

# **MAFUSA®**

**Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.**

**Comprimidos Revestidos**

**450 mg**

**Bula Profissional da Saúde**

**MAFUSA®**

comprimido revestido

450 mg

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****APRESENTAÇÕES**

Frasco com 60 comprimidos revestidos de 450 mg.

**VIA ORAL****USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 4 MESES****COMPOSIÇÃO**

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

**Excipientes:** povidona, crospovidona, celulose microcristalina, cloreto de metileno, estearato de magnésio, mistura de revestimento (hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, óxido de ferro vermelho e polissorbato).

**II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

O **MAFUSA®** é indicado para o tratamento de retinite por citomegalovírus (CMV) em pacientes adultos com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).

O **MAFUSA®** é indicado como profilaxia da doença por CMV em pacientes adultos e pediátricos receptores de transplante de órgãos sólidos (TOS) de risco alto (D+/R-) a risco moderado (D+/R+ ou D-/R+).

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA****Pacientes adultos****Tratamento da retinite por CMV**

Estudos clínicos de cloridrato de valganciclovir foram realizados em pacientes com AIDS e retinite por CMV. O cloridrato de valganciclovir 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 cloridrato de valganciclovir 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 cloridrato de valganciclovir 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 cloridrato de valganciclovir foi de 226 (160) dias e no grupo que recebeu tratamento de indução com ganciclovir intravenoso e tratamento de manutenção com cloridrato de valganciclovir foi de 219 (125) dias.<sup>1,6</sup>

O cloridrato de valganciclovir 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 cloridrato de valganciclovir 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 cloridrato de valganciclovir (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 tratado com cloridrato de valganciclovir e no grupo tratado com 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 por CMV em receptores de transplante de fígado no grupo tratado com cloridrato de valganciclovir. A maioria dos casos ocorreu após o término da profilaxia (100 dias após o transplante). Os casos no grupo tratado com cloridrato de valganciclovir ocorreram, em média, mais tardiamente que no grupo tratado com ganciclovir. A incidência de rejeição aguda nos primeiros seis meses foi 29,7% em pacientes do grupo tratado com cloridrato de valganciclovir, comparado com 36,0% no grupo tratado com 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 a 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 cloridrato de valganciclovir 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 (43,6%)	36/155 (23,2%)	0,0001
Pacientes com doença CMV confirmada	60/163 (36,8%)	25/155 (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 feita 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.

**Prevenção da doença por CMV em pacientes de TOS de risco moderado (D+/R+, D-/R+)**

Estudos clínicos foram avaliados para compreender a eficácia de valganciclovir na prevenção da doença por CMV em pacientes adultos receptores de TOS de risco moderado.

Em um estudo prospectivo e randomizado,<sup>13</sup> dos 98 pacientes pós-transplante renal avaliados, 69 (70%) apresentavam risco moderado (D±/ R+) e desses, 33 receberam profilaxia e 36 foram tratados com terapia preemptiva. Os pacientes randomizados para profilaxia receberam valganciclovir 900 mg/dia por 3 meses após o transplante, enquanto os pacientes que receberam terapia preemptiva foram monitorados semanalmente por PCR para detectar a carga viral de CMV durante 16 semanas e, posteriormente, nos meses 5, 6, 9 e 12. Quando detectado o CMV no grupo que recebeu terapia preemptiva, os pacientes receberam valganciclovir 900 mg 2x/dia por 21 dias, seguido de manutenção até a negatificação do CMV no sangue. A incidência de infecção por CMV nos pacientes D±/R+ foi menor no grupo que recebeu profilaxia (21%) em comparação com o grupo que recebeu terapia preemptiva (61%). A maioria das infecções de CMV (95%) foi assintomática.

O segundo estudo<sup>14</sup> foi realizado com o objetivo de determinar se receptores de transplante renal R+ tinham maior taxa de infecção ativa e doença por CMV quando tratados preemptivamente comparados aos receptores sob profilaxia primária com valganciclovir; e se houve correlação com disfunção crônica do enxerto e sobrevida do enxerto/paciente em longo prazo. Duzentos e noventa e seis receptores foram analisados (168 D+/R+, 128 D-/R+, 146 receberam profilaxia e 150 terapias preemptiva). Os resultados do estudo

mostraram que a profilaxia com valganciclovir oral reduziu significativamente infecção e doença por CMV e suportam a profilaxia de rotina para pacientes R+.

Uma revisão realizada pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas de Transplante descreve a importância da prevenção de CMV em pacientes de TOS e explica que o risco de desenvolver doença por CMV varia de acordo com o órgão transplantado (maior risco em receptores de transplante de pulmão e intestino delgado), o nível de imunossupressão e o estado sorológico do doador e receptor. Esta revisão recomenda o uso de valganciclovir profilático com nível de evidência I / II para pacientes com risco alto (D+/R-) e moderado (D+/R+ ou D-/R+) para CMV que são receptores de transplante de fígado, pulmão, coração, coração-pulmão, rim, pâncreas, rim-pâncreas ou intestino.<sup>19</sup>

A recomendação de uma diretriz de consenso sobre o manejo da infecção por CMV descreve a profilaxia em receptores de TOS com risco alto (D+/R-) ou moderado (D+/R+ ou D-/R+), detalhando o uso preferencial de valganciclovir em receptores de transplante de rim e coração (forte recomendação e alta evidência); fígado, intestino delgado e pâncreas (forte recomendação e baixa evidência) e; pulmão (forte recomendação e evidência moderada).<sup>20</sup>

Essas recomendações são endossadas por uma diretriz de consenso internacional que recomenda valganciclovir para profilaxia universal em receptores de TOS de risco moderado a alto para CMV e reconhece que os receptores de transplante de pulmão têm um alto risco de desenvolver CMV.<sup>19,20,21</sup>

### **Pacientes pediátricos**

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

O cloridrato de valganciclovir foi estudado em cinco estudos clínicos abertos e multicêntricos em pacientes pediátricos receptores de transplante de órgãos sólidos (TOS) de risco moderado (D+/R+, D-/R+) a alto (D+/R-).

