



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 9532

BUENOS AIRES, 12 NOV. 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011218-14-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VALIXA / VALGANCICLOVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, VALGANCICLOVIR (COMO CLORHIDRATO) 450 mg - POLVO PARA SOLUCION ORAL, VALGANCICLOVIR (COMO CLORHIDRATO) 50 mg/ml; aprobada por Certificado N° 50.430.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N°

9532

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 648 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada VALIXA / VALGANCICLOVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, VALGANCICLOVIR (COMO CLORHIDRATO) 450 mg - POLVO PARA SOLUCION ORAL, VALGANCICLOVIR (COMO CLORHIDRATO) 50 mg/ml, aprobada por Certificado N° 50.430 y Disposición N° 4032/02, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., cuyos textos constan de fojas 430 a 522, para los prospectos y de fojas 546 a 584, para la información para el paciente.

rp.
J
/



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 9532

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4032/02 los prospectos autorizados por las fojas 430 a 460 y la información para el paciente autorizada por las fojas 546 a 558, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.430 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011218-14-2

DISPOSICIÓN N° 9532

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

3



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **9532** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.430 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: VALIXA / VALGANCICLOVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, VALGANCICLOVIR (COMO CLORHIDRATO) 450 mg - POLVO PARA SOLUCION ORAL, VALGANCICLOVIR (COMO CLORHIDRATO) 50 mg/ml.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4032/02.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000041-02-5.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 5287/12 (prospectos)	Prospectos de fs. 430 a 522, corresponde desglosar de fs. 430 a 460. Información para el paciente de fs. 546 a 584, corresponde desglosar de fs. 546 a 558.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., Titular del Certificado de Autorización N° 50.430 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

12 NOV. 2015

Expediente N° 1-0047-0000-011218-14-2

DISPOSICIÓN N°

9532

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

12 NOV. 2015



PROSPECTO INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES

(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

9532

Valixa®
Valganciclovir
Roche

Comprimidos recubiertos 450 mg
Polvo para solución oral 50 mg

Industria Canadiense
Expendio bajo receta archivada

Composición

Cada comprimido recubierto contiene 450 mg de valganciclovir (en forma de clorhidrato), en un excipiente compuesto por povidona K30: 23,9 mg, crospovidona 23,9 mg, celulosa microcristalina 47,8 mg, ácido esteárico en polvo 6 mg y Opadry Pink YS-1-14551a: 18 mg (*).

(*) Contiene hidroxipropilmetil celulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol 400, óxido de hierro rojo y polisorbato 80.

Cada mililitro de solución reconstituida contiene 50 mg de valganciclovir (en forma de clorhidrato), en un excipiente compuesto por manitol 5,78 g, ácido fumárico 0,20 g, povidona K30: 0,20 g, benzoato de sodio 0,10 g, sacarina sódica 0,03 g y sabor tutti-frutti 0,18 g.

Acción terapéutica

Agente antiviral de uso sistémico.

Indicaciones

Valixa está indicado para el tratamiento de inducción y mantenimiento de la retinitis por citomegalovirus (CMV) en pacientes adultos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

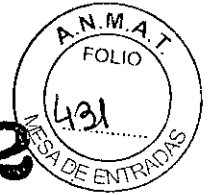
Valixa está indicado para la prevención de la enfermedad por CMV en adultos y niños (desde el nacimiento hasta los 18 años) seronegativos al CMV que han recibido un trasplante de órgano sólido de un donante seropositivo al CMV.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 38.139.067
APODERADA

9532



Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: J05A B14.

Grupo farmacoterapéutico: Agente antiviral de uso sistémico, nucleósidos y nucleótidos, excluidos inhibidores de la transcriptasa inversa.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Valganciclovir es un éster L-valílico (profármaco) del ganciclovir. Después de su administración oral, valganciclovir se metaboliza de manera rápida y extensa a ganciclovir por las esterasas intestinales y hepáticas. Ganciclovir es un análogo sintético de la 2'-desoxiguanosina e inhibe la replicación de los virus herpéticos *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), los virus del herpes humano 6, 7 y 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), el virus de *Epstein-Barr* (EBV), el virus de la varicela zóster (VZV) y el virus de la hepatitis B (VHB).

En las células infectadas por CMV, ganciclovir se fosforila inicialmente a monofosfato de ganciclovir por la proteinquinasa vírica pUL97. La fosforilación posterior tiene lugar por quinazas celulares que producen trifosfato de ganciclovir, el cual se metaboliza lentamente dentro de la célula. Se ha demostrado que el metabolismo del trifosfato ocurre en células infectadas por HSV y por CMV humano, con vidas medias 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 viroestática del ganciclovir se debe a la inhibición de la síntesis del ADN vírico a través de: (a) inhibición competitiva de la incorporación del trifosfato de desoxiguanosina al ADN a través de la ADN-polimerasa vírica, y (b) incorporación del trifosfato de ganciclovir al ADN vírico originando la terminación del ADN o limitando muchísimo la elongación posterior del ADN vírico.

Actividad antivírica

La actividad *in vitro* antivírica, medida como CI_{50} del ganciclovir frente al CMV oscila en el intervalo de 0,08 μM (0,02 $\mu g/ml$) a 14 μM (3,5 $\mu g/ml$).

El efecto clínico antiviral de Valixa se ha demostrado en el tratamiento de los pacientes de SIDA con retinitis por CMV recién diagnosticada. 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 Valixa.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.836.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA

2

9532



Eficacia clínica y seguridad

Pacientes adultos

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 Valixa, dos veces por día, o con 5 mg/kg de ganciclovir intravenoso, dos veces por día. El porcentaje de pacientes con retinitis progresiva por CMV demostrada fotográficamente a las 4 semanas fue comparable en los dos grupos tratados, 7/70 y 7/71 pacientes progresaron en los grupos de ganciclovir intravenoso y valganciclovir respectivamente.

