

# Análisis de las remuneraciones de los médicos en España (I)

*¿Cuánto ganan los médicos españoles?  
¿Están bien pagados respecto a sus  
colegas europeos? El Equipo de Estudios e  
Investigación de EUROGALENUS,  
consultora especializada en la búsqueda de  
directivos y que dirige Luis  
Truchado, ha realizado para MEDICAL  
ECONOMICS un completo informe en el que  
se analiza pormenorizadamente la  
situación laboral y salarial de los  
profesionales de la Medicina. En esta  
primera entrega se aborda el  
estado actual de la cuestión en las distintas  
comunidades autónomas y  
los retos más importantes que en esta  
materia tienen planteados.*

**D**esde que en enero de 2002 las diez comunidades autónomas que aún no gestionaban la sanidad asumieran definitivamente las competencias, las novedades en materia sanitaria no han cesado. Por un lado y para estrenar las competencias, se produjeron los primeros acuerdos entre las distintas administraciones públicas y las mesas sectoriales para pactar las mejoras laborales y retributivas del personal sanitario.

Por otro lado, se puede decir que en 2003 la normativa sanitaria se vio enriquecida por la aprobación de varias leyes importantes. La primera de ellas, de mayo, fue la Ley de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud, de la cual la ministra Ana Pastor aseguró que “hace realidad un Sistema Nacional de Salud donde no haya servicios de primera y de segunda y, por derivación, ciudadanos de primera y de segunda; que motive a los profesionales, que responda a los cambios demográficos y epidemiológicos, que tenga en cuenta a los ciudadanos su participación como miembros activos del Sistema”. En definitiva, hacer realidad la universalización de la sanidad sin discriminación alguna, el derecho de los pacientes a tener una segunda opinión médica, el establecimiento de unos plazos máximos para recibir asistencia sanitaria, entre otras cuestiones.

En ese mismo mes también se aprobó la Ley de Derechos de los Pacientes, en octubre la Ley de Ordenación de las Profesiones Sani-

*El sueldo de los profesionales sanitarios supone, aproximadamente, un 35% de los ingresos anuales*

tarias y, en noviembre, el Estatuto Marco, en el cual se eliminaba la existencia de un marco específico para la regulación del personal facultativo y se establecían las condiciones básicas para el ejercicio de los casi 600.000 profesionales del sector sanitario público.

Además, políticamente, 2003 ha vivido dos procesos electorales: por un lado las elecciones autonómicas de mayo, repetidas en octubre en la Comunidad de Madrid, y las catalanas en noviembre, enlazándose el final del año con el comienzo de la precampaña y campaña a las Elecciones Generales del 14 de marzo. Todo ello ha supuesto un período de inestabilidad, inquietud y expectativas importantes para los facultativos de la sanidad pública que, sin duda, esperan ver cómo va tomando cuerpo la aplicación de las distintas normativas y se va estabili-

zando el clima político, con la consiguiente respuesta a los compromisos adquiridos.

### **La equidad en las retribuciones por comunidades autónomas, una asignatura pendiente**

La falta de un estudio sistemático de ámbito nacional sobre la evolución de la retribución de los facultativos en España hace difícil la obtención de una información homogénea y comparable. Los estudios que las distintas organizaciones e instituciones médicas realizan para ir midiendo la evolución retributiva son las únicas herramientas a nuestro alcance y, aunque los criterios que utiliza cada uno varían y por lo tanto impiden la comparación, es necesario reflejar las cifras que se manejan actualmente.

## **Retribuciones por comunidades autónomas en 2004**

	<b>Comunidades Autónomas</b>	<b>Euros/Año</b>
1 <sup>a</sup>	Castilla -La Mancha	41.146
2 <sup>a</sup>	Canarias	41.052
3 <sup>a</sup>	Baleares	40.999
4 <sup>a</sup>	Galicia	40.515
5 <sup>a</sup>	Madrid	40.502
6 <sup>a</sup>	La Rioja	40.402
7 <sup>a</sup>	Castilla-León	40.384
8 <sup>a</sup>	Asturias	40.352
9 <sup>a</sup>	Murcia	40.292
10 <sup>a</sup>	Euskadi	40.140
11 <sup>a</sup>	Navarra	40.130
12 <sup>a</sup>	Extremadura	39.987
13 <sup>a</sup>	Aragón	39.970
14 <sup>a</sup>	Valencia	39.965
15 <sup>a</sup>	Cantabria	39.863
16 <sup>a</sup>	Andalucía	39.201
17 <sup>a</sup>	Cataluña A	36.383
	Cataluña B (*)	44.391

Fuente: CESM-Galicia (SIMEGA)

(\*) Médicos acogidos a la prolongación de jornada ordinaria hasta las 17:00 h.

## Comparaciones Retributivas entre Facultativos de Atención

Categoría y puesto de trabajo	Grupo	Nivel Compl. de destino	Sueldo base	Complemento de destino	Complemento específico
<b>A) En Atención Especializada</b>					
Jefe de Departamento	A	28	1.028,05	687,01	892,20
Jefe de Servicio	A	28	1.028,05	687,01	892,20
Jefe de Sección	A	26	1.028,05	576,25	812,28
Adjunto/FEA	A	24	1.028,05	481,10	732,36
<b>B) En Atención Primaria</b>					
Médico General de EAP	A	24	1.028,05	481,10	732,36

Fuente: Instituto de Gestión Sanitaria 2003  
Las cifras están expresadas en euros

En primer lugar, los acuerdos negociados entre las administraciones autonómicas y las mesas sectoriales a lo largo de 2002 representaron de media unos incrementos salariales para los médicos entre el 5% y el 12%, con un compromiso de reducir la jornada laboral a 35 horas semanales, lo que supondría 1.533 horas al año en vez de las actuales 1.645, tal y como exige la Directiva Europea 93/104. En la mayoría de los casos, las subidas se han ido consolidando a lo largo de 2002 y 2003, concluyéndose el proceso en 2004. Esto supone que, en algunos casos, ya se están negociando o se han firma-

do nuevos acuerdos para los incrementos de los próximos años.

Según las estimaciones más recientes de la Confederación Estatal de Sindicatos Médicos (CESM) a partir de un estudio realizado por CESM-Galicia (SIMEGA), las retribuciones de los médicos varían desde los 41.146 euros/año en Castilla-La Mancha a los 36.383 euros/año de Cataluña, para aquellos facultativos que no se han acogido a la prolongación de jornada hasta las 17'00 horas, lo que supone una diferencia de 4.763 euros/año, casi 800.000 de las antiguas pesetas.

La estructura retributiva de los médicos no está exenta de com-

plejidad. Tal y como se recoge en el número de julio/septiembre de 2002 de *Administración Sanitaria*, es una estructura homologada a la de la función pública, las retribuciones están catalogadas en básicas (sueldo y trienios) y complementarias (complemento de destino, complemento específico, de productividad, de atención continuada), con posibles indemnizaciones por razón de servicio y residencia, y ayuda familiar.