Dois estudos avaliaram o desenvolvimento da doença por CMV, como medida de eficácia, após profilaxia com valganciclovir por até 100 e 200 dias pós-transplante utilizando o algoritmo de dose pediátrica (vide item *Posologia*).<sup>15,16</sup>

Um estudo de transplante de órgãos sólidos (WV16726) incluiu 63 pacientes pediátricos receptores de rim, fígado e coração com idade média de 9 anos (quatro meses a 16 anos) que receberam doses diárias de valganciclovir por até 100 dias. Nenhum evento de CMV relatado durante o estudo foi enquadrado na definição de doença por CMV. Eventos de CMV foram relatados em sete pacientes durante o estudo, entre os quais três não necessitaram de ajuste do medicamento em estudo ou não foram tratados e, portanto, não foram considerados clinicamente significativos (vide itens *Reações Adversas* e *Farmacocinética em Populações Especiais*).<sup>15</sup>

O segundo estudo em pacientes de TOS (NV25409) foi um estudo multicêntrico, aberto, não comparativo, com braço único que avaliou a tolerabilidade por até 200 dias de profilaxia com cloridrato de valganciclovir tanto para solução oral quanto para comprimidos revestidos em 57 pacientes pediátricos receptores de transplante renal entre 4 meses e 16 anos de idade, com acompanhamento do período sem tratamento até a 52ª semana pós-transplante. Nenhum evento de CMV relatado durante o estudo foi enquadrado na definição de doença por CMV. Dos quatro pacientes que relataram eventos de CMV, um não pôde ser confirmado pelo laboratório central e um dos outros três eventos não necessitou de tratamento e, portanto, não foi considerado clinicamente significativo (vide item *Reações Adversas*).<sup>16</sup>

#### **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). As mutações no gene UL97 surgem antes e mais frequentemente que as mutações em UL54. Vírus com mutações no gene UL97 são resistentes ao ganciclovir isolado, sendo M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W as mutações mais frequentemente reportadas com resistência a ganciclovir associada a substituições. Mutações no gene UL54 podem levar à resistência cruzada a outros antivirais que têm a polimerase viral como alvo, e vice-versa. Substituições de aminoácidos no UL54 que conferem resistência cruzada a ganciclovir e cidofovir são geralmente localizadas no domínio da exonuclease e região V. As substituições de aminoácidos que conferem resistência cruzada ao foscarnete são diversas, mas concentram-se nas regiões II (códon 696-742) e III (códon 805-845) e entre elas.<sup>4,9,10</sup>

#### **Tratamento da retinite por CMV em adultos**

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 2,2%, 6,5%, 12,8% e 15,3% 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 adultos**

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 o cloridrato de valganciclovir, 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 cloridrato de valganciclovir, 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>

A resistência foi avaliada em um estudo para estender a profilaxia de CMV com valganciclovir de 100 para 200 dias pós-transplante em pacientes adultos receptores de transplante renal de alto risco para doença por CMV (D+/R-). Cinco pacientes do grupo que recebeu 100 dias de tratamento e quatro pacientes do grupo que recebeu 200 dias de tratamento, os quais atingiram o critério de análise da resistência, apresentaram substituições de aminoácidos sabidamente associadas com resistência a ganciclovir. Em seis pacientes, foram detectadas as seguintes substituições de aminoácidos associadas com resistência em pUL97: A440V, M460V e C592G no grupo que recebeu 100 dias de tratamento, e M460V e C603W no grupo que recebeu 200 dias de tratamento. Em três pacientes, foram detectadas as seguintes substituições de aminoácidos associadas com resistência em pUL54: E315D no grupo que recebeu 100 dias de tratamento e E315D e P522S no grupo que recebeu 200 dias de tratamento. Em geral, a detecção de substituições de aminoácidos sabidamente associadas com resistência a ganciclovir foi observada mais frequentemente em pacientes durante a terapia profilática que após o fim dessa terapia (5/12 [42%] durante a terapia *versus* 4/58 [7%] após a terapia). A possibilidade de resistência viral deve ser considerada em pacientes que apresentam resposta clínica insatisfatória ou excreção viral persistente durante a terapia.<sup>17,18</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. Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2004;4(4):611-20.
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. 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.
13. Khoury JA et al. Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2006;6(9):2134-43.
14. Witzke O, Hauser IA, Bartels M, Wolf G, Wolters H, Nitschke M. Valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy in cytomegalovirus-positive renal allograft recipients: 1-year results of a randomized clinical trial. Transplantation. 2012;93(1):61-8.
15. Vaudry W, Ettenger R, Jara P, Varela-Fascinetto G, Bouw MR, Ives J, et al. Valganciclovir dosing according to body surface area and renal function in pediatric solid organ transplant recipients. American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2009;9(3):636-43.
16. Final Clinical Study Report – Protocol NV25409 – Tolerability of up to 200 Days of Valganciclovir Oral Solution or Tablets in Pediatric Kidney Transplant Recipients – Report No: 1054632. August 2013.
17. Lurain NS, Chou S. Antiviral Drug Resistance of Human Cytomegalovirus. Clin. Microbiol. Rev. 2010; 23(4): 689-712.
18. Hakki M and Chou S. The biology of cytomegalovirus drug resistance. Curr Opin Infect Dis. 2011; 24: 605-611.
19. Razonable, Raymond R., and A. Humar. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. American journal of transplantation 2013; 13 (s4): 93-106.
20. Torre-Cisneros, J, et al. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. Transplantation Reviews 2016; 30:119-143.
21. Kotton et al. Updated International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation Transplantation 2013; 96: 333-360.

### 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 cloridrato de valganciclovir foi clinicamente comprovado no tratamento de pacientes com AIDS e com diagnóstico recente de retinite causada pelo CMV (estudo clínico WV15376). A prevalência do CMV diminuiu de 46% (32/69), no início do estudo, para 7% (4/55) quatro semanas após o tratamento com cloridrato de valganciclovir.

#### 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.

Os parâmetros que controlam a exposição de ganciclovir a partir de valganciclovir são biodisponibilidade e função renal. A biodisponibilidade de ganciclovir a partir de valganciclovir é comparável em todas as populações estudadas (pacientes adultos e pediátricos). A exposição sistêmica de ganciclovir em pacientes receptores de transplante de coração, rim e fígado foi similar após

administração oral de valganciclovir, conforme algoritmo de dose para função renal em adultos e algoritmo de dose para pacientes pediátricos (vide item *Posologia*).

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 no estado alimentado.

#### **Absorção**

A biodisponibilidade de ganciclovir, a partir de cloridrato de valganciclovir, é dez vezes maior que a partir de cápsulas de ganciclovir.