Después del tratamiento de inducción, todos los pacientes de este estudio recibieron tratamiento de mantenimiento con Valixa en dosis de 900 mg una vez por día. La media del tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la retinitis por CMV del grupo que recibió tratamiento de inducción y mantenimiento con Valixa fue de 226 (160) días y la del grupo al que se administró terapia de inducción con ganciclovir por vía intravenosa y de mantenimiento con Valixa, de 219 (125) días.

Prevención de la enfermedad por CMV en el trasplante

Se ha realizado un ensayo 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 gastrointestinal) con alto riesgo de enfermedad por CMV (D+/R-) que recibieron bien Valixa (900 mg una vez por día) o ganciclovir oral (1.000 mg tres veces por día), comenzando dentro de los 10 días del trasplante hasta el día 100 postrasplante. La incidencia de la enfermedad por CMV (síndrome por CMV más afección tisular invasiva) durante los primeros 6 meses postrasplante fue 12,1% en el grupo de Valixa (n = 239) comparado con 15,2% en el grupo de ganciclovir oral (n = 125).

La gran mayoría de los casos se produjo tras del cese de la profilaxis (después del día 100) y los casos en el grupo de valganciclovir ocurrieron por término medio más tarde que los aparecidos en el 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 de ganciclovir oral, siendo la incidencia por pérdida de injerto equivalente, ya que se manifestó en cada grupo en un 0,8% de los pacientes.

Se ha realizado un ensayo clínico doble-ciego, controlado con placebo en 326 pacientes con trasplante de riñón y alto riesgo de enfermedad por CMV (D+/R-), para evaluar la eficacia y la seguridad de Valixa prolongando la profilaxis de CMV de 100 a 200 días postrasplante. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir Valixa comprimidos (900 mg una vez por día) dentro de los 10 días de trasplante, un grupo hasta el día 200 postrasplante y el otro grupo hasta el día 100 postrasplante continuando otros 100 días con placebo.

En la Tabla 1 se muestra la proporción de pacientes que desarrollaron la enfermedad por CMV durante los primeros 12 meses postrasplante.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13336789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18139067
APODERADA



9532



Tabla 1. Porcentaje de pacientes con trasplante de riñón y enfermedad CMV¹, 12 meses. Población IT^A.

	<u>Valganciclovir 900 mg por día 100 días (n = 163)</u>	<u>Valganciclovir 900 mg por día 200 días (n = 155)</u>	<u>Diferencia entre los grupos de tratamiento</u>
<u>Pacientes con enfermedad por CMV confirmada o supuesta²</u>	<u>71 (43,6%) [35,8%; 51,5%]</u>	<u>36 (23,2%) [16,8%; 30,7%]</u>	<u>20,3% [9,9%; 30,8%]</u>
<u>Pacientes con enfermedad por CMV confirmada</u>	<u>60 (36,8%) [29,4%; 44,7%]</u>	<u>25 (16,1%) [10,7%; 22,9%]</u>	<u>20,7% [10,9%; 30,4%]</u>

¹ Se considera enfermedad por CMV tanto el síndrome por CMV como la afección invasiva tisular.

² Confirmada, cuando se ha establecido clínicamente la enfermedad por CMV. Supuesta, cuando no se ha realizado la evaluación en la semana 52 y no hay confirmación previa de la enfermedad.

^A Los resultados encontrados hasta 24 meses concordaron con los encontrados hasta 12 meses: la enfermedad por CMV confirmada o supuesta fue de 48,5% en el grupo de 100 días de tratamiento frente a un 34,2% en el grupo de 200 días; la diferencia entre los grupos de tratamiento fue del 14,3% [3,2%; 25,3%]

El desarrollo de la enfermedad por CMV fue significativamente menor en pacientes con trasplante de riñón de alto riesgo cuando la profilaxis de CMV con Valixa se extendió hasta el día 200 postrasplante comparado con aquéllos que recibieron Valixa como profilaxis de CMV hasta el día 100 postrasplante.

La tasa de sobrevida del injerto, así como la incidencia de rechazo agudo comprobado por biopsia fueron similares en ambos grupos de tratamiento. La tasa de sobrevida del injerto a los 12 meses postrasplante fue del 98,2% (160/163) para el régimen de duración de 100 días y del 98,1% (152/155) para el de 200 días. Hasta los 24 meses postrasplante, se notificaron cuatro casos adicionales de pérdida de injerto, todos en el grupo de 100 días de dosificación. La incidencia de rechazo agudo comprobado por biopsia a los 12 meses postrasplante fue de 17,2% (28/163) para el régimen de 100 días y de 11,0% (17/155) para el de 200 días. Hasta los 24 meses postrasplante, se informó un caso adicional de pérdida del injerto en el grupo de duración de 200 días.

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 cuyo mecanismo de acción sea la polimerasa viral.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.335.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

953 2



Tratamiento de la retinitis por CMV

En un estudio clínico el análisis genotípico de CMV en leucocitos polimorfonucleares (PMNL) aislados de 148 pacientes incorporados con retinitis por CMV 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 el trasplante

Ensayo con comparador activo: Se estudió la resistencia mediante el análisis genotípico de CMV en muestras de leucocitos polimorfonucleares (PMNL) recogidas (a) el día 100 (fin de la administración del fármaco en el estudio de profilaxis) y (b) 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 grupo 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 resistencia. De los 127 pacientes randomizados en el grupo comparador de ganciclovir, se examinaron muestras de 29 pacientes con sospecha de enfermedad por CMV, y se detectaron dos mutaciones de resistencia, lo que dio lugar a una incidencia de resistencia de 6,9%.