La realidad es que el sueldo supone, aproximadamente, un 35% de los ingresos anuales, considerando retribuciones fijas y periódicas, y no hay grandes diferen-

## Diferencias anuales en las retribuciones de carácter fijo y año 2001 entre el personal del Insalud y Comunidades transferidas de Atención Especializada (1)

Categoría	Insalud Andalucía	Insalud Canarias	Insalud Cataluña	Insalud Galicia	Insalud Navarra
<b>FEA con exclusiva</b>	797,01	505,50	-	723,11	4.096,63
<b>FEA sin exclusiva</b>	350,01	505,43	1.167,72	722,97	4.824,35
<b>Médico S.E.U.*</b>	345,28	3.605,26	817,79	700,16	4.316,52

(1) Cifras en euros

Fuente: Insalud

\* Servicio Especial de Urgencias

## Primaria y Especializada

Complemento de Producción fija	Producto acuerdo	Total/mes	Total/año
1.029,09	153,42	3.789,77	48.907,38
919,98	153,42	3.680,66	47.598,04
677,92	153,42	3.247,92	42.183,64
421,49	153,42	2.816,42	36.815,34
T.I.S.	153,42	Variable	Variable

cias por edad, grado de desarrollo profesional de cada uno, capacidad, conocimientos, implicación del trabajador, etc.

El complemento específico retribuye las condiciones particulares de algunos puestos de trabajo y representa en las retribuciones fijas y periódicas entre el 25% y el 33% como máximo. La normativa no permite superar este porcentaje para quienes trabajan en exclusiva en el sector público pero, al ser de carácter personal, su renuncia permite compatibilizar con la actividad privada. En algunas comunidades autónomas como Madrid y Baleares, la Administración ha ex-

tendido el pago de este concepto a todos los médicos, que supone unos 800 euros de mejora salarial para quienes no cuentan con él mediante el traslado de una parte del montante del complemento a uno nuevo llamado "transitorio" o de "carrera profesional". Junto con Navarra, que es la única en desarrollar el concepto de carrera profesional, estas comunidades serían las primeras en tener en cuenta, de alguna manera, la retribución, el rendimiento individual y la calidad asistencial de cada facultativo.

Por su lado, el complemento de productividad remunera el rendimiento, el interés o la iniciativa del profesional pero está ligado a las limitaciones presupuestarias y no se consolida. Para un médico con dedicación exclusiva, este complemento representa como mucho el 7% de su remuneración anual.

Todo ello conduce a que los médicos se garantizan un determinado nivel de ingresos mensuales a través de las guardias médicas consideradas jornadas complementarias, con un régimen jurídico, organizativo y retributivo distinto. Su valor económico es independiente de las normas, pactos, acuerdos o convenios colectivos. Por comuni-

dades autónomas, existen diferencias pero no excesivas. De media, una guardia de 17 horas se sitúa en 200 euros el módulo y una de 24 horas en 283 euros el módulo. Andalucía y Valencia lo pagan mejor y Navarra duplica el valor medio.

### Diferencias retributivas

Sin contar las jornadas de guardia y los trienios, en 2001, las diferencias retributivas de carácter fijo y periódico entre los distintos Servicios de Salud y el Insalud mostraban diferencias significativas con el País Vasco y Navarra principalmente, pero también con otras comunidades autónomas en distintas categorías profesionales.

Tomando como ejemplos recientes los acuerdos alcanzados por el Servicio Andaluz de Salud y el Servicio Gallego de Salud con sus respectivas mesas sectoriales, se puede observar cómo han cristalizado los incrementos anuales en estas dos comunidades.

Los incrementos acordados por el Servicio Andaluz de Salud en 2003 suponen que las retribuciones en 2004 para los médicos andaluces representan para los jefes de servicio 54.363 euros/año, para los Jefes de Sección 46.741 euros/año, para los F.E.A./Adjuntos 40.256 euros/año, y para los Médicos de Familia 33.614 euros/año. Todo ello representa un incremento acumulado 2003-2004 para los médicos de familia de 4.000 euros y para los especializados entre 4.800 y 8.300 euros según su categoría profesional.

Comparativamente, el Servicio Gallego de Salud (SERGAS) ha acordado un incremento para los facultativos de atención especializada de 630 euros/año en 2003, 945 euros/año en 2004 y 2005, y nuevamente 630 euros/año en 2006. Y para los médicos de familia, el incremento en la retribución será en 2004 de 1.260 euros/año, y en 2005 y 2006 de 945 euros/año.

## periódico del Autónomas

Insalud País Vasco	Insalud Valencia
3.842,20	341,06
3.559,68	97,29
6.732,17	1.234,72

**Si usted o algún miembro de su familia tuvieran que utilizar un servicio sanitario y pudieran elegir, ¿a qué tipo de centro acudirían normalmente, público o privado, cuando se trate de atención primaria y asistencia especializada?**

	ATENCIÓN PRIMARIA (%)		ASISTENCIA ESPECIALIZADA (%)	
	Pública	Privada	Pública	Privada
<b>SNS</b>	<b>65.10</b>	<b>27.78</b>	<b>53.49</b>	<b>35.94</b>
Andalucía	62.71	32.11	51.90	40.39
Aragón	75.00	15.14	64.44	22.53
Asturias	87.29	10.53	75.66	17.07
Baleares	61.31	31.74	48.26	48.70
Canarias	55.65	38.23	36.34	50.79
Cantabria	67.31	22.12	49.52	31.25
Castilla-La Mancha	70.79	21.69	57.83	32.53
Castilla y León	81.83	15.41	68.26	23.24
Cataluña	47.20	44.63	40.37	51.83
Comunidad Valenciana	66.43	22.32	52.14	29.47
Extremadura	64.56	30.14	49.48	41.83
Galicia	75.97	15.81	58.72	25.09
Madrid	60.26	32.11	53.22	39.45
Murcia	64.07	32.44	45.53	37.08
Navarra	92.26	4.84	78.32	8.21
País Vasco	77.52	12.92	68.21	20.15
La Rioja	75.76	16.16	54.04	24.75

**En su opinión, ¿cada uno de los siguientes servicios asistenciales de la sanidad ha mejorado o sigue igual en los últimos años?**

	ATENCIÓN PRIMARIA (%)			ASISTENCIA ESPECIALIZADA (%)		
	Ha mejorado	Ha empeorado	Sigue igual	Ha mejorado	Ha empeorado	Sigue igual
<b>SNS</b>	50.67	5.21	37.64	40.65	6.53	42.30
Andalucía	48.68	3.34	39.36	39.93	5.06	42.12
Aragón	50.71	5.28	37.32	48.94	7.40	35.12
Asturias	68.00	1.46	20.35	62.92	1.46	20.71
Baleares	45.65	6.52	38.26	36.95	6.52	39.56
Canarias	48.54	11.57	34.75	33.44	19.60	36.35
Cantabria	64.90	3.85	26.44	47.60	7.69	34.13
Castilla-La Mancha	51.81	2.41	40.06	43.98	3.01	41.26
Castilla y León	55.86	3.91	35.40	46.21	5.75	40.92
Cataluña	49.49	4.27	41.84	38.77	4.27	47.57
Comunidad Valenciana	52.14	5.36	36.96	39.46	6.43	45.36
Extremadura	50.54	5.29	40.77	41.88	4.53	47.56
Galicia	42.96	6.27	45.15	29.78	6.70	55.75
Madrid	45.04	9.68	38.55	33.74	11.59	42.37
Murcia	46.71	3.47	40.56	38.21	3.86	47.12
Navarra	56.06	9.64	27.54	57.52	7.71	26.56
País Vasco	64.87	2.32	24.28	56.07	3.88	29.20
La Rioja	51.01	5.56	34.85	41.92	6.06	39.90

Fuente: Barómetro Sanitario 2003 - Instituto de Información Sanitaria (MSC)

## Retribución y calidad del servicio sanitario público

Durante la elaboración del Proyecto de Ley del Estatuto Marco, el Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos (OMC) emitió un comunicado en el que concluían que la perseverancia de criterio en algunas de las cuestiones que se mencionan a continuación repercutirían de “forma grave y decisiva en la calidad de la asistencia que se presta al ciudadano”:

- Supresión del Estatuto del Personal Médico sin la creación de un Estatuto Marco Específico para el personal facultativo.