O valganciclovir é o pró-fármaco do ganciclovir, e é bem absorvido no trato gastrointestinal e rapidamente metabolizado na parede intestinal e no fígado para ganciclovir. A biodisponibilidade de ganciclovir, a partir da administração oral de valganciclovir, é de aproximadamente 60% no estado em jejum. A exposição sistêmica ao valganciclovir é temporária e baixa, com valores da  $ASC_{0-24h}$  e  $C_{máx}$  de, aproximadamente, 1% e 3% daquelas do ganciclovir, respectivamente.

#### **Efeito de alimentos**

Quando os comprimidos de cloridrato de valganciclovir foram administrados na dose recomendada de 900 mg, foram observados aumentos no valor médio da  $ASC_{24}$  de ganciclovir (aproximadamente 30%) e no valor médio da  $C_{máx}$  de ganciclovir (aproximadamente 14%). Portanto, é recomendável que o **MAFUSA®** seja administrado com alimentos (vide item *Posologia*).

#### **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  $0,680 \pm 0,161$  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 cloridrato de valganciclovir, excreção renal de ganciclovir por filtração glomerular e secreção tubular ativa é a principal via de eliminação de cloridrato de valganciclovir. A depuração renal responde por  $81,5\% \pm 22\%$  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 **MAFUSA®**, pois a dose individual de cloridrato de valganciclovir 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  $ASC_{0-24h}$  de ganciclovir foi comparável àquela atingida com uma dose de 5 mg/kg de ganciclovir intravenoso em receptores de transplante hepático.

#### **População geriátrica**

As características farmacocinéticas de cloridrato de valganciclovir em pacientes idosos não foram estabelecidas. A função renal deve ser avaliada antes e durante a administração de **MAFUSA®** nestes pacientes, pois indivíduos idosos têm frequentemente uma taxa de filtração glomerular reduzida.

### Pacientes com fibrose cística

Em um estudo farmacocinético de fase I, a exposição a ganciclovir no estado de equilíbrio foi avaliada em receptores de transplante de pulmão com ou sem fibrose cística (n=31) que estavam recebendo 900 mg/dia de cloridrato de valganciclovir como parte da profilaxia pós-transplante. O estudo indicou que a presença de fibrose cística não teve influência estatisticamente significativa na exposição sistêmica global média a ganciclovir em receptores de transplante de pulmão. A exposição a ganciclovir em receptores de transplante de pulmão foi comparável à exposição demonstrada como sendo eficaz na prevenção da doença por CMV em outros pacientes receptores de transplante de órgãos sólido.

### Pacientes pediátricos - prevenção da doença por CMV no transplante

A farmacocinética de ganciclovir foi avaliada após a administração de valganciclovir em 63 pacientes pediátricos de transplante de órgãos sólidos com idades entre 4 meses e 16 anos e em 16 pacientes pediátricos de transplante de coração com menos de 4 meses de idade. Nestes estudos, os pacientes receberam doses orais de valganciclovir para solução oral ou comprimidos) para produzir exposição equivalente a uma dose de 900 mg de adulto. A farmacocinética de ganciclovir foi semelhante entre os tipos de órgãos e faixas etárias. Com base em uma avaliação farmacocinética da população, a depuração é influenciada pelo peso corporal e função renal, enquanto que os volumes de distribuição central e periférica foram influenciados pelo peso (vide item *Posologia*). A depuração total média foi 5,3 L/h (88,3 mL/min) para um paciente com depuração de creatinina de 70,4 mL/min. O valor médio de  $C_{max}$ , ASC e meia-vida de ganciclovir por idade e tipo de órgão em estudos que utilizaram o algoritmo de dosagem pediátrica de valganciclovir estão listados na **Tabela 2**. Em relação aos pacientes adultos transplantados, os valores de ASC em pacientes pediátricos foram ligeiramente aumentados, mas mantiveram-se dentro do intervalo considerado seguro e eficaz em adultos.

**Tabela 2 – Resumo da farmacocinética média ( $\pm$ DP) de ganciclovir em pacientes pediátricos estimada por modelo por grupo etário**

Órgão	Parâmetro farmacocinético	Grupo etário			
		< 4 meses	4 meses a $\leq$ 2 anos	> 2 anos a <12 anos	$\geq$ 12 anos
Coração (N=26)	N	14 <sup>b</sup>	6	2	4
	AUC <sub>0-24h</sub> (mcg·h/mL)	66,3(20,5) <sup>c</sup>	55,4 (22,8)	59,6 (21,0)	60,6 (25,0)
	C <sub>max</sub> (mcg/mL)	10,8 (3,30)	8,2 (2,5)	12,5 (1,2)	9,5 (3,3)
	t <sub>1/2</sub> (h)	3,5 (0,87)	3,8 (1,7)	2,8 (0,9)	4,9 (0,8)
	N		2	10 <sup>d,e</sup>	19
Rim (N=31)	AUC <sub>0-24h</sub> (mcg·h/mL)	Não aplicável	67,6 (13,0)	55,9 (12,1)	47,8 (12,4)
	C <sub>max</sub> (mcg/mL)		10,4 (0,4)	8,7 (2,1)	7,7 (2,1)
	t <sub>1/2</sub> (h)		4,5 (1,5)	4,8 (1,0)	6,0 (1,3)
	N		9	6	2
Fígado (N=17)	AUC <sub>0-24h</sub> (mcg·h/mL)	Não aplicável	69,9 (37,0)	59,4 (8,1)	35,4 (2,8)
	C <sub>max</sub> (mcg/mL)		11,9 (3,7)	9,5 (2,3)	5,5 (1,1)
	t <sub>1/2</sub> (h)		2,8 (1,5)	3,8 (0,7)	4,4 (0,2)
	N				

N= número de pacientes

<sup>a</sup> Parâmetros farmacocinéticos foram estimados utilizando modelo farmacocinética populacional.

<sup>b</sup> 14 Pacientes de transplante de coração com 26 a 124 dias de idade foram incluídos no desenvolvimento do modelo de farmacocinética populacional.

<sup>c</sup> 19 observações, alguns pacientes contribuíram com mais de um valor.

<sup>d</sup> Houve um paciente neste grupo etário que recebeu transplante de rim e fígado. O perfil farmacocinético deste paciente não foi incluído na tabela, visto que não é possível determinar se os efeitos observados são do transplante de rim / fígado ou nenhum deles.

<sup>e</sup> Os perfis farmacocinéticos para dois pacientes neste grupo etário que receberam transplantes de rim não foram incluídos nesta tabela, visto que os dados foram determinados como não-avaliáveis.