Ensayo de extensión de la profilaxis de 100 a 200 días de tratamiento: El análisis genotípico se realizó en los genes UL54 y UL97 derivados del virus extraído a 72 pacientes que mostraron resistencia según el análisis de los siguientes criterios: los que tuvieron una carga viral positiva (> 600 copias/ml) al final de la profilaxis y/o aquellos en los que se confirmó la enfermedad por CMV hasta los 12 meses (52 semanas) postrasplante. Tres pacientes de cada grupo de tratamiento presentaron una mutación de resistencia a ganciclovir conocida.

Población pediátrica

Tratamiento de la retinitis por CMV

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de realizar estudios con Valixa en todos los subgrupos de población pediátrica en tratamiento por infección por CMV en pacientes inmunosuprimidos (véase la información sobre el uso en pediatría en Posología y formas de administración).

Prevención de la enfermedad por CMV en el trasplante

En un ensayo Fase II de farmacocinética y seguridad en pacientes pediátricos (de 4 meses a 16 años de edad, n = 63) con un trasplante de órgano sólido, que fueron tratados con valganciclovir una vez por día continuando hasta los 100 días de acuerdo con el algoritmo de dosificación en pediatría (véase Posología y formas de administración), las exposiciones que se alcanzaron fueron similares a las de adultos (véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas). El seguimiento después del tratamiento fue de 12 semanas. La situación serológica por CMV D/R con respecto al inicio fue D+/R- en el 40%, D+/R+ en el 38%, D-/R+ en el 19% y D-/R- en el 3% de los casos. La presencia de virus CMV fue notificada en 7 pacientes. Las reacciones adversas observadas fueron de naturaleza similar a la de los adultos (véase Reacciones adversas).

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

5

En un estudio Fase IV de tolerabilidad en pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal (de 1 – 16 años de edad; n = 57) que recibieron valganciclovir una vez por día durante un período de hasta 200 días conforme al algoritmo de dosificación (véase Posología y formas de administración), la incidencia de infección por CMV fue baja. El período de seguimiento después del tratamiento fue de 24 semanas. La situación serológica por CMV D/R con respecto al inicio fue D+/R+ en el 45%, D+/R- en el 39%, D-/R+ en el 7%, D-/R- en el 7% y ND/R+ en el 2% de los casos. Se notificó la presencia de viremia por citomegalovirus en 3 pacientes y se sospechó un caso de síndrome por CMV en 1 paciente, que no fue confirmado mediante PCR del CMV en el laboratorio central. Las reacciones adversas observadas fueron de naturaleza similar a las de los adultos (véase Reacciones adversas).

Estos datos respaldan la extrapolación a los niños de los datos sobre eficacia de los adultos y permiten dar recomendaciones posológicas para los pacientes pediátricos.

En un estudio Fase I de farmacocinética y seguridad en pacientes con trasplante cardíaco (de 3 semanas a 125 días de edad; n = 14) que recibieron una dosis una vez por día de valganciclovir según el algoritmo de dosificación pediátrica (véase Posología y formas de administración) en 2 días consecutivos, las exposiciones fueron similares a las observadas en adultos (véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas). El seguimiento después del tratamiento se mantuvo durante 7 días. El perfil de seguridad concordó con el observado en otros estudios en pacientes pediátricos y adultos, aunque el número de pacientes y la exposición al valganciclovir en este estudio fueron limitados.

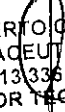
Infeción congénita por CMV

La eficacia y la seguridad del ganciclovir y el valganciclovir se investigaron en dos estudios en neonatos y lactantes con infección congénita sintomática por CMV.


En el primer estudio, la farmacocinética y seguridad de una dosis única de valganciclovir (rango de dosis 14-162-20 mg/kg/dosis) fue estudiada en 24 neonatos (8 a 34 días de edad) con enfermedad congénita sintomática por CMV (véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas). Los neonatos recibieron tratamiento antiviral durante 6 semanas, en el que 19 de los 24 pacientes fueron tratados con valganciclovir oral hasta 4 semanas y las 2 semanas restantes con ganciclovir intravenoso. A los 5 pacientes restantes se administró ganciclovir intravenoso durante la mayoría del tiempo del estudio. En el segundo estudio, se evaluó la eficacia y la seguridad de 6 semanas versus 6 meses de tratamiento con valganciclovir en 109 lactantes de 2 a 30 días de edad con enfermedad congénita sintomática por CMV. Todos los lactantes recibieron valganciclovir por vía oral en dosis de 16 mg/kg dos veces por día durante 6 semanas. Después de 6 semanas de tratamiento, se asignó aleatoriamente a los lactantes, en una proporción 1:1, a continuar el tratamiento con valganciclovir con la misma dosis o a recibir el placebo correspondiente hasta completar 6 meses de tratamiento.

Esta indicación de tratamiento no está actualmente recomendada para valganciclovir. El diseño de los estudios y los resultados obtenidos son demasiado escasos para sacar conclusiones precisas sobre la eficacia y seguridad de valganciclovir.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.



LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO



ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas del valganciclovir se han evaluado en pacientes que presentaban seropositividad al VIH y CMV, pacientes con SIDA y retinitis por CMV y en aquéllos con trasplante de órgano sólido.

Absorción

Valganciclovir es un profármaco del ganciclovir. Se absorbe perfectamente en el tubo digestivo y se metaboliza en forma rápida y extensa en la pared intestinal y en el hígado a ganciclovir. La exposición sistémica a valganciclovir es transitoria y baja. La biodisponibilidad del ganciclovir, a partir de las dosis orales de valganciclovir, es aproximadamente del 60% en todas las poblaciones de pacientes estudiadas y el resultado de la exposición a ganciclovir es similar a la obtenida tras su aplicación intravenosa (véase la Tabla 2). 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 seropositivos para VIH y CMV

Tabla 2. Exposición sistémica en pacientes seropositivos para VIH y seropositivos para CMV después de la administración de ganciclovir y valganciclovir dos veces por día durante una semana.