- Trasposición literal de las directivas de la Unión Europea sobre horarios de trabajo que amplían la jornada laboral sin repercusión retributiva.

- Permanencia del concepto de exclusividad que provoca agravios comparativos.

- Ausencia de un cambio en el sistema retributivo que dificulta la equiparación con los profesionales europeos.

- Falta de garantía en la periodicidad y sistema de coordinación de las convocatorias de plazas de facultativos.

Aún es pronto para evaluar la repercusión directa sobre el servicio que se presta al ciudadano con la aplicación del Estatuto Marco y de la Ley de Cohesión y Calidad, pero de momento es interesante ir observando algunos indicios relevantes.

El Barómetro Sanitario 2003, elaborado por el Instituto de Información Sanitaria del Ministerio de Sanidad, refleja en dos de sus numerosas preguntas que los ciudadanos de Andalucía, Baleares, Canarias, Cataluña, Extremadura, Madrid y Murcia, ante la necesidad de acudir a un centro sanitario de atención primaria o especializada,

## Presupuestos 2004 para Sanidad

Comunidades	2004	%2003
Andalucía	943,1	6,12
Aragón	1.057,2	0,1
Asturias	1.062,9	7,7
Baleares	786,6	-2,6
Canarias	990,9	7,3
Cantabria	1.134,5	2,5
Castilla-León	1.044,0	8,0
Castilla La Mancha	1.039,5	5,6
Cataluña(1)	885,0	-2,3
Comunidad Valenciana	895,4	9,9
Extremadura	1.065,6	6,5
Galicia	983,5	6,5
Madrid (1)	881,9	-4,5
Murcia	973,2	3,3
Navarra	1.151,3	3,6
País Vasco	1.042,1	6,5
La Rioja	1.227,5	9,5
Total (media)	954,9	3,5

Fuente: Dirección de Cohesión y Calidad del Ministerio de Sanidad  
(1) Presupuestos 2003 prorrogados  
Las cifras están expresadas en euros

y pudiendo elegir, optarían por un centro público en un porcentaje inferior a la media nacional.

En estas mismas comunidades, además de Cantabria y la Comunidad Valenciana, la valoración que se hace de la mejora de los servicios sanitarios públicos en los últimos años es inferior a la media.

Estos resultados evidencian que, de forma global, los servicios sanitarios españoles, sean de la comunidad que sean, tienen por delante grandes retos. Si Canarias, Baleares, Madrid y Cataluña, con extensión de la jornada laboral según CESH-Galicia, son las comunidades autónomas donde los médicos están mejor retribuidos, los ciudadanos no están perci-

biendo una mejora del servicio recibido. Luego las variables para que finalmente los ciudadanos tengan confianza y seguridad en la atención sanitaria pública, y opten por ella, son numerosas, y las administraciones deben trabajar conjuntamente para que la satisfacción en el resultado final sea recíproca, de los profesionales y de los pacientes.

Del presupuesto *per capita* que han destinado las comunidades autónomas a Sanidad en 2004, Andalucía, Baleares, Cataluña y Madrid están por debajo de la media, existiendo una diferencia entre los presupuestos mayor y menor de la tabla de 787,10 euros *per capita*. ■

**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO. 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO.** Valcyte 450 mg comprimidos con cubierta pelicular. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene 496,3 mg de hidrociluro de valganciclovir, equivalente a 450 mg de valganciclovir (base libre). Lista de excipientes, en 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido con cubierta pelicular. Comprimido con cubierta pelicular de color rosa, convexo y ovalado, con el grabado "VGC" en una cara y "450" en la otra. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Valcyte está indicado para el tratamiento de inducción y mantenimiento de la retinitis por citomegalovirus (CMV) en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Valcyte está indicado para la prevención de la enfermedad por CMV en pacientes seronegativos al CMV que han recibido un trasplante de órgano sólido de un donante seropositivo. **4.2 Posología y forma de administración. Atención: para evitar la sobredosis, es imprescindible respetar estrictamente las recomendaciones posológicas; véase el Apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y el Apartado 4.9 Sobredosis.** El valganciclovir se metaboliza de manera rápida y amplia a ganciclovir después de la administración oral. 900 mg de valganciclovir oral, dos veces al día, equivalen terapéuticamente a 5 mg/kg de ganciclovir i.v., dos veces al día. **Posología habitual en adultos. Tratamiento de inducción de la retinitis por CMV:** La dosis recomendada para los pacientes con retinitis activa por CMV es de 900 mg de valganciclovir (dos comprimidos de 450 mg de Valcyte) dos veces al día durante 21 días y, siempre que sea posible, debe tomarse con alimentos. Un tratamiento prolongado de inducción puede incrementar el riesgo de toxicidad para la médula ósea (véase apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Tratamiento de mantenimiento de la retinitis por CMV:** Después del tratamiento de inducción, o si se trata de pacientes con retinitis inactiva por CMV, se recomienda administrar una dosis de 900 mg de valganciclovir (dos comprimidos de 450 mg de Valcyte) una vez al día y, siempre que sea posible, debe tomarse con alimentos. Se puede repetir el tratamiento de inducción en aquellos pacientes en los que la retinitis empeore; sin embargo, se debe tener en cuenta la posibilidad de resistencia viral al fármaco. **Prevención de la enfermedad por CMV en el trasplante de órgano sólido:** La dosis recomendada en pacientes que han recibido un trasplante es de 900 mg (2 comprimidos de Valcyte 450 mg) una vez al día, comenzando dentro de los 10 días del trasplante hasta los 100 días post-trasplante. Siempre que sea posible, los comprimidos deben tomarse con alimentos. **Instrucciones posológicas especiales. Pacientes con insuficiencia renal:** Los niveles séricos de creatinina o el aclaramiento de creatinina se deben vigilar cuidadosamente. Hay que ajustar la posología según el aclaramiento de creatinina, tal y como se indica en la siguiente tabla (véase apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y apartado 5.2 Propiedades farmacocinéticas). El aclaramiento estimado de creatinina (ml/min) se puede calcular según la creatinina sérica mediante estas fórmulas:

$$\text{Para los varones} = \frac{(140 - \text{edad [años]}) \times (\text{peso corporal [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{creatinina sérica [micromoles/l]})}$$