#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

O MAFUSA® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao valganciclovir, ganciclovir ou a qualquer componente da fórmula.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

##### **Hipersensibilidade cruzada**

Por causa da semelhança da estrutura química de ganciclovir e de aciclovir e penciclovir, uma reação de hipersensibilidade cruzada entre esses medicamentos é possível. Portanto, deve-se ter cautela ao prescrever MAFUSA® a pacientes com hipersensibilidade conhecida a aciclovir ou penciclovir (ou aos seus pró-fármacos, valaciclovir ou famciclovir, respectivamente).

##### **Genotoxicidade, toxicidade reprodutiva, carcinogenicidade, impacto na fertilidade e contracepção**

Valganciclovir e ganciclovir foram mutagênicos em células de linfoma de rato e clastogênicos em células de mamíferos. Esses resultados são consistentes com os resultados positivos de um estudo de carcinogenicidade em ratos com ganciclovir. Ganciclovir é um potencial carcinógeno.

Em estudos com animais, foi constatado que ganciclovir é mutagênico, teratogênico, carcinogênico e compromete a fertilidade. Os estudos de toxicidade reprodutiva com valganciclovir não foram repetidos por causa da rápida e extensa conversão para ganciclovir. A mesma advertência sobre toxicidade reprodutiva é considerada aplicável a ganciclovir e valganciclovir (vide item *Advertências e Precauções*). Portanto, o cloridrato de valganciclovir deve ser considerado potencialmente teratogênico e carcinogênico em humanos, com potencial para causar defeitos de nascimento e câncer. Antes do início do tratamento com valganciclovir, os pacientes devem ser orientados a respeito dos possíveis riscos ao feto e a utilizar medidas contraceptivas.

Baseado em estudos com animais, nos quais a azoospermia foi induzida com exposições sistêmicas a ganciclovir abaixo das concentrações terapêuticas, ganciclovir (e valganciclovir) possa causar inibição da espermatogênese humana. Com base em estudos clínicos e não-clínicos, o cloridrato de valganciclovir pode causar inibição temporária ou permanente da espermatogênese (vide itens *Dados de segurança pré-clínicos, Gravidez e lactação e Reações adversas*). O cloridrato de valganciclovir pode causar supressão da fertilidade em mulheres. As pacientes devem ser aconselhadas sobre o prejuízo à fertilidade com o uso do medicamento.

##### **Mielossupressão**

Leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia e pancitopenia graves, falência da medula óssea e anemia aplástica foram observadas em pacientes tratados com cloridrato de valganciclovir (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 *Reações adversas*).

O cloridrato de valganciclovir deve ser usado com precaução em pacientes com citopenia hematológica preexistente, ou que tenham recebido ou estão recebendo medicamentos mielossupressores ou irradiação. Citopenia pode ocorrer a qualquer momento durante o tratamento e pode piorar com a dosagem contínua.

Recomenda-se que a contagem de sangue total e de plaquetas seja monitorada em todos os pacientes durante a terapia com MAFUSA®, particularmente em pacientes com insuficiência renal e em recém-nascidos e crianças. Devido à frequência de neutropenia, anemia e trombocitopenia em pacientes que estão em tratamento com cloridrato de valganciclovir, contagem de sangue total e contagem de plaquetas devem ser realizadas frequentemente, especialmente em pacientes nos quais ganciclovir ou outros análogos de nucleosídeos tenham resultado em leucopenia, ou nos quais a contagem de neutrófilos tenha sido inferior a 1.000 células/mcL no início do tratamento.

Em pacientes com leucopenia, neutropenia, anemia e/ou trombocitopenia graves, o tratamento com fator de crescimento hematopoiético e/ou a interrupção do tratamento é recomendado (vide item *Reações adversas*).

##### **Uso com outros medicamentos**

Foram relatadas convulsões em pacientes que receberam imipenem-cilastatina e ganciclovir. O cloridrato de valganciclovir não deve ser usado concomitantemente com imipenem-cilastatina, a menos que os benefícios potenciais se sobreponham aos riscos potenciais (vide item *Interações Medicamentosas*).

O cloridrato de valganciclovir 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 cloridrato de valganciclovir. Portanto, os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente quanto à toxicidade por didanosina (vide item *Interações Medicamentosas*).

O uso concomitante de **MAFUSA®** com outros medicamentos sabidamente mielossuppressores ou associados com insuficiência renal pode resultar em toxicidade adicional (vide item *Interações Medicamentosas*).

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

Reações adversas como convulsões, tontura e confusão foram relatadas em decorrência do uso de cloridrato de valganciclovir 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 o cloridrato de valganciclovir 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.**

A segurança de cloridrato de valganciclovir para uso em mulheres grávidas não foi estabelecida. No entanto, ganciclovir se dispersa rapidamente através da placenta humana. O uso de **MAFUSA®** deve ser evitado por mulheres grávidas, a menos que os benefícios para a mãe justifiquem os riscos potenciais ao feto. Em estudos com animais, o ganciclovir foi associado à toxicidade reprodutiva e à teratogenicidade.

O uso seguro de cloridrato de valganciclovir durante o trabalho de parto e o parto não foi estabelecido.

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. Dados em humanos não estão disponíveis, mas dados em animais indicam que ganciclovir é excretado no leite de ratas lactantes. Portanto, deve ser tomada a decisão de descontinuar o medicamento ou a amamentação, levando em conta o benefício potencial de cloridrato de valganciclovir para a mãe lactante.

#### **Indivíduos do sexo masculino e feminino em idade fértil**

##### **Fertilidade**

Em estudos com animais, verificou-se que ganciclovir prejudicava a fertilidade. Em um estudo clínico, os pacientes com transplante renal que receberam cloridrato de valganciclovir para profilaxia de infecção por CMV por até 200 dias foram comparados com um grupo controle não tratado. A espermatogênese foi inibida durante o tratamento com cloridrato de valganciclovir. No acompanhamento, aproximadamente seis meses após a interrupção do tratamento, a densidade média do esperma em pacientes tratados foi comparável à observada no grupo controle não tratado. No grupo de pacientes tratados com Cloridrato de valganciclovir, todos os pacientes com densidade normal do esperma (n = 7) e 8/13 dos pacientes com baixa densidade do esperma no início do estudo, recuperaram as contagens normais após a cessação do tratamento. No grupo controle, todos os pacientes com densidade normal do esperma (n = 6) e 2/4 dos pacientes com baixa densidade do esperma no início do tratamento, apresentaram densidade normal no final do acompanhamento.