Parámetros	Ganciclovir (5 mg/kg, i.v.) n = 18	Valganciclovir (900 mg, v.o.) n = 25	
		Ganciclovir	Valganciclovir
ABC _(0-12h) (µg·h/ml)	28,6 ± 9,0	32,8 ± 10,1	0,37 ± 0,22
C _{máx} (µg/ml)	10,4 ± 4,9	6,7 ± 2,1	0,18 ± 0,06

La eficacia de ganciclovir en el aumento del tiempo de progresión de la retinitis por CMV ha demostrado correlación con la exposición sistémica (ABC).

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336/789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

9532



Valganciclovir en pacientes con trasplante de órganos sólidos

Tabla 3. Exposición sistémica en el estado estacionario a ganciclovir de pacientes con trasplante de órgano sólido después de la administración oral diaria de ganciclovir y valganciclovir.

Parámetros	Ganciclovir (1.000 mg, tres veces por día) n = 82	Valganciclovir (900 mg, una vez por día) n = 161
	Ganciclovir	
$ABC_{(0-24h)}$ ($\mu g \cdot h/ml$)	$28,0 \pm 10,9$	$46,3 \pm 15,2$
$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu g/ml$)	$1,4 \pm 0,5$	$5,3 \pm 1,5$

De acuerdo con el algoritmo de dosificación dependiendo de la función renal, la exposición sistémica de ganciclovir en los receptores de trasplante hepático, renal y cardíaco fue similar a la observada tras la administración oral de valganciclovir.

Después de la administración de valganciclovir como solución oral, se han obtenido exposiciones sistémicas de ganciclovir equivalentes a las obtenidas con la formulación de comprimidos.

Efecto de la comida

La relación de proporcionalidad entre el ABC 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 de alimentos. Cuando éstos se suministraron junto con valganciclovir a la dosis recomendada de 900 mg, se observaron valores mayores que en ayunas, tanto la media de ABC (aproximadamente 30%) como los valores medios de $C_{m\acute{a}x}$ (aproximadamente 14%) de ganciclovir. También, la variación entre individuos en la exposición a ganciclovir desciende cuando se toma Valixa con alimentos. En los estudios clínicos Valixa se ha administrado sólo con comida. Así pues, se recomienda administrar Valixa con las comidas (*véase Posología y formas de administración*).

Distribución

Como el valganciclovir se convierte rápidamente en ganciclovir, no se ha determinado la unión de valganciclovir a las proteínas. La unión a proteínas plasmáticas de ganciclovir en concentraciones de 0,5 a 51 $\mu g/ml$ fue de un 1% - 2%. El volumen de distribución del ganciclovir en el estado estacionario alcanza $0,680 \pm 0,161$ l/kg (n = 114) después de su administración intravenosa.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Biotransformación

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 Valixa, la vía principal de eliminación del valganciclovir consiste en la excreción renal de ganciclovir a través de filtración glomerular y secreción tubular activa. El clearance renal representa el 81,5% \pm 22% (n = 70) del clearance sistémico del ganciclovir. En las estimaciones *Bayesianas post-hoc* para poblaciones, en pacientes con un CrCl > 60 ml/min, la media del clearance de ganciclovir es 14,05 \pm 4,13 l/h. En pacientes con insuficiencia renal, la media del clearance de ganciclovir es 8,46 \pm 1,67 l/h (CrCl 40 - 60 ml/min) y 7,00 \pm 1,08 l/h (CrCl 25 - 40 ml/min).

La vida media de ganciclovir a partir de valganciclovir es 4,1 \pm 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 clearance de ganciclovir a partir de valganciclovir con el correspondiente aumento de la vida media terminal. Así pues, es necesario ajustar la dosis de los enfermos con insuficiencia renal (véanse *Posología y formas de administración; y Precauciones y advertencias*).

Pacientes sometidos a hemodiálisis

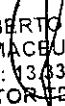
No se puede dar la dosis recomendada de Valixa 450 mg comprimidos recubiertos en quienes estén recibiendo hemodiálisis, dado que la dosis individual de Valixa que precisan estos pacientes es menor que la contenida en los comprimidos recubiertos de 450 mg. Por lo tanto, no se debería usar Valixa comprimidos recubiertos en estos pacientes (véanse *Posología y formas de administración y Precauciones y advertencias*).

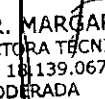
En pacientes sometidos a hemodiálisis, se recomienda administrar una dosis individualizada de Valixa polvo para solución oral (véanse *Posología y formas de administración y Precauciones y advertencias*).

Pacientes con alteraciones de la función hepática

La seguridad y la eficacia de Valixa no se han estudiado en pacientes con alteración hepática. Esta no debería afectar a la farmacocinética de ganciclovir, ya que éste se excreta por vía renal; por consiguiente, no se establecen recomendaciones posológicas específicas.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.836.789
DIRECTOR TECNICO


ANDREA R. MARGARTE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

9532

Pacientes con fibrosis quística

En un estudio farmacocinético de Fase I en receptores de trasplante de pulmón con o sin fibrosis quística (FQ), 31 pacientes (16 FQ/15 no-FQ) recibieron profilaxis postrasplante con 900 mg/día de Valixa. El estudio indicó que, estadísticamente, la fibrosis quística no tenía una influencia significativa sobre la media total de exposición sistémica a ganciclovir en receptores de trasplante de pulmón. La exposición al ganciclovir en receptores de trasplante de pulmón fue comparable a la demostrada como eficaz para la prevención de citomegalovirus en otros receptores de trasplante de órgano sólido.

Población pediátrica

En un ensayo Fase II de farmacocinética y seguridad en pacientes pediátricos (de 4 meses a 16 años de edad, n = 63) con un trasplante de órgano sólido, se administró valganciclovir una vez por día continuando hasta los 100 días. Los parámetros farmacocinéticos fueron similares entre los tipos de órgano y rango de edad y comparables a los de adultos. El modelo de población farmacocinético mostró que la biodisponibilidad fue aproximadamente del 60%. En el clearance influyó positivamente el área de superficie corporal y la función renal.