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

CrCl (ml/min)	Dosis de inducción de valganciclovir	Dosis de mantenimiento/ Dosis de Prevención de valganciclovir
≥ 60	900 mg (2 comprimidos) dos veces al día	900 mg (2 comprimidos) una vez al día
40 - 59	450 mg (1 comprimido) dos veces al día	450 mg (1 comprimido) una vez al día
25 - 39	450 mg (1 comprimido) una vez al día	450 mg (1 comprimido) cada 2 días
10 - 24	450 mg (1 comprimido) cada 2 días	450 mg (1 comprimido) dos veces por semana

**Pacientes sometidos a hemodiálisis:** Para pacientes en hemodiálisis (CrCl <10 ml/min) no se puede dar una recomendación de dosis. Por consiguiente, Valcyte no se debe emplear en estos pacientes (véase apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y apartado 5.2 Propiedades farmacocinéticas). **Pacientes con disfunción hepática:** La seguridad y eficacia de Valcyte comprimidos no ha sido estudiada en pacientes con disfunción hepática (véase apartado 5.2 Propiedades farmacocinéticas). **Niños:** No se conoce la seguridad y la eficacia del tratamiento en esta población (véase apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y apartado 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad). **Pacientes ancianos:** Se desconocen la seguridad y la eficacia del tratamiento en los ancianos. **Pacientes con leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia graves:** véase apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo antes de comenzar el tratamiento. Si se produce un deterioro significativo del recuento de células sanguíneas durante el tratamiento con Valcyte, se deberá considerar el empleo de factores de crecimiento hematopoyético y/o una suspensión de la medicación (véase apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y apartado 4.8 Reacciones adversas). **Forma de administración:** Valcyte se administra por vía oral, y siempre que sea posible, debe tomarse con alimentos (véase apartado 5.2, Propiedades farmacocinéticas, Absorción). Los comprimidos no se deben romper ni triturar. Valcyte se considera potencialmente teratogénico y carcinógeno para el ser humano, por lo que se recomienda precaución cuando se manipulen comprimidos rotos (véase Apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Evite el contacto directo de los comprimidos rotos o triturados con la piel o las mucosas. En caso de que ocurra el contacto, lave cuidadosamente la zona con agua y jabón; lave los ojos con agua estéril, o con agua en abundancia si el agua estéril no está disponible. **4.3 Contraindicaciones.** Valcyte está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al valganciclovir, al ganciclovir o a cualquiera de los excipientes. Debido a la semejanza en la estructura química de Valcyte y de aciclovir y valaciclovir, es posible que ocurra una reacción de hipersensibilidad cruzada entre estos medicamentos. Por lo tanto, Valcyte está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a aciclovir y valaciclovir. Valcyte está contraindicado durante la lactancia, véase Apartado 4.6 Embarazo y lactancia. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Antes de iniciar el tratamiento de valganciclovir, se debe advertir a los pacientes del riesgo potencial para el feto. En estudios con animales, se ha observado el poder mutágeno, teratogénico, espermatogénico, carcinógeno, y supresor de la fertilidad femenina del ganciclovir. Por eso, Valcyte debe tratarse como teratogénico y carcinógeno potencial para el ser humano, con potencial para ocasionar malformaciones congénitas y cáncer (véase apartado 5.3 Datos Preclínicos sobre seguridad). Además, es probable que Valcyte inhiba la espermatogénesis de forma transitoria o permanente. Se debe recomendar a las mujeres en edad de procrear que empleen medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y se debe recomendar a los hombres que utilicen anticonceptivos de barrera durante y hasta, por lo menos, 90 días después del tratamiento, a menos que exista la seguridad de que la pareja femenina no corre el riesgo de quedarse embarazada. (véase apartado 4.6 Embarazo y lactancia, apartado 4.8 Reacciones adversas y apartado 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad). No se recomienda el uso de Valcyte en niños y adolescentes pues no se han establecido las características farmacocinéticas de Valcyte en este grupo de pacientes (véase apartado 4.2 Posología y forma de administración). Además, valganciclovir tiene potencial de causar toxicidad reproductiva y carcinógena a largo plazo. Se han descrito casos graves de leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, mielosupresión y anemia aplásica entre pacientes tratados con Valcyte (y con ganciclovir). No debe iniciarse este tratamiento si el recuento absoluto de neutrófilos es menor de 500 células/μl, el recuento de plaquetas es menor de 25.000/μl o el nivel de hemoglobina es menor de 8 g/dl (véase apartado 4.2 Posología y forma de administración y apartado 4.8 Reacciones adversas). Valcyte debe emplearse con precaución en pacientes con citopenia hematológica pre-existente, o con antecedentes de citopenia relacionada con la administración de medicamentos, y en pacientes que están recibiendo radioterapia. Se recomienda vigilar el hemograma completo y las plaquetas durante el tratamiento. En pacientes con alteración renal se debe garantizar un aumento de la monitorización hematológica. Se recomienda considerar el empleo de factores de crecimiento hematopoyético y/o una suspensión de la medicación en pacientes que desarrollen leucopenia, neutropenia, anemia y/o trombocitopenia grave (véase apartado 4.2 Posología y forma de administración, Instrucciones posológicas especiales y apartado 4.8 Reacciones adversas). La biodisponibilidad del ganciclovir tras una dosis única de 900 mg de valganciclovir es del 60% aproximadamente, en comparación con aproximadamente el 6% tras la administración de 1.000 mg de ganciclovir oral (como cápsulas). Una exposición excesiva a ganciclovir puede estar asociada a reacciones adversas con riesgo para la vida. Por consiguiente, se aconseja un estricto seguimiento de las recomendaciones posológicas al inicio de la terapia, cuando se cambie del tratamiento de inducción al de mantenimiento, y en pacientes que cambien de ganciclovir oral a valganciclovir, ya que no se puede reemplazar las cápsulas de ganciclovir por las de Valcyte según una relación de uno a uno. Hay que advertir a los pacientes que tomaban con anterioridad cápsulas de ganciclovir del riesgo de sobredosis si ingieren un número de comprimidos de Valcyte mayor del prescrito (véase apartado 4.2 Posología y forma de administración y apartado 4.9 Sobredosis). El ajuste posológico para los pacientes con insuficiencia renal debe basarse en el aclaramiento de creatinina (véase sección 4.2 Posología y forma de administración, Instrucciones posológicas especiales y sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas, Farmacocinética en poblaciones especiales). Valcyte no debe usarse en pacientes