##### **Contraceção**

Mulheres em idade fértil devem ser orientadas a utilizar métodos de contracepção eficazes durante o tratamento e por, no mínimo, 30 dias após o término do tratamento. Recomenda-se que homens sexualmente ativos utilizem preservativo durante o tratamento e por, no mínimo, 90 dias após o término do tratamento com **MAFUSA®**, salvo se houver confirmação de que a parceira do sexo feminino não apresenta risco de engravidar (vide item *Advertências e Precauções e Genotoxicidade, toxicidade reprodutiva, carcinogenicidade, fertilidade e contracepção*).

### **Uso geriátrico**

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

### **Uso pediátrico**

Recém-nascidos e lactentes requerem um cuidadoso acompanhamento da contagem das células sanguíneas devido ao maior risco de citopenias hematológicas nessa população. É recomendável também o monitoramento de anormalidades na função hepática, função renal e perda de fluidos gastrintestinais em pacientes pediátricos.

### **Falência renal aguda**

Em pacientes com insuficiência renal, é necessário manter a hidratação adequada durante o tratamento e 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 cloridrato de valganciclovir, de acordo com o algoritmo de redução de dose citado na bula aprovada de ganciclovir intravenoso.

Considerando que ganciclovir é excretado através dos rins por filtração glomerular e secreção tubular ativa (vide *Características Farmacológicas - Eliminação*), a coadministração de valganciclovir com fármacos que compartilham a via de secreção tubular, como o tacrolimo, ciclosporina e nucleos(t)ídeos inibidores da transcriptase inversa, pode alterar as concentrações plasmáticas de valganciclovir e / ou do medicamento coadministrado.

### **Insuficiência hepática**

A segurança e eficácia de cloridrato de valganciclovir não foram estabelecidas em pacientes com insuficiência hepática.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Interações medicamentosas com cloridrato de valganciclovir**

Valganciclovir é o pró-fármaco de ganciclovir; portanto, as interações associadas ao ganciclovir são esperadas para MAFUSA®.

### **Interações medicamentosas com ganciclovir**

**Imipenem-cilastatina:** Convulsões têm sido relatadas em pacientes que receberam ganciclovir e imipenem-cilastatina concomitantemente e uma interação farmacodinâmica entre esses dois medicamentos não pode ser descartada. Esses medicamentos não devem ser utilizados concomitantemente, a menos que os benefícios potenciais superem os riscos potenciais (vide item *Advertências e Precauções*).

### **Interações medicamentosas potenciais**

A toxicidade pode ser aumentada quando ganciclovir / valganciclovir é administrado concomitantemente com outros medicamentos conhecidos por serem mielossuppressores ou por estarem associados à insuficiência renal. Isso inclui análogos de nucleosídeos (ex.: zidovudina, didanosina, estavudina), imunossuppressores (ex.: ciclosporina, tacrolimo, micofenolato de mofetila), agentes antineoplásicos (ex.: doxorubicina, vimblastina, vincristina, hidroxiureia), anti-infecciosos (ex.: trimetoprima/sulfonamidas, dapsona, anfotericina B, flucitosina, pentamidina) e interferons peguados / ribavirina. Portanto, esses medicamentos só devem ser considerados para uso concomitante com valganciclovir se os potenciais benefícios superarem os riscos potenciais (vide item *Advertências e Precauções*).

**Zidovudina:** zidovudina e ganciclovir possuem o potencial de causar neutropenia e anemia; pode haver uma interação farmacodinâmica durante a administração concomitante desses medicamentos e alguns pacientes podem não tolerar a terapia concomitante na dose completa (vide item *Advertências e Precauções*).

**Didanosina:** as concentrações plasmáticas da didanosina encontradas foram consistentemente aumentadas, quando administrada com ganciclovir i.v. Em doses intravenosas de 5 e 10 mg/kg/dia, observou-se aumento da ASC da didanosina que variou de 38% a 67%, confirmando uma interação farmacocinética durante a administração concomitante desses medicamentos. Não se observou efeito significativo sobre as concentrações de ganciclovir.

Pacientes devem ser monitorados cuidadosamente quanto à toxicidade por didanosina (por exemplo, pancreatite) (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 valganciclovir devem ser monitorados cuidadosamente quanto à toxicidade por ganciclovir.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM

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

### Prazo de validade

O MAFUSA® possui prazo de validade de 24 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.**

**Após aberto, válido por 30 dias.**

**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.

Os comprimidos revestidos de MAFUSA® são ovais, de coloração cor-de-rosa, com “RDY” gravado de um lado e “762” 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

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

Tendo em vista que o cloridrato de valganciclovir 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 estéril ou água corrente, caso água estéril não esteja disponível.

A duração do tratamento de manutenção deve ser determinada individualmente.

### Dose padrão

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

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

### **Pacientes adultos**

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

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 em adultos**

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 em pacientes adultos*).

#### **Tratamento para retinite por CMV em pacientes pediátricos**

A eficácia e segurança de cloridrato de valganciclovir no tratamento da retinite por CMV ainda não foram estabelecidas em estudos clínicos controlados com pacientes pediátricos.

#### **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.

#### Pacientes pediátricos

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

Antes da prescrição, os pacientes pediátricos devem ser avaliados quanto à capacidade de engolir os comprimidos inteiros. Em pacientes pediátricos receptores de transplante de órgão sólido a partir de 4 meses, com risco de desenvolvimento da doença causada pelo CMV, a dose recomendada é baseada na área de superfície corporal (BSA) e depuração de creatinina derivada da fórmula de Schwartz (CrCLS).

Deve-se utilizar a seguinte equação: Dose pediátrica (mg) = 7 × BSA × CrCLS (vide fórmulas de Mosteller BSA e CrCLS a seguir).

Caso o cálculo do CrCLS exceda 150 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, deve-se utilizar o valor máximo de 150 mL/min/1,73m<sup>2</sup> na equação.

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

$$\text{CrCLS (mL / min / 1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{k} \times \text{altura (cm)}}{\text{creatinina sérica (mg / dL)}}$$

Tabela 3 – Valores de k conforme a idade do paciente pediátrico\*

Valor de k	Idade do paciente pediátrico
0,33	Lactentes de menos que 1 ano de idade e com peso de nascimento baixo para a idade gestacional
0,45	Lactentes de menos que 1 ano de idade e com peso de nascimento apropriado para a idade gestacional
0,45	Crianças de 1 a menos que 2 anos de idade
0,55	Meninos de 2 a menos que 13 anos de idade Meninas de 2 a menos que 16 anos de idade
0,7	Meninos de 13 a 16 anos de idade

\* Os valores de k fornecidos são baseados no método de medição da creatinina sérica de Jaffe e pode requerer ajuste quando Métodos enzimáticos são utilizados. Para pacientes maiores que 16 anos, consulte a posologia para pacientes adultos.