En un estudio Fase I de farmacocinética y seguridad en pacientes pediátricos receptores de un trasplante cardíaco (de 3 semanas a 125 días de edad; n = 14), se administró valganciclovir una vez por día durante los 2 días del estudio. En base a la farmacocinética poblacional se estimó que la biodisponibilidad media era del 64%.

Una comparación de los resultados de estos dos estudios y los hallazgos farmacocinéticos en la población de adultos muestra que los intervalos del $ABC_{0-24\text{ h}}$ fueron muy similares en todos los grupos de edad, incluidos los adultos. La media de los valores del $ABC_{0-24\text{ h}}$ y la $C_{\text{máx}}$ también fueron semejantes en los grupos pediátricos de edad < 12 años, aunque hubo una tendencia a la disminución de la media de los valores del $ABC_{0-24\text{ h}}$ y la $C_{\text{máx}}$ en todo el intervalo de edad pediátrica, que pareció correlacionarse con el aumento de la edad. Esta tendencia fue más evidente en lo que respecta a los valores medios del clearance y la vida media ($t_{1/2}$); sin embargo, esto es previsible, dado que en el clearance influyen los cambios del peso, la altura y la función renal asociados con el crecimiento del paciente, tal como indica el modelo farmacocinético poblacional.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.836.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

9532



Tabla 4. Resumen de los intervalos del $ABC_{0-24\text{ h}}$ del ganciclovir estimados por el modelo de estos dos estudios, así como la media y la desviación estándar del $ABC_{0-24\text{ h}}$, la $C_{\text{máx}}$, el clearance (CL) y la $t_{1/2}$ de los grupos de edad pediátrica relevantes, en comparación con los datos de los adultos.

Parámetro farmacocinético	Adultos*	Población pediátrica			
	> 18 años (n = 160)	< 4 meses (n = 14)	4 meses – ≤ 2 años (n = 17)	> 2 años – < 12 años (n = 21)	≥ 12 años – 16 años (n = 25)
$ABC_{0-24\text{ h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
Rango de $ABC_{0-24\text{ h}}$	15,4 - 116,1	34 - 124	34 - 152	36 - 108	22 - 93
$C_{\text{máx}}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$) :	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
Clearance (l/h)	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
$t_{1/2}$ (h)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

* Datos extraídos del informe del estudio PV 16000.

La dosis única diaria de Valixa se determinó en los dos estudios descriptos anteriormente en base al área de la superficie corporal (ASC) y al clearance de creatinina (CrCl) a partir de la fórmula de *Schwartz modificada* y se calculó usando el algoritmo de dosificación que se menciona en *Posología y formas de administración*.

Los parámetros farmacocinéticos tras la administración de ganciclovir fueron también evaluados en dos estudios con neonatos y lactantes con enfermedad por CMV congénita. En el primer estudio, 24 neonatos de 8 a 34 días de edad, recibieron 6 mg/kg de ganciclovir intravenoso dos veces por día. Los pacientes fueron tratados con valganciclovir oral, donde el rango de la dosis de valganciclovir polvo para solución oral fue desde 14 mg/kg a 20 mg/kg dos veces por día, con una duración total de tratamiento de 6 semanas. Con una dosis de 16 mg/kg dos veces por día de valganciclovir polvo para solución oral se alcanzó una exposición de ganciclovir comparable con la de ganciclovir intravenoso 6 mg/kg dos veces por día en neonatos, y también se logró una exposición de ganciclovir similar a la dosis intravenosa de 5 mg/kg eficaz en un adulto.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARITOE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

11

0532

En el segundo estudio, 109 neonatos de 2 a 30 días de edad recibieron 16 mg/kg de valganciclovir polvo para solución oral dos veces por día durante 6 semanas, y posteriormente 96 de los 109 pacientes incorporados fueron asignados aleatoriamente a seguir recibiendo valganciclovir durante 6 meses o bien el placebo. Sin embargo, la media del ABC_{0-12h} fue menor en comparación con la media del ABC_{0-12h} del primer estudio.

Tabla 5. Resumen de los valores medios de ABC, $C_{m\acute{a}x}$ y $t_{1/2}$ incluyendo las desviaciones estándares comparadas con los datos en adultos.

Parámetro farmacocinético	Adultos	Población pediátrica (neonatos y lactantes)		
	5 mg/kg GAN Dosis única (n = 8)	6 mg/kg GAN Dos veces x día (n = 19)	16 mg/kg VAL Dos veces x día (n = 19)	16 mg/kg VAL Dos veces x día (n = 100)
$ABC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	25,4 ± 4,32	=	=	=
ABC_{0-12h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	=	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	=
$t_{1/2}$ (h)	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0,55	2,98 ± 1,26	2,98 ± 1,12

GAN = Ganciclovir intravenoso.

VAL = Valganciclovir oral.

Estos datos son muy escasos para sacar conclusiones sobre las recomendaciones posológicas y la eficacia en la población pediátrica con infección congénita por CMV.

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 registrada con ganciclovir y fue inducida con niveles de exposición a ganciclovir comparables, o más bajos que los alcanzados en seres humanos a los que se les administró la 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.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.866.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



9532

Estudios adicionales han demostrado que ganciclovir es mutagénico, carcinogénico, teratogénico, embriotóxico y espermatozógeno (ejemplo, alteración de la fertilidad masculina) y suprime la fertilidad femenina.

Posología y formas de administración

Posología

Advertencia: se deben seguir estrictamente las recomendaciones sobre la posología para evitar sobredosificación (véanse Precauciones y advertencias y Sobredosificación).