sometidos a hemodiálisis (véase apartados 4.2 Posología y forma de administración, Instrucciones posológicas especiales y apartado 5.2 Propiedades farmacocinéticas, Farmacocinética en poblaciones especiales). Se han descrito convulsiones entre pacientes tratados con imipenem-cilastatina y ganciclovir. Valcyte no debe administrarse al mismo tiempo que imipenem-cilastatina, a menos que los posibles beneficios excedan los riesgos potenciales (véase apartado 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Los pacientes tratados con Valcyte y (a) didanosina, (b) medicamentos con efecto mielosupresor conocido (ej. zidovudina) o (c) sustancias que afecten a la función renal, deben vigilarse estrechamente por si aparecen signos añadidos de toxicidad (véase apartado 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). El estudio clínico controlado con valganciclovir para el tratamiento profiláctico de la enfermedad por CMV en pacientes trasplantados, descrito en el apartado 5.1 Propiedades farmacodinámicas, Eficacia Clínica no incluyó pacientes con trasplante de pulmón e intestino. Por ello, la experiencia en estos pacientes es limitada. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Interacciones farmacológicas con valganciclovir.** No se han realizado estudios *in vivo* de interacción farmacológica con Valcyte. Debido a que valganciclovir se metaboliza a ganciclovir de manera amplia y rápida, cabe esperar para valganciclovir las mismas interacciones farmacológicas que se asocian con el ganciclovir. **Interacciones farmacológicas con ganciclovir. Imipenem-cilastatina.** Se han descrito convulsiones entre enfermos tratados con ganciclovir e imipenem-cilastatina al mismo tiempo. Estos medicamentos no deben administrarse a la vez, a menos que los posibles beneficios excedan los riesgos potenciales (véase apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Probenecid.** El probenecid, administrado junto con el ganciclovir por vía oral, disminuye significativamente el aclaramiento renal del ganciclovir (20%), aumentando la exposición a este medicamento de manera estadísticamente significativa (40%). Estos cambios son compatibles con un mecanismo de interacción que implica una competición por la secreción tubular renal. Así pues, hay que vigilar con cuidado la posible toxicidad de ganciclovir entre los pacientes que tomen probenecid y Valcyte. **Zidovudina.** Cuando se administró zidovudina junto con ganciclovir por vía oral, el AUC de la zidovudina experimentó un incremento pequeño (17%), pero estadísticamente significativo. Asimismo, se advierte una tendencia al descenso de las concentraciones de ganciclovir, cuando se administra simultáneamente zidovudina, aunque sin alcanzar significación estadística. De cualquier manera, puesto que tanto la zidovudina como el ganciclovir pueden inducir neutropenia y anemia, es posible que algunos pacientes no toleren el tratamiento concomitante en dosis plenas (véase apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Didanosina.** Se ha observado que las concentraciones plasmáticas de didanosina aumentan siempre que se administra ganciclovir (ya sea por vía intravenosa como oral). Se ha observado un aumento del AUC de didanosina, cuando se administran dosis orales de ganciclovir de 3 y 6 g/día que varía entre 84 y 124%, y cuando se aplican dosis intravenosas de 5 y 10 mg/kg/día, el incremento observado del AUC de didanosina fluctúa entre 38 y 67%. No se ha observado ninguna modificación clínicamente significativa de las concentraciones de ganciclovir. Hay que vigilar de cerca la posible toxicidad de la didanosina para estos pacientes (véase apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Micofenolato mofetilo.** Considerando los resultados de un estudio de administración de dosis orales únicas recomendadas de micofenolato mofetilo (MMF) y de ganciclovir por vía i.v. y los efectos conocidos de la insuficiencia renal en la farmacocinética de MMF y de ganciclovir, se puede prever que la administración simultánea de ambos medicamentos (que tienen potencial para competir por la secreción tubular renal) determine aumentos del glucuronido fenólico del ácido micofenólico (MPAG) y de la concentración de ganciclovir. La farmacocinética del ácido micofenólico (MPA) puede ser altera y no es necesario ajustar la dosis de MMF. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia renal que reciban al mismo tiempo MMF y ganciclovir deberán respetar las recomendaciones posológicas de ganciclovir y requieren una estrecha vigilancia. Ya que el MMF y el ganciclovir puede causar neutropenia, y leucopenia, se deberá vigilar a los pacientes por si presentan toxicidad acumulada. **Zalcitabina.** No se han observado cambios farmacocinéticos clínicamente significativos después de la administración conjunta de ganciclovir y zalcitabina. Tanto valganciclovir como zalcitabina tienen el potencial de producir neuropatía periférica, por lo que se debe vigilar la aparición de esta clase de acontecimientos en los pacientes. **Estavudina.** Cuando se administran conjuntamente estavudina y ganciclovir por vía oral no se observaron interacciones clínicamente significativas. **Trimetoprima.** No se observó ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando se administraron conjuntamente trimetoprima y ganciclovir oral. Sin embargo, existe el potencial de incremento de la toxicidad ya que los dos fármacos son mielosupresores, por lo que, ambos fármacos deben usarse de forma concomitante únicamente si los posibles beneficios superan los riesgos. **Otros antirretrovirales.** No es probable que se produzca un efecto sinérgico o antagónico en la inhibición bien del VIH en presencia de ganciclovir o de CMV en presencia de una variedad de fármacos antirretrovirales, a concentraciones clínicamente relevantes. No es probable que se produzcan interacciones metabólicas con, por ejemplo, inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (ITINANS) debido a la falta de implicación del P450 en el metabolismo tanto del valganciclovir como del ganciclovir. **Otras interacciones farmacológicas potenciales.** La toxicidad puede verse aumentada cuando valganciclovir se administra junto con, o se da inmediatamente antes o después que otros fármacos que, inhiben la replicación de poblaciones celulares que se dividen rápidamente, tal y como ocurre en la médula ósea, testículos, capas germinales de la piel y mucosa gastrointestinal. Ejemplos de estos tipos de fármacos son dapsona, pentamidina, flucitosa, vincristina, vinblastina, adriamicina, anfotericina B, trimetoprima/derivados de sulfamidas, análogos de nucleósidos e hidroxiurea. Desde que el ganciclovir es excretado a través del riñón (véase 5.2), la toxicidad puede verse aumentada cuando valganciclovir se administra junto con fármacos que podrían reducir el aclaramiento renal de ganciclovir y, por lo tanto aumentar su exposición. El aclaramiento renal del ganciclovir puede inhibirse por dos mecanismos: (a) nefrototoxicidad, causada por fármacos como cidofovir y foscaetam, e (b) inhibición competitiva de la secreción tubular activa en el riñón como, por ejemplo, otros análogos de nucleósidos. Por lo tanto, se debe considerar el uso concomitante de todos estos fármacos con valganciclovir sólo si los posibles beneficios superan a los riesgos potenciales (véase apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). **4.6 Embarazo y lactancia.** No hay datos del empleo de Valcyte en mujeres embarazadas. Su metabolismo activo, ganciclovir, pasa fácilmente a través de la placenta humana. Existe un riesgo teórico de teratogenicidad en humanos, en base a su mecanismo de acción farmacológico y la toxicidad reproductiva observada en estudios animales con ganciclovir (véase apartado 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad). Valcyte no debe emplearse en el embarazo, a menos que los beneficios para la madre superen el riesgo potencial de daño teratogénico para el niño. Las mujeres en edad de procrear deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. Se debe aconsejar a los varones que utilicen medidas anticonceptivas de barrera durante y hasta, por lo menos, 90 días después del tratamiento con Valcyte, a menos que exista la seguridad de que la pareja femenina no corre el riesgo de quedarse embarazada (véase apartado 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad). Se desconoce si el ganciclovir se excreta en la leche materna pero no se puede descartar esta posibilidad, con las reacciones adversas graves consiguientes para el bebé lactante. Por eso, debe interrumpirse la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas.** No se ha realizado ningún estudio sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria. El uso de Valcyte y/o de ganciclovir se ha asociado con convulsiones, sedación, mareos, ataxia y/o confusión. Si aparece cualquiera de estas reacciones, podría alterar las tareas que exigen un estado de alerta, como la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** El valganciclovir es un profármaco del ganciclovir, que se metaboliza de manera rápida y extensa a ganciclovir después de su administración oral. Valganciclovir debería asociarse con las mismas reacciones adversas conocidas para el ganciclovir. Todas las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con valganciclovir se habían observado antes con ganciclovir. Las reacciones adversas más comunes comunicadas tras la administración de valganciclovir son neutropenia, anemia y diarrea. Las formulaciones orales, tanto de valganciclovir como de ganciclovir, se asocian a un mayor riesgo de diarrea comparado con ganciclovir i.v. Además, valganciclovir se asocia con un riesgo más alto de neutropenia y leucopenia comparado con ganciclovir oral. Se observa con más frecuencia neutropenia grave (<500 ANC/μl) en pacientes con retinitis por CMV en tratamiento con valganciclovir que en pacientes con trasplante de órgano sólido recibiendo valganciclovir o ganciclovir oral. En la siguiente tabla se detalla la frecuencia de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con valganciclovir, ganciclovir oral, o ganciclovir intravenoso. Las reacciones adversas reflejadas en la tabla se comunicaron en ensayos clínicos para el tratamiento de inducción y mantenimiento de la retinitis por CMV en pacientes con SIDA, o para la profilaxis de la enfermedad por CMV en pacientes con trasplante de corazón, riñón o hígado. El término (grave) que aparece entre paréntesis en la tabla indica que la reacción adversa se ha comunicado en pacientes tanto de intensidad leve/moderada e intensidad grave/amenazante para la vida en esa frecuencia específica.

