</b>           |  |  |                  |
| < 500                                 | 16                                     | 5  | 3                |
| 500 – < 750                           | 17                                     | 3  | 2                |
| 750 – < 1.000                         | 17                                     | 5  | 2                |
| <b>Anemia: hemoglobina g/dL</b>       |  |  |                  |
| < 6,5                                 | 7                                      | 1  | 2                |
| 6,5 – < 8,0                           | 10                                     | 5  | 7                |
| 8,0 – < 9,5                           | 14                                     | 31   | 25               |
| <b>Trombocitopenia: plaquetas/mcL</b> |  |  |                  |
| < 25.000                              | 3                                      | 0  | 2                |
| 25.000 – < 50.000                     | 5                                      | 1  | 3                |
| 50.000 – < 100.000                    | 21                                     | 18   | 21               |

|                                 |    |    |    |
|---------------------------------|----|----|----|
| <b>Creatinina sérica: mg/dL</b> |    |    |    |
| > 2,5                           | 2  | 14 | 21 |
| > 1,5 – 2,5                     | 11 | 45 | 47 |

### **Experiência pós-comercialização**

#### **Experiência com ganciclovir e valganciclovir**

Como o valganciclovir é rápida e extensivamente convertido a ganciclovir, qualquer efeito adverso associado a ganciclovir pode também ocorrer com **Valcyte**<sup>®</sup>. Os eventos adversos dos relatos espontâneos pós-comercialização com ganciclovir intravenoso ou oral não mencionados em nenhuma das seções anteriores e para os quais a relação causal não pode ser excluída são: anafilaxia e redução da fertilidade em homens. Os eventos adversos que foram relatados durante o período pós-comercialização são consistentes àqueles observados em estudos clínicos com **Valcyte**<sup>®</sup> e ganciclovir.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui uma nova posologia no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

### **Experiência de superdose com valganciclovir**

Um adulto desenvolveu depressão total da medula óssea (aplasia medular) após vários dias de uso de dose pelo menos dez vezes maior que a recomendada para o grau de insuficiência renal do paciente (depuração de creatinina diminuída).

Espera-se que a superdose de valganciclovir também possa resultar em aumento da toxicidade renal (vide itens *Advertências e Precauções e Posologia*). A hemodiálise e a hidratação podem ser benéficas para reduzir a concentração plasmática do fármaco em pacientes que tenham recebido superdose de valganciclovir (vide item *Farmacocinética em populações especiais*).

### **Experiência de superdose com ganciclovir intravenoso**

Relatos de superdose com ganciclovir intravenoso provêm de estudos clínicos e da experiência pós-comercialização. Em alguns desses casos, não foram relatados eventos adversos. A maioria dos pacientes apresentou um ou mais dos seguintes eventos adversos:

- toxicidade hematológica: pancitopenia, depressão da medula óssea, aplasia medular, leucopenia, neutropenia e granulocitopenia;
- hepatotoxicidade: hepatite, distúrbio da função hepática;
- toxicidade renal: agravamento da hematúria em um paciente com insuficiência renal preexistente, insuficiência renal aguda e creatinina elevada;
- toxicidade gastrointestinal: dor abdominal, diarreia e vômito;
- neurotoxicidade: tremor generalizado e convulsão.

**Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

MS – 1.0100.0593

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz – CRF-RJ n° 6942

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basileia, Suíça,  
por Patheon Inc., Mississauga, Canadá

Embalado por:

F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça

Registrado, importado e distribuído no Brasil por:

**Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**



Estrada dos Bandeirantes, 2.020 CEP 22775-109 – Rio de Janeiro – RJ  
CNPJ 33.009.945/0023-39

**Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289**  
**www.roche.com.br**



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 27/10/2014.**

CDS 6.0C\_Prof



### Histórico de alteração para bula

| Dados da submissão eletrônica |               |   | Dados da petição/notificação que altera bula |                  |  |                   | Dados das alterações de bulas  |                  |   |
|-------------------------------|---------------|---|--|------------------|--|-------------------|--|------------------|---|
| Data do expediente            | Nº expediente | Assunto   | Data do expediente                           | Nº do expediente | Assunto  | Data de aprovação | Itens de bula  | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas                  |
| 13/12/2013                    | 1053094/13-1  | 10458 –<br>MEDICAMEN<br>TO NOVO -<br>Inclusão Inicial<br>de Texto de<br>Bula – RDC<br>60/12         | 13/12/2013                                   | 1053094/13-1     | 10458 –<br>MEDICAME<br>NTO NOVO -<br>Inclusão<br>Inicial de<br>Texto de Bula<br>– RDC 60/12            | 13/12/2013        | <p><b><u>Bula do profissional de saúde:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Interações medicamentosas</li> <li>- Cuidados de armazenagem</li> <li>- Reações adversas</li> </ul> <p><b><u>Bula do paciente:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- O que devo saber antes de usar este medicamento?</li> <li>- Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</li> <li>- Quais os males que este medicamento pode me causar?</li> </ul> | VP/VPS           | 450 MG COM<br>REV CT FR<br>PLAS OPC X<br>60 |
| 30/01/2014                    | 0071540/14-9  | 10451 -<br>MEDICAMEN<br>TO NOVO –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | 30/01/2014                                   | 0071540/14-9     | 10451 -<br>MEDICAME<br>NTO NOVO<br>– Notificação<br>de Alteração<br>de Texto de<br>Bula – RDC<br>60/12 | 30/01/2014        | <p><b><u>Bula do profissional de saúde:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reações adversas</li> </ul> <p><b><u>Bula do paciente:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Quais os males que este medicamento pode me causar?</li> </ul>  | VP/VPS           | 450 MG COM<br>REV CT FR<br>PLAS OPC X<br>60 |
| 22/05/2014                    | 0400759/14-0  | 10451-<br>MEDICAMEN<br>TO NOVO -<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12  | 22/05/2014                                   | 0400759/14-0     | 10451 -<br>MEDICAME<br>NTO NOVO -<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula<br>– RDC 60/12    | 22/05/2014        | <p><b><u>Bula do profissional de saúde:</u></b></p> <p>Dizeres Legais</p> <p><b><u>Bula do paciente:</u></b></p> <p>Dizeres Legais</p>   | VP/VPS           | 450 MG COM<br>REV CT FR<br>PLAS OPC X<br>60 |

|            |                |  |            |                |   |            |   |        |   |
|------------|----------------|--|------------|----------------|---|------------|---|--------|---|
| 27/10/2014 | Não disponível | 10451-<br>MEDICAMEN<br>TO NOVO -<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | 27/10/2014 | Não disponível | 10451 -<br>MEDICAME<br>NTO NOVO -<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula<br>– RDC 60/12 | 27/10/2014 | <p><b><u>Bula do profissional de saúde:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Características farmacológicas</li> <li>- Advertências e precauções</li> <li>- Interações medicamentosas</li> <li>- Posologia e modo de usar</li> <li>- Reações adversas</li> </ul> <p><b><u>Bula do paciente:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- O que devo saber antes de usar este medicamento?</li> <li>- Como devo usar este medicamento?</li> <li>- Quais os males que este medicamento pode me causar?</li> </ul> | VP/VPS | 450 MG COM<br>REV CT FR<br>PLAS OPC X<br>60 |
|------------|----------------|--|------------|----------------|---|------------|---|--------|---|

\*VP = versão de bula do paciente / VPS = versão de bula do profissional da saúde