Después de su administración oral, el valganciclovir se metaboliza en forma rápida y extensa a ganciclovir; 900 mg de valganciclovir por vía oral, dos veces por día, es equivalente terapéuticamente a 5 mg/kg de ganciclovir administrado por vía intravenosa dos veces por día. La exposición sistémica a ganciclovir después de la administración oral de 900 mg de valganciclovir solución oral es equivalente a la de 900 mg de valganciclovir comprimidos recubiertos.

Tratamiento de la retinitis por citomegalovirus (CMV)

Pacientes 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 veces por 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 Precauciones y advertencias).

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, una vez por 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.

Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de Valixa en el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes pediátricos no ha sido establecida en ensayos clínicos adecuados y bien controlados.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA

13



9532

Prevención de la enfermedad por CMV en el trasplante de órgano sólido

Pacientes adultos

La dosis recomendada en pacientes que han recibido un trasplante de riñón es de 900 mg, una vez por día, comenzando dentro de los 10 días postrasplante hasta los 100 días postrasplante. La profilaxis puede prolongarse hasta los 200 días postrasplante (véanse Precauciones y advertencias; Reacciones adversas; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas).

La dosis recomendada en pacientes con trasplante de órgano sólido, distinto del de riñón, es de 900 mg, una vez por día, comenzando dentro de los 10 días postrasplante hasta los 100 días postrasplante.

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

Población pediátrica

En pacientes pediátricos receptores de un trasplante de órgano sólido, edad contada desde el nacimiento, que están en riesgo de sufrir enfermedad por CMV, la dosis diaria recomendada de Valixa está basada en el área de superficie corporal (ASC) y el clearance de creatinina (CrCl) obtenido mediante la fórmula de Schwartz (CrClS), y se calcula mediante la siguiente ecuación:

Dosis pediátrica (mg) = 7 x ASC x CrClS (véase a continuación la fórmula de Mosteller para el cálculo del ASC y la fórmula de Schwartz para el cálculo del CrCl).

Si el CrCl calculado mediante la fórmula de Schwartz excede de 150 ml/min/1,73², se usará en la ecuación el valor máximo de 150 ml/min/1,73²:

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

$$Clearance \text{ de creatinina por método de Schwartz (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{altura (cm)}}{\text{creatinina sérica (mg/dl)}}$$

donde k = 0,45* para pacientes de edad < 2 años, 0,55 para niños de 2 a 13 años y niñas de 2 a 16 años y 0,7 para niños de 13 a 16 años. Para los mayores de 16 años, consúltese la pauta posológica de los adultos.

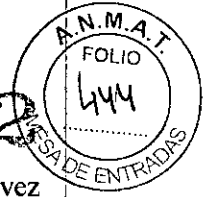
Los valores de k que se presentan se basan en el método de Jaffé para medir la creatinina sérica, y posiblemente sea necesario corregirlos cuando se utilicen métodos enzimáticos.

* En subpoblaciones apropiadas, puede también requerirse reducir el valor de k (por ejemplo, en pacientes pediátricos con bajo peso al nacer).

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

953 2



En pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal, la dosis recomendada en mg una vez por día (7 x ASC x CrClS) comenzará a administrarse en los 10 días postrasplante y se mantendrá hasta los 200 días postrasplante.

En los pacientes pediátricos que han recibido un trasplante de órgano sólido que no sea de riñón, la dosis recomendada en mg una vez por día (7 x ASC x CrClS) comenzará a administrarse en los 10 días postrasplante y se mantendrá hasta 100 días postrasplante.

Todas las dosis calculadas deben redondearse hasta el incremento de 25 mg más próximo para obtener la dosis que se debe administrar. Si la dosis calculada excede de 900 mg, se administrará una dosis máxima de 900 mg. La solución oral es la formulación preferible, dado que permite administrar la dosis calculada conforme a la fórmula anterior; no obstante, pueden usarse los comprimidos recubiertos de Valixa si las dosis calculadas se encuentran dentro del margen del 10% de las dosis de los comprimidos disponibles, y si el paciente puede tragar los comprimidos. Por ejemplo, si la dosis calculada está entre 405 mg y 495 mg, se puede administrar un comprimido de 450 mg.

Se recomienda monitorizar la concentración de creatinina sérica regularmente, y considerar los cambios de la altura y el peso, y adaptar la dosis convenientemente durante el período de profilaxis.

Pautas posológicas especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Los niveles séricos de creatinina o el clearance de creatinina se deben vigilar cuidadosamente. Se debe ajustar la posología según el clearance de creatinina, tal y como se indica en la Tabla 6 (tanto para comprimidos recubiertos como para polvo para solución oral) (véanse *Precauciones y advertencias*; y *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

El clearance de creatinina estimado (ml/min) se puede calcular según la creatinina sérica mediante las siguientes 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.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 18.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

9532

Tabla 6. Ajustes de dosis (comprimidos recubiertos y polvo para solución oral) según el clearance de creatinina.

<u>CrCl (ml/min)</u>	<u>Dosis de inducción de valganciclovir comprimidos recubiertos</u>	<u>Dosis de mantenimiento/ Dosis de prevención de valganciclovir comprimidos recubiertos</u>
≥ 60	900 mg (2 comprimidos) dos veces por día	900 mg (dos comprimidos) una vez por día
40 - 59	450 mg (1 comprimido) dos veces por día	450 mg (1 comprimido) una vez por día
25 - 39	450 mg (1 comprimido) una vez por día	450 mg (1 comprimido) cada dos días
10 - 24	450 mg (1 comprimido) cada dos días	450 mg (1 comprimido) dos veces por semana
< 10	No recomendado	No recomendado