<b>Infecciones e infecciones:</b> Frecuentes (≥1/100, <1/10):	Candidiasis oral, sepsis (bacteriemia, viremia), celulitis, infección del tracto urinario.
<b>Trastornos del sistema linfático y sanguíneo:</b> Muy frecuentes (≥1/10): Frecuentes (≥1/100, <1/10):	Neutropenia (grave), anemia, anemia grave, trombocitopenia (grave), leucopenia (grave), pancitopenia (grave), mielosupresión.
<b>Nada frecuentes (≥1/1.000, &lt;1/100):</b>	
<b>Trastornos del sistema inmunitario:</b> Nada frecuentes (≥1/1.000, <1/100):	Reacción anafiláctica
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición:</b> Frecuentes (≥1/100, <1/10):	Disminución del apetito, anorexia.
<b>Trastornos psiquiátricos:</b> Frecuentes (≥1/100, <1/10): Nada frecuentes (≥1/1.000, <1/100):	Depresión, ansiedad, confusión, pensamientos perturbados, agitación, alteración psicótica.
<b>Trastornos del sistema nervioso:</b> Frecuentes (≥1/100, <1/10):	Dolor de cabeza, insomnio, disgeusia (trastorno del gusto), hipostesia, parestesia, neuropatía periférica, mareos (sin vértigo), convulsiones, temblor
<b>Nada frecuentes (≥1/1.000, &lt;1/100):</b>	
<b>Trastornos oculares:</b> Frecuentes (≥1/100, <1/10):	Edema macular, desprendimiento de la retina, moscas flotantes, dolor ocular, visión anormal, conjuntivitis.
<b>Nada frecuentes (≥1/1.000, &lt;1/100):</b>	
<b>Trastornos auditivos y laberínticos:</b> Frecuentes (≥1/100, <1/10): Nada frecuentes (≥1/1.000, <1/100):	dolor de oídos sordera
<b>Trastornos cardíacos:</b> Nada frecuentes (≥1/1.000, <1/100):	arritmias
<b>Trastornos vasculares:</b> Nada frecuentes (≥1/1.000, <1/100):	hipotensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</b> Muy frecuentes (≥1/10): Frecuentes (≥1/100, <1/10):	disnea tos
<b>Trastornos gastrointestinales:</b> Muy frecuentes (≥1/10): Frecuentes (≥1/100, <1/10):	diarrea nauseas, vómitos, dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, disfagia, Distensión abdominal, ulceraciones orales, pancreatitis.
<b>Nada frecuentes (≥1/1.000, &lt;1/100):</b>	
<b>Trastornos hepatobiliares:</b> Frecuentes (≥1/100, <1/10):	función hepática anormal (grave), aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento del aspartato aminotransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa
<b>Nada frecuentes (≥1/1.000, &lt;1/100):</b>	
<b>Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos:</b> Frecuentes (≥1/100, <1/10): Nada frecuentes (≥1/1.000, <1/100):	dermatitis, sudores nocturnos, prurito alopecia, urticaria, sequedad de piel
<b>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo:</b> Frecuente (≥1/100, <1/10):	dolor de espalda, mialgia, artralgia, calambres musculares
<b>Trastornos renales y urinarios:</b> Frecuentes (≥1/100, <1/10):	disminución del aclaramiento de creatinina renal, disfunción renal hematuria, insuficiencia renal
<b>Nada frecuentes (≥1/1.000, &lt;1/100):</b>	
<b>Trastornos del sistema reproductor y de la mama:</b> Nada frecuentes (≥1/1.000, <1/100):	infertilidad masculina
<b>Trastornos generales y condiciones en el punto de administración:</b> Frecuente (≥1/100, <1/10):	fatiga, fiebrícula, escalofríos, dolor, dolor torácico, malestar, astenia.
<b>Investigaciones:</b> Frecuentes (≥1/100, <1/10):	pérdida de peso, aumento de creatinina en sangre.