Em pacientes pediátricos receptores de transplante renal (a partir de 4 meses até 16 anos de idade), o tratamento com a dose única diária recomendada (7 x BSA x CrCLS) 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, o tratamento com a dose única diária recomendada (7 x BSA x CrCLS) deve ser iniciado até o 10º dia após o transplante e mantido até o 100º dia pós-transplante.

Caso a dose calculada exceda 900 mg, deve-se administrar a dose máxima de 900 mg. É possível administrar os comprimidos revestidos caso a dose calculada esteja dentro do limite de 10% a mais ou a menos da dose dos comprimidos e desde que o paciente consiga engolir os comprimidos. Por exemplo, se a dose calculada estiver entre 405 mg e 495 mg, deve-se administrar um comprimido de 450 mg. Recomenda-se o monitoramento regular dos níveis da creatinina sérica, a avaliação de alterações no peso e altura e o ajuste de dose apropriado durante o período de prevenção.

#### Instruções de dose em populações especiais

##### Pacientes adultos com insuficiência renal

Os níveis de creatinina sérica ou da depuração estimada 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:

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

Para mulheres = 0,85 x valor para homens

Tabela 4 – Dose de Cloridrato de valganciclovir para pacientes com insuficiência renal

ClCr (mL/min)	Dose de indução	Dose de manutenção
---------------	-----------------	--------------------

<sup>3</sup> 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 geriátricos

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas nessa população de pacientes (vide item *Advertências e Precauções*). Não foram realizados estudos em adultos com mais de 65 anos de idade. Uma vez que a depuração renal diminui com a idade, **MAFUSA®** deve ser administrado em pacientes idosos com especial atenção ao seu estado renal.

#### 9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes categorias de frequência serão utilizadas nesta seção: muito comum (<sup>3</sup> 10%), comum (<sup>3</sup> 1% a < 10%), incomum ( $\geq 0,1\%$  a < 1%), raro ( $\geq 0,01\%$  a < 0,1%) e muito raro (< 0,01%).

#### Experiência dos estudos clínicos

##### Experiência com Cloridrato de valganciclovir

O valganciclovir é um pró-fármaco do ganciclovir, o qual é rapidamente convertido em ganciclovir, após sua administração oral. Portanto, espera-se que os efeitos indesejáveis sabidamente associados ao uso de ganciclovir ocorram com **MAFUSA®**. Todas as reações adversas observadas nos estudos clínicos de cloridrato de valganciclovir foram observadas previamente com ganciclovir. Dessa forma, reações adversas reportadas com ganciclovir i.v. ou oral ou com valganciclovir estão incluídas na tabela de reações adversas (vide “Tabela 5”).

Em pacientes tratados com valganciclovir / ganciclovir, as reações adversas mais sérias e frequentes ao medicamento são reações hematológicas e incluem neutropenia, anemia e trombocitopenia.

As frequências apresentadas na tabela de reações adversas são derivadas de uma população agrupada de pacientes (n=1704) que receberam terapia de manutenção com ganciclovir (GAN1697, GAN1653, GAN2304, GAN1774, GAN2226, AVI034, GAN041) ou valganciclovir (WV1537, WV15705). A exceção aplica-se para reação anafilática, agranulocitose e granulocitopenia, cujas frequências são derivadas da experiência pós-comercialização. As frequências são apresentadas na forma de porcentagens e de categorias de frequência do CIOMS [Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas], definidas como muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$  a < 1/10), incomum ( $\geq 1/1.000$  a < 1/100), rara ( $\geq 1/10.000$  a < 1/1.000) e muito rara (< 1/10.000).

O perfil global de segurança de ganciclovir / valganciclovir é consistente em populações com HIV e em receptores de transplante, com exceção de descolamento de retina, que foi relatado somente em pacientes com retinite por CMV. No entanto, existem algumas diferenças na frequência de determinadas reações. Valganciclovir está associado a um maior risco de diarreia em comparação com ganciclovir intravenoso. Pirexia, infecções por Candida, depressão, neutropenia grave (ANC < 500  $\mu$ L) e reações cutâneas são relatadas com mais frequência em pacientes com HIV. Disfunções renal e hepática são relatadas com mais frequência em receptores de transplante de órgão.

**Tabela 5 – Frequência das reações adversas de ganciclovir / valganciclovir reportadas em pacientes com HIV que receberam terapia de manutenção (n=1704).**

RAM (MedDRA) Classe de Sistema de Órgãos	Porcentagem	Categoria de frequência
<b>Infecções e infestações:</b>		
Infecções por Candida, incluindo candidíase oral	22,42%	Muito comum
Infecção do trato respiratório superior	16,26%	
Sepse	6,92%	Comum
Gripe	3,23%	
Infecção do trato urinário	2,35%	
Celulite	1,47%	
<b>Distúrbios do sangue e do sistema linfático:</b>		
Neutropenia	26,12%	Muito comum
Anemia	19,89%	

Trombocitopenia	7,34%	Comum
Leucopenia	3,93%	
Pancitopenia	1,06%	
Falência da medula óssea	0,29%	Incomum
Anemia aplástica	0,06%	Rara
Agranulocitose*	0,02%	
Granulocitopenia*	0,02%	
<b>Distúrbios do sistema imunológico:</b>		
Hipersensibilidade	1,12%	Comum
Reação anafilática*	0,02%	Rara
<b>Distúrbios do metabolismo e da nutrição:</b>		
Redução de apetite	12,09%	Muito comum
Redução de peso	6,46%	Comum
<b>Distúrbios psiquiátricos:</b>		
Depressão	6,69%	Comum
Estado de confusão	2,99%	
Ansiedade	2,64%	
Agitação	0,59%	Incomum
Transtorno psicótico	0,23%	
Pensamento anormal	0,18%	
Alucinações	0,18%	
<b>Distúrbios do sistema nervoso:</b>		
Cefaleia	17,37%	Muito comum
Insônia	7,22%	Comum
Neuropatia periférica	6,16%	
Tontura	5,52%	
Parestesia	3,58%	
Hipoestesia	2,58%	
Convulsão	2,29%	
Disgeusia (distúrbio do paladar)	1,35%	
Tremor	0,88%	Incomum
<b>Distúrbios oculares:</b>		
Comprometimento visual	7,10%	Comum
Descolamento de retina**	5,93%	
Moscas volantes	3,99%	
Dor ocular	2,99%	
Conjuntivite	1,58%	
Edema macular	1,06%	
<b>Distúrbios do ouvido e do labirinto:</b>		
Dor de ouvido	1,17%	Comum
Surdez	0,65%	Incomum
<b>Distúrbios cardíacos:</b>		
Arritmias	0,47%	Incomum
<b>Distúrbios vasculares:</b>		
Hipotensão	2,05%	Comum
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:</b>		
Tosse	18,31%	Muito comum
Dispneia	11,80%	
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>		
Diarreia	34,27%	Muito comum