<u>CrCl (ml/min)</u>	<u>Dosis de inducción de valganciclovir polvo para solución oral</u>	<u>Dosis de mantenimiento/ Dosis de prevención de valganciclovir polvo para solución oral</u>
≥ 60	900 mg dos veces por día	900 mg una vez por día
40 - 59	450 mg dos veces por día	450 mg una vez por día
25 - 39	450 mg una vez por día	225 mg una vez por día
10 - 24	225 mg una vez por día	125 mg una vez por día
< 10	200 mg tres veces por semana después de diálisis	100 mg tres veces por semana después de diálisis

Pacientes sometidos a hemodiálisis

Para pacientes en hemodiálisis (CrCl < 10 ml/min) no se puede dar una recomendación de dosis si se les administra comprimidos recubiertos. Por consiguiente, Valixa comprimidos recubiertos no se debe emplear en estos pacientes (*véanse Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.836.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA

A-S

Sin embargo, es necesario ajustar la dosis del polvo para solución oral en los pacientes en hemodiálisis (CrCl < 10 ml/min) (véanse Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas) y en la Tabla 6 se da una recomendación de dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

La seguridad y eficacia de Valixa no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática (véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).

Población pediátrica

La posología en pacientes pediátricos receptores de trasplantes de órganos sólidos se individualizará según la función renal, junto con la altura y el peso del paciente.

Pacientes de edad avanzada

La seguridad y eficacia de Valixa se desconocen en esta población.

Pacientes con leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia graves

Antes de comenzar el tratamiento, véase Precauciones y advertencias.

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

Formas de administración

Valixa (en sus dos formas farmacéuticas) se administra por vía oral, y siempre que sea posible, debe tomarse con alimentos (véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).

Para pacientes pediátricos que no puedan tragar los comprimidos recubiertos de Valixa, se puede administrar Valixa polvo para suspensión oral.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar Valixa comprimidos recubiertos

Los comprimidos no se deben romper ni triturar. Valixa se considera potencialmente teratogénico y carcinógeno para los seres humanos, por lo que se recomienda precaución cuando se manipulen comprimidos rotos (véase *Precauciones y advertencias*). 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 a falta de ésta con abundante agua.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar Valixa polvo para suspensión oral

Valixa polvo para suspensión oral requiere ser reconstituido antes de su administración oral.

Preparación de Valixa polvo para solución oral

Antes de suministrar el medicamento al paciente, el profesional de la salud deberá preparar la solución oral de Valixa como se indica a continuación (véase *Precauciones y advertencias*; y *Prospecto Información para el Paciente*).

- Medir 91 ml de agua en una probeta graduada.
- Quitar el tapón a prueba de niños, añadir el agua en el frasco y cerrar el frasco con el tapón a prueba de niños. Agitar el frasco cerrado hasta que se disuelva todo el polvo formando una solución clara, de incolora a parda.
- Quitar el tapón a prueba de niños y colocar el adaptador en el cuello del frasco.
- Cerrar bien fuerte el frasco con el tapón a prueba de niños. Esto asegurará el asentamiento apropiado del adaptador al frasco y la función del tapón a prueba de niños.
- Almacenar la solución oral reconstituida a una temperatura de 2° C a 8° C por un período de tiempo que no exceda los 49 días. No congelar.
- Escribir la fecha de vencimiento de la solución oral reconstituida en la etiqueta del frasco.

El paciente deberá recibir el Prospecto Información para el Paciente, que incluye las instrucciones de administración para pacientes, junto con 2 dispensadores orales con graduación desde 25 mg hasta 500 mg. Se recomienda que el paciente use el dispensador (véase *Prospecto Información para el Paciente*).

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Contraindicaciones

Valixa está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a valganciclovir, ganciclovir o a alguno de sus excipientes.

Debido a la semejanza en la estructura química de valganciclovir (principio activo de Valixa) y de aciclovir y valaciclovir, es posible que ocurra una reacción de hipersensibilidad cruzada entre estos medicamentos. Por lo tanto, Valixa está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a aciclovir y valaciclovir.

Valixa está contraindicado durante la lactancia (véase Precauciones y advertencias).

Precauciones y advertencias


Debido a su carácter teratogénico, el polvo de Valixa y la solución reconstituida deben manejarse con precaución. Debe evitarse su inhalación. Si el polvo o la solución contactan directamente con la piel, esta zona debe lavarse a fondo con agua y jabón. Si la solución entra en los ojos, éstos deben lavarse en forma inmediata con agua abundante.

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 lo tanto, Valixa debe considerarse como un teratógeno y carcinógeno para los seres humanos, con potencial para ocasionar malformaciones congénitas y cáncer (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*). Además, es probable que Valixa inhiba la espermatogénesis en forma transitoria o permanente. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que empleen medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y 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 (véanse *Fertilidad, embarazo y lactancia; Reacciones adversas; y Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*).

Valganciclovir tiene el potencial de causar carcinogenicidad y toxicidad reproductiva a largo plazo.

Se han descrito casos graves de leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, mielosupresión y anemia aplásica en pacientes tratados con Valixa (y con ganciclovir). No debe iniciarse este tratamiento si el recuento absoluto de neutrófilos es menor de 500 células/ μ l, el recuento de plaquetas es menor de 25.000/ μ l o el nivel de hemoglobina es menor de 8 g/dl (véanse *Posología y formas de administración; y Reacciones adversas*). Cuando se prolonga la profilaxis durante más de 100 días, se debe tener en cuenta el posible riesgo de desarrollar leucopenia y neutropenia (véanse *Posología y formas de administración; Reacciones adversas; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO


ANDREA R. MARZARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

953 2



Valixa debe emplearse con precaución en pacientes con citopenia hematológica preexistente, o con antecedentes de citopenia relacionada con la administración de medicamentos, y en aquéllos a los que se aplica radioterapia.