**4.9. Sobredosis. Experiencia con sobredosis de Valganciclovir.** Un adulto que recibió durante varios días dosis 10 veces mayores de las recomendadas para su grado de insuficiencia renal (disminución del aclaramiento de creatinina) sufrió una mielosupresión mortal (aplasia medular). Cabe esperar que la sobredosis de valganciclovir pueda aumentar también la toxicidad renal de este compuesto (véase apartado 4.2 Posología y forma de administración y apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). La hemodilísis y la hidratación pueden resultar beneficiosos para reducir los niveles plasmáticos de los pacientes que reciben sobredosis de valganciclovir (véase apartado 5.2 Propiedades farmacocinéticas, Pacientes sometidos a hemodilísis). Experiencia con sobredosis de valganciclovir por vía intravenosa. Se han recibido notificaciones de sobredosis de valganciclovir por vía intravenosa sucedidas en ensayos clínicos y durante la comercialización de este medicamento. En algunos de estos casos no se observó ningún tipo de acontecimiento adverso. La mayoría de los enfermos presentaron uno o más de estos acontecimientos adversos: •Toxicidad hematológica: pancitopenia, mielosupresión, aplasia medular, leucopenia, neutropenia, granulocitopenia •Toxicidad hepática: hepatitis, trastornos de la función hepática •Toxicidad renal: empeoramiento de la hematuria de un paciente con alteraciones previas de la función renal, insuficiencia renal aguda, elevación de la creatinina. •Toxicidad digestiva: dolor abdominal, diarrea, vómitos •Neurotoxicidad: temblor generalizado, convulsiones 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas. Grupo farmacoterapéutico: antivirales vía general, código ATC: J05A B14(antiinfecciosos de uso sistémico, antivirales de uso sistémico, antivirales de acción directa). Mecanismo de acción: El valganciclovir es un éster L-valílico (profármaco) del ganciclovir. Tras su administración oral, valganciclovir se metaboliza de manera rápida y extensa a ganciclovir por las esterasas intestinales y hepáticas. El ganciclovir es un análogo sintético de la 2'-desoxiguanosina e inhibe la replicación de los virus herpeséticos *in vitro* e *in vivo*. Los virus humanos sensibles a este medicamento son el citomegalovirus humano (CMV humano), los virus del herpes simple 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2), el herpes virus humano 6, 7 y 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), el virus de Epstein-Barr (EBV), el virus de la varicela zoster (VZV) y el virus de la hepatitis B. En las células infectadas por CMV, el ganciclovir se fosforila en principio a monofosfato de ganciclovir por la proteínquinasa vírica UL97. La fosforilación posterior tiene lugar por quinasas celulares que producen trifosfato de ganciclovir; el cual se metaboliza lentamente dentro de la célula. Se ha demostrado que el metabolismo trifosfato ocurre en células infectadas por HSV y por CMV humano, con semividas de 18 y 6-24 horas respectivamente, después de eliminar el ganciclovir extracelular. Como la fosforilación depende, fundamentalmente, de la quinasa vírica, el ganciclovir se fosforila preferentemente dentro de las células infectadas por el virus. La actividad víroestática del ganciclovir se debe a la inhibición de la síntesis del DNA vírica a través de: (a) inhibición competitiva de la incorporación del trifosfato de desoxiguanosina al DNA a través de la DNA-polimerasa vírica, y (b) incorporación del trifosfato de ganciclovir al DNA vírico originando la terminación del DNA o limitando mucho la elongación posterior del DNA vírico. Actividad antivírica La actividad *in vitro* antivírica, medida como CI<sub>50</sub> del ganciclovir frente al CMV oscila en el intervalo de 0,08 µM (0,02 µg/ml) a 14 µM (3,5 µg/ml). El efecto antivírico clínico de Valcyte se ha demostrado en el tratamiento de los pacientes de SIDA con retinitis por CMV recién diagnosticada [ensayo clínico WV15376]. La eliminación de CMV disminuyó en orina desde el 46% (32/69) de los pacientes al comienzo del estudio hasta el 7% (4/55) de los pacientes después de cuatro semanas de tratamiento con Valcyte. Eficacia clínica. Tratamiento de la retinitis por CMV: En un estudio se distribuyó aleatoriamente a pacientes recién diagnosticados de retinitis por CMV para recibir tratamiento de inducción con 900 mg de Valcyte, dos veces al día, o con 5 mg/kg de ganciclovir intravenoso, dos veces al día. El porcentaje de pacientes con retinitis progresiva por CMV demostró fotográficamente a las 4 semanas fue comparable en los dos grupos tratados, 7/70 y 7/71 pacientes progresaron en los brazos de ganciclovir i.v. y valganciclovir respectivamente. Después del tratamiento de inducción, todos los pacientes de este estudio recibieron tratamiento de mantenimiento con Valcyte en dosis de 900 mg al día. La media (mediana) del tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la retinitis por CMV del grupo que recibió tratamiento de inducción y mantenimiento con Valcyte fue de 226 (160) días y la del que recibió tratamiento de inducción con ganciclovir por vía intravenosa y tratamiento de mantenimiento con Valcyte, de 219 (125) días. Prevención de la enfermedad por CMV en el

trasplante: Se ha realizado un estudio clínico doble ciego, con doble enmascaramiento con comparador activo en pacientes con trasplante de corazón, hígado y riñón (no se incluyeron pacientes con trasplante pulmonar y gastro-intestinal con alto riesgo de enfermedad por CMV (D+/R-) que recibieron bien Valcyte (900 mg al día) o ganciclovir oral (1.000 mg tres veces al día), comenzando dentro de los 10 días del trasplante hasta el día 100 post-trasplante. La incidencia de enfermedad por CMV (síndrome por CMV + enfermedad tisular invasiva) durante los primeros 6 meses post-trasplante fue 12,1% en el brazo de Valcyte (n=239) comparado con 15,2% en el brazo de ganciclovir oral (n=125). La gran mayoría de los casos ocurrieron tras el cese de la profilaxis (después del día 100) y los casos en el brazo de valganciclovir ocurrieron por término medio más tarde que los aparecidos en el brazo de ganciclovir oral. La incidencia de rechazo agudo en los primeros 6 meses fue de 29,7% en pacientes randomizados a valganciclovir comparado con 36,0% en el brazo de ganciclovir oral, siendo la incidencia por pérdida de injerto equivalente, ocurriendo en cada brazo en un 0,8% de los pacientes. Resistencia vírica. Después del tratamiento crónico con ganciclovir pueden surgir virus resistentes al valganciclovir por selección de mutaciones del gen de la quinasa vírica (UL97) responsable de la monofosforilación del ganciclovir, y/o del gen de la polimerasa vírica (UL54), o de ambos. Los virus con mutaciones del gen UL97 muestran resistencia al ganciclovir solo, mientras que aquellos con mutaciones del gen UL54 presentan resistencia a ganciclovir pudiendo mostrar resistencia cruzada a otros antivirales con un mecanismo de acción parecido. Tratamiento de la retinitis por CMV: En un estudio clínico el análisis genotípico de CMV en leucocitos polimorfonucleares (PMNL) aislados de 148 pacientes con retinitis por CMV reclutados mostró que el 2,2%, el 6,5%, el 12,8% y el 15,3% de aquellos contienen mutaciones de UL97 después del tratamiento con valganciclovir durante 3, 6, 12 y 18 meses, respectivamente. Prevención de la enfermedad por CMV en trasplante: Se estudió la resistencia mediante el análisis genotípico de CMV en muestras de leucocitos polimorfonucleares (PMNL) recogidas i) el día 100 (fin de la administración del fármaco en el estudio de profilaxis) y ii) en casos de sospecha de enfermedad por CMV hasta 6 meses después del trasplante. De los 245 pacientes randomizados que recibieron valganciclovir, se dispuso de 198 muestras del día 100 para examen y no se observaron mutaciones de resistencia al ganciclovir. Esto puede compararse con 2 mutaciones de resistencia a ganciclovir detectadas en 103 muestras examinadas de los pacientes en el brazo comparador de ganciclovir oral (1,9%). De los 245 pacientes randomizados que recibieron valganciclovir, se examinaron 50 muestras de pacientes con sospecha de enfermedad por CMV y no se observaron mutaciones de resistencias. De los 127 pacientes randomizados en el brazo comparador de ganciclovir, se examinaron muestras de 29 pacientes con sospecha de enfermedad por CMV, observándose dos mutaciones de resistencia, lo que dio lugar a una incidencia de resistencia de 6,9%. 5.2 Propiedades farmacocinéticas. Las propiedades farmacocinéticas del valganciclovir se han investigado con enfermos que presentaban seropositividad para VIH y CMV, pacientes con SIDA y retinitis por CMV y pacientes con trasplante de órgano sólido. Absorción. El valganciclovir es un profármaco del ganciclovir. Se absorbe perfectamente en el tubo digestivo y se metaboliza de forma rápida y extensa en la pared intestinal y en el hígado a ganciclovir. La exposición sistémica a valganciclovir es pasajera y baja. La biodisponibilidad absoluta del ganciclovir, a partir del valganciclovir, es aproximadamente del 60% y el resultado de la exposición a ganciclovir es similar a la obtenida tras su administración intravenosa (véase la tabla a continuación). Por comparación, la biodisponibilidad de ganciclovir después de la administración de 1.000 mg de ganciclovir oral (en cápsulas) es 6-8%. Valganciclovir en pacientes con seropositividad para VIH y CMV. La exposición sistémica en pacientes VIH+, CMV+ después de la administración de ganciclovir y valganciclovir dos veces al día durante una semana es:

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

La eficacia de valganciclovir en el aumento del tiempo de progresión de la retinitis por CMV ha demostrado correlación con la exposición sistémica (AUC). Valganciclovir en pacientes con trasplante de órganos sólidos. Después de la administración oral diaria de ganciclovir y valganciclovir en pacientes con trasplante de órgano sólido, se consiguen exposiciones sistémicas estables de:

Parámetros	Ganciclovir (1.000 mg tid.) n = 82	Valganciclovir (900 mg, una vez al día) n = 161	
		Ganciclovir	Valganciclovir
AUC (0-24h) (µg.h/ml)	28,0 ± 10,9	46,3 ± 15,2	5,3 ± 1,5
C <sub>max</sub> (µg/ml)	1,4 ± 0,5	5,3 ± 1,5	

De acuerdo con el algoritmo de dosificación dependiendo de la función renal, la exposición sistémica de valganciclovir en los receptores de trasplante hepático, renal y cardíaco fue similar a la observada tras la administración oral de valganciclovir. Efecto de la comida: La relación de proporcionalidad entre el AUC de ganciclovir y la dosis de valganciclovir, tras la administración de éste último en un rango de dosis de 450 a 2.625 mg, sólo se ha demostrado después de la ingesta. Cuando se administró valganciclovir con alimentos a la dosis recomendada de 900 mg, se observaron valores mayores que en ayunas, tanto el AUC medio (aprox. 30%) como los valores C<sub>max</sub> medios (aprox. 14%) de ganciclovir. También, la variación entre individuos en la exposición a ganciclovir desciende cuando se toma Valcyte con alimentos. En los estudios clínicos Valcyte se ha administrado solo con comida. Así pues, se recomienda administrar Valcyte con las comidas (véase sección 4.2 Posología y forma de administración). Distribución: Como el valganciclovir se convierte en ganciclovir, no se ha determinado la unión de valganciclovir a las proteínas. El ganciclovir, en concentraciones de 0,5 a 51 µg/ml, se une en un 1-2% a las proteínas del plasma. El volumen de distribución del ganciclovir en el equilibrio alcanza 0,680 ± 0,161 l/kg (n=114) después de su administración intravenosa. Metabolismo: El valganciclovir se metaboliza de manera rápida y extensa a ganciclovir; no se conoce ningún otro metabolito. No existe ningún metabolito del ganciclovir radiactivo administrado por vía oral [en dosis única de 1.000 mg] que justifique más del 1-2% de la radiactividad recuperada en las heces o en la orina. Eliminación: Después de administrar Valcyte, la vía principal de eliminación del valganciclovir consiste en la excreción renal de ganciclovir a través de filtración glomerular y secreción tubular activa. El aclaramiento renal da cuenta del 81,5% ± 22% (n=70) del aclaramiento sistémico del ganciclovir. La semivida de ganciclovir a partir de valganciclovir es 4,1 ± 0,9 horas en pacientes seropositivos VIH y CMV. Farmacocinética en situaciones clínicas especiales Pacientes con insuficiencia renal. La disminución de la función renal reduce el aclaramiento de ganciclovir a partir de valganciclovir con el correspondiente aumento de la semivida terminal. Así pues, es necesario ajustar la dosis de los enfermos con insuficiencia renal (véase apartado 4.2 Posología y forma de administración y apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Pacientes sometidos a hemodilísis. No se puede dar la dosis recomendada de Valcyte 450 mg comprimidos con cubierta pelicular en pacientes que están recibiendo hemodilísis. Esto se debe a que la dosis individual de Valcyte que precisan estos pacientes es menor que la contenida en los comprimidos de 450 mg. Por lo tanto, no se debería usar Valcyte en estos pacientes (véase apartado 4.2 Posología y forma de administración y apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Pacientes con alteraciones de la función hepática. La seguridad y la eficacia de los comprimidos de Valcyte no se han estudiado en pacientes con alteración hepática. La alteración hepática no debería afectar a la farmacocinética de valganciclovir ya que éste se excreta por vía renal, por consiguiente, no se establecen recomendaciones posológicas específicas. 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad. Valganciclovir es un profármaco de ganciclovir y, por consiguiente, los efectos observados con ganciclovir son igualmente aplicables para valganciclovir. La toxicidad de valganciclovir en los estudios preclínicos de seguridad fue la misma que la observada con ganciclovir y fue inducida con niveles de exposición a ganciclovir comparables a, o más bajos a los alcanzados en humanos a los que se administró dosis de inducción. Estos hallazgos fueron gonadotoxicidad (pérdida de células testiculares) y nefrotoxicidad (uremia, degeneración celular) que fueron irreversibles, mielotoxicidad (anemia, neutropenia, linfocitopenia) y toxicidad gastrointestinal (necrosis de las células de la mucosa) que fueron reversibles. Estudios adicionales han demostrado que ganciclovir es mutagénico, carcinogénico, teratogénico, embriotóxico y aspermatogénico (ej. alteración de la fertilidad masculina) y suprime la fertilidad femenina. 6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.

Núcleo de los comprimidos	Recubrimiento pelicular de los comprimidos Opadry Rosa YS-1-14519A que contiene:
Povidona K30	Hipromelosa
Crospovidona	Dióxido de titanio (E171)
Celulosa microcristalina	Macrogol 400
Ácido esteárico	Óxido de hierro rojo (E172)
	Polisorbato 80

**6.2 Incompatibilidades.** No aplicable. **6.3 Período de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No se precisan condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente.** Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE), con cierre de polipropileno a prueba de niños y algodón. 60 comprimidos **6.6 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación.** La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se estableció de acuerdo con las exigencias locales. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Roche Farma, S.A./C/ Euclalpo, 33, 28016 Madrid, España. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** N.º de Reg. 64.829. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 5 de Marzo de 2002. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Mayo de 2003. **11. PRECIOS AUTORIZADOS:** Valcyte, 450 mg (60 comprimidos) P.V.L.: 1.350 €. P.V.P. (IVA): 1.447,53 €. **12. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN.** Especialidad farmacéutica de uso hospitalario sin cupón precinto. Para cualquier información adicional: Roche Farma, Tel.: 91 324 81 00.

**Referencias.** 1. Wiltshire H, Hirankarn S, Farell C et al. Pharmacokinetics of ganciclovir after oral administration and from its produg, valganciclovir, in solid organ transplant recipients (abstract 9333). American Transplant Congress, 2003, 30 May-4 June, Washington DC USA. 2. Pescovitz MD, Rabkin J, Merion RM et al. Valganciclovir results in improved oral absorption of ganciclovir in liver transplant recipients. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 2811-2815. 3. Ficha técnica. 4. Páya C. Infecciones virales en trasplante de órganos sólidos. Ponencia. II Congreso de la Sociedad Andaluza de Trasplante de Órganos y Tejidos. Marbella, Málaga 6-9 Mar. 2002.