Náusea	26,35%	Comum
Vômito	14,85%	
Dor abdominal	10,97%	
Dispepsia	4,81%	
Flatulência	4,58%	
Dor abdominal superior	4,58%	
Constipação	3,70%	
Ulceração na boca	3,17%	
Disfagia	2,93%	
Distensão abdominal	2,41%	
Pancreatite	1,64%	
<b>Distúrbios hepatobiliares:</b>		
Aumento da fosfatase alcalina sanguínea	3,58%	Comum
Função hepática anormal	3,23%	
Aumento de aspartato aminotransferase	1,88%	
Aumento de alanina aminotransferase	1,23%	
<b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:</b>		
Dermatite	11,80%	Muito comum
Sudorese noturna	7,92%	Comum
Prurido	4,58%	
Erupção cutânea	2,52%	
Alopecia	1,29%	
Pele seca	0,94%	Incomum
Urticária	0,70%	
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:</b>		
Dor nas costas	4,46%	Comum
Mialgia	3,52%	
Artralgia	3,35%	
Espasmos musculares	2,99%	
<b>Distúrbios renais e urinários:</b>		
Insuficiência renal	2,52%	Comum
Redução da depuração de creatinina renal	2,35%	
Aumento de creatinina sanguínea	1,88%	
Insuficiência renal	0,76%	Incomum
Hematúria	0,70%	
<b>Distúrbios do sistema reprodutor e da mama:</b>		
Infertilidade masculina	0,23%	Incomum
<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração:</b>		
Pirexia	33,51%	Muito comum
Fadiga	18,96%	
Dor	5,81%	Comum
Calafrios	5,40%	
Mal-estar	2,11%	
Astenia	2,00%	
Dor torácica	0,88%	Incomum

\* As frequências dessas reações adversas são derivadas da experiência pós-comercialização.

\*\* Descolamento de retina foi relatado somente em estudos em pacientes com HIV tratados para retinite por CMV.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### Neutropenia



O risco de neutropenia não é previsível com base no número de neutrófilos antes do tratamento. A neutropenia ocorre geralmente durante a primeira ou segunda semana da terapia de indução. A contagem de células é em geral normalizada no período de 2 a 5 dias após a descontinuação do medicamento ou a redução da dose (vide item *Advertências e Precauções*).

#### **Trombocitopenia**

Pacientes com baixa contagem de plaquetas (< 100.000/ $\mu$ l) apresentam um risco maior de desenvolver trombocitopenia. Pacientes com imunossupressão iatrogênica decorrente do tratamento com medicamentos imunossupressores estão em risco mais elevado de trombocitopenia do que os pacientes com HIV (vide item *Advertências e Precauções*). A trombocitopenia grave pode estar associada a sangramento com possível risco à vida.

#### **Influência da duração do tratamento ou indicação nas reações adversas**

Neutropenia grave (CAN <500/ $\mu$ L) é observada com maior frequência em pacientes com retinite por CMV (16%) submetidos a tratamento com valganciclovir do que em pacientes de transplante de órgãos sólidos que receberam valganciclovir ou ganciclovir oral. Em pacientes que receberam valganciclovir ou ganciclovir oral até o dia 100 pós-transplante, a incidência de neutropenia grave foi de 5% e 3%, respectivamente, enquanto que em pacientes que receberam valganciclovir até o dia 200 pós-transplante, a incidência de neutropenia grave foi de 10%. Houve um aumento maior na creatinina sérica observada em pacientes de transplante de órgãos sólidos tratados até o dia 100 ou dia 200 pós-transplante com ambos valganciclovir e ganciclovir oral, quando comparado com pacientes com retinite por CMV. No entanto, insuficiência renal é uma característica mais frequente em pacientes de transplante de órgãos sólidos. O perfil de segurança global de cloridrato de valganciclovir não se alterou com a extensão da profilaxia até 200 dias em pacientes transplantados renais de alto risco. Leucopenia foi relatada com uma incidência ligeiramente mais elevada no braço de 200 dias, enquanto a incidência de neutropenia, anemia e trombocitopenia foram semelhantes em ambos os braços.

#### **Pacientes pediátricos**

O cloridrato de valganciclovir foi estudado em 179 pacientes de transplante de órgão sólido com risco de desenvolver doença por CMV (com idade entre três semanas e 16 anos) e em 24 neonatos com doença congênita sintomática por CMV (com idade entre oito e 34 dias) com duração de exposição a ganciclovir de dois a 200 dias.

Em geral, o perfil de segurança global em pacientes pediátricos foi similar ao perfil em adultos. Neutropenia foi reportada com uma incidência ligeiramente maior nos dois estudos pediátricos em comparação aos estudos com adultos, porém neutropenia e eventos adversos infecciosos não foram, em geral, correlacionados nas populações pediátricas.

Em pacientes pediátricos receptores de transplante de rim, a extensão da exposição de valganciclovir até 200 dias não foi associada ao aumento da incidência de eventos adversos.

#### **CMV congênita**

A segurança e eficácia de cloridrato de valganciclovir comprimidos revestidos não foram estabelecidos em crianças para tratamento de infecção por CMV congênita. Uma avaliação farmacocinética e farmacodinâmica de cloridrato de valganciclovir solução oral foi realizada em 24 neonatos com infecção por CMV congênita envolvendo o sistema nervoso central. Todos os pacientes foram tratados por 6 semanas com uma combinação de ganciclovir intravenoso 6 mg/kg duas vezes ao dia ou cloridrato de valganciclovir solução oral em doses variando entre 14 mg/kg a 20 mg/kg duas vezes ao dia. A eficácia e segurança do ganciclovir intravenoso e de cloridrato de valganciclovir não foram estabelecidas para o tratamento de infecção por CMV congênita em crianças e nenhuma doença semelhante ocorre em adultos; portanto, a eficácia não pode ser extrapolada a partir da utilização do ganciclovir intravenoso em adultos.

#### **Anormalidades laboratoriais**

As anormalidades laboratoriais relatadas em pacientes adultos com retinite por CMV e com transplante de órgãos sólidos que receberam valganciclovir até o 100º dia pós-transplante estão listadas na **Tabela 6**. A incidência de anormalidades laboratoriais foi comparável com a extensão da profilaxia em até 200 dias em pacientes transplantados renais de alto risco (vide **Tabela 7**).

**Tabela 6 – Anormalidades laboratoriais em adultos**

	Pacientes com retinite causada por CMV em terapia de manutenção (resultados agrupados)	Pacientes TOS (Dosagem até o 100º dia pós-transplante)	
	valganciclovir	valganciclovir	ganciclovir oral
<b>Anormalidades laboratoriais</b>	(n = 370) %	(n = 244) %	(n = 126) %
<b>Neutropenia: CAN/mcL</b>			
< 500	19	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	13	5	7
8,0 – < 9,5	16	31	25
<b>Trombocitopenia: plaquetas/mcL</b>			
< 25.000	4	0	2
25.000 – < 50.000	6	1	3
50.000 – < 100.000	22	18	21
<b>Creatinina sérica: mg/dL</b>			
> 2,5	3	14	21
> 1,5 – 2,5	12	45	47

**Tabela 7 – Anormalidades laboratoriais selecionadas relatadas em um estudo com pacientes adultos de transplante de rim\***

	<b>cloridrato de valganciclovir Dosagem até o 100° dia pós-transplante</b>	<b>cloridrato de valganciclovir Dosagem até o 200° dia pós-transplante</b>
<b>Anormalidades laboratoriais</b>	<b>(n = 164)</b>	<b>(n = 156)</b>
	<b>%</b>	<b>%</b>
<b>Neutropenia: CAN/mcL</b>		
< 500	9	10
500 – < 750	6	6
750 – < 1.000	7	5
<b>Anemia: hemoglobina g/dL</b>		
< 6,5	0	1
6,5 – < 8,0	5	1
8,0 – < 9,5	17	15
<b>Trombocitopenia: plaquetas/mcL</b>		
< 25.000	0	0
25.000 – < 50.000	1	0
50.000 – < 100.000	7	3
<b>Creatinina sérica: mg/dL</b>		
> 2,5	17	14
> 1,5 – 2,5	50	48

\* As alterações laboratoriais são aquelas relatadas pelos investigadores.

As anormalidades laboratoriais reportadas em pacientes pediátricos de TOS estão listadas na **Tabela 8**. A incidência de neutropenia grave (CAN < 500 / mcL) foi maior em pacientes pediátricos de transplante de rim tratados até o 200° dia (17/57, 30%) em comparação com pacientes pediátricos de transplante de rim tratados até o 100° dia (3/63, 5%) ou pacientes adultos de transplante de rim tratados até o 100° ou 200° dia.

**Tabela 8 – Anormalidades laboratoriais em pacientes pediátricos de TOS**

	<b>Valganciclovir em pacientes pediátricos de TOS</b>	
	<b>Dosagem até o 100° dia pós-transplante</b>	<b>Dosagem até o 200° dia pós- transplante</b>
<b>Anormalidades laboratoriais</b>	<b>(n = 63)</b>	<b>(n = 56)</b>
	<b>%</b>	<b>%</b>
<b>Neutropenia: CAN/mcL</b>		
< 500	5	30
500 – < 750	8	7
750 – < 1.000	5	11
<b>Anemia: hemoglobina g/dL</b>		
< 6,5	0	0
6,5 – < 8,0	14	5
8,0 – < 9,5	38	29
<b>Trombocitopenia: plaquetas/mcL</b>		
< 25.000	0	0

25.000 – < 50.000	10	0
50.000 – < 100.000	3	4
<b>Creatinina sérica: mg/dL</b>		
> 2,5	2	5
> 1,5 – 2,5	11	20

#### Experiência pós-comercialização

Os relatórios de segurança de pós-comercialização são consistentes com dados de segurança de ensaios clínicos com ganciclovir e valganciclovir.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui uma ampliação de uso 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. Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos – VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### 10. SUPERDOSE

##### Experiência de superdose com valganciclovir e com ganciclovir intravenoso

Espera-se que a superdose de valganciclovir também possa resultar em aumento da toxicidade renal (vide itens *Advertências e Precauções e Posologia*).

Relatos de superdose com ganciclovir intravenoso, com alguns desfechos fatais, 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: mielossupressão incluindo pancitopenia, falência da medula óssea, leucopenia, neutropenia e granulocitopenia;
- hepatotoxicidade: hepatite, distúrbio da função hepática;
- toxicidade renal: agravamento da hematúria em um paciente com insuficiência renal preexistente, lesão renal aguda e creatinina elevada;
- toxicidade gastrointestinal: dor abdominal, diarreia e vômito;
- neurotoxicidade: tremor generalizado e convulsão.

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*).

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

#### III - DIZERES LEGAIS

MS – 1.5143.0052

##### Farmacêutico Responsável:

Fabíola F. Rorato CRF - SP N° 38.718

##### Fabricado por:

Dr. Reddy's Laboratories Ltd.,  
FTO Unit III, Survey No.41,  
Bachupally Village, Bachupally Mandal,  
Medchal Malkajgiri district,  
500 090 Telangana State, India

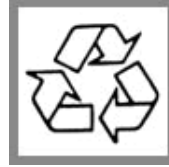
##### Importado por:

Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.  
Av. Guido Caloi, 1.985 Gp.11  
Jd. São Luís,  
São Paulo-SP - CEP: 05802-140

CNPJ: 03.978.166/0001-75

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**SAC**  
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR  
**0800 878 90 55**  
carebrasil@drreddys.com



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 22/09/2017

VG\_0520/BL-01-PS

### Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da Petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versão (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/05/2020	Versão atual	10457 - SIMILAR -Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/05/2020	Versão atual	10457 - SIMILAR -Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/05/2020	Esta petição não está relacionada a nenhuma alteração e foi realizada para a atualização de banco de dados da Anvisa.	VP/VPS	450 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60