Se debe vigilar con regularidad el hemograma completo y las plaquetas durante el tratamiento. En pacientes con insuficiencia renal y en pacientes pediátricos se debe garantizar un aumento de la monitorización hematológica, como mínimo cada vez que el paciente acuda a consulta en el Hospital donde haya recibido el trasplante. Se recomienda considerar el empleo de factores de crecimiento hematopoyético y/o una suspensión de la medicación en quienes desarrollen leucopenia, neutropenia, anemia y/o trombocitopenia grave (véanse Posología y formas de administración; y Reacciones adversas).

La biodisponibilidad del ganciclovir después de una dosis única de 900 mg de valganciclovir es de alrededor del 60%, en comparación con aproximadamente el 6% luego de la administración de 1.000 mg de ganciclovir oral (como cápsulas). Una exposición excesiva a ganciclovir puede estar asociada con 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 en pacientes que sustituyan ganciclovir oral por valganciclovir, ya que no se puede reemplazar las cápsulas de ganciclovir por las de Valixa según una relación de uno a uno. Se debe advertir a los pacientes que tomaban con anterioridad cápsulas de ganciclovir del riesgo de sobredosis si ingieren un número de comprimidos de Valixa mayor al prescrito (véanse Posología y formas de administración; y Sobredosificación).

El ajuste posológico para los pacientes con insuficiencia renal debe basarse en el clearance de creatinina (véanse Posología y formas de administración; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).

Valixa comprimidos recubiertos no debe usarse en pacientes sometidos a hemodiálisis (véanse Posología y formas de administración; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).

Se han descrito convulsiones en pacientes tratados con imipenem-cilastatina y ganciclovir. Valixa no debe administrarse al mismo tiempo que imipenem-cilastatina, a menos que los posibles beneficios excedan los riesgos potenciales (véase Interacciones).

Los pacientes tratados con Valixa y (a) didanosina, (b) medicamentos con efecto mielosupresor conocido (por ejemplo, zidovudina), o (c) sustancias que afecten a la función renal, deben vigilarse estrechamente por si aparecen signos adicionales de toxicidad (véase Interacciones).

El estudio clínico controlado con valganciclovir para el tratamiento profiláctico de la enfermedad por CMV en pacientes trasplantados, descrito en Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas, no incluyó pacientes con trasplante de pulmón e intestino. Por ello, la experiencia en estos pacientes trasplantados es limitada.

Para pacientes con una dieta controlada en sodio, Valixa polvo para solución oral contiene 0,188 mg/ml de sodio.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

20

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

El uso de Valixa y/o de ganciclovir se ha asociado con convulsiones, sedación, mareos, ataxia y/o confusión. Si aparece cualquiera de estas reacciones, podrían alterar las tareas que exigen un estado de alerta, como la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento. Se debe aconsejar a los varones el empleo de anticonceptivos de barrera durante y hasta, por lo menos, 90 días después del tratamiento con Valixa, a menos que exista la seguridad de que la pareja femenina no corra riesgo de quedarse embarazada (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*).

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de valganciclovir en mujeres embarazadas. Su metabolito activo, ganciclovir, pasa fácilmente a través de la placenta humana. Existe un riesgo teórico de teratogenicidad en seres humanos, en base a su mecanismo de acción farmacológico y la toxicidad para la reproducción observada en estudios en animales con ganciclovir (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*).

Valixa no debe emplearse en el embarazo, a menos que los beneficios para la madre superen el riesgo potencial de daño teratogénico para el niño.

Lactancia


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 recién nacido lactante. Por eso, debe interrumpirse la lactancia materna (véase *Contraindicaciones*).

Interacciones


Interacciones farmacológicas con valganciclovir

No se han realizado estudios *in vivo* de interacción farmacológica con Valixa. 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.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

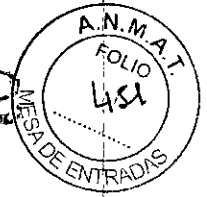


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO



ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

953 2



Interacciones farmacológicas con ganciclovir

Imipenem-cilastatina

Se han descrito convulsiones en pacientes 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 Precauciones y advertencias).

Probenecid

El probenecid, administrado junto con el ganciclovir por vía oral, disminuye significativamente el clearance 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. Por lo tanto, se debe vigilar cuidadosamente la posible toxicidad de ganciclovir entre los pacientes que tomen probenecid y Valixa.

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 deben usarse en forma concomitante únicamente si los posibles beneficios superan los riesgos.

Micofenolato mofetil

Ya que el micofenolato mofetil (MMF) y el ganciclovir pueden causar neutropenia, y leucopenia, se deberá vigilar a los pacientes por si presentaran toxicidad acumulada.

Estavudina

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

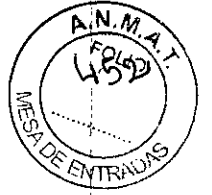
Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.836.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

22

953 2



Zidovudina

Cuando se administró zidovudina junto con ganciclovir por vía oral, el ABC 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. Sin embargo, dado que tanto la zidovudina como el ganciclovir pueden inducir neutropenia y anemia, es posible que algunos pacientes no toleren el tratamiento concomitante con dosis completas (véase Precauciones y advertencias).

Didanosina

No se ha observado que las concentraciones plasmáticas de didanosina aumentan cuando se administra con ganciclovir (ya sea por vía intravenosa como oral). Cuando se administran dosis orales de ganciclovir de 3 y 6 g/día, se observa una elevación del ABC de didanosina, que varía entre 84% y 124%, y cuando se aplican dosis intravenosas de 5 y 10 mg/kg/día, el incremento observado del ABC de didanosina fluctúa entre 38% y 67%. No se ha registrado ninguna modificación clínicamente significativa de las concentraciones de ganciclovir. Se debe vigilar cuidadosamente la posible toxicidad de la didanosina para estos pacientes (véase Precauciones y advertencias).

Otros antirretrovirales (incluyendo terapia para VIH, VHB/VHC)

A concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes de ganciclovir y otros antirretrovirales para la inhibición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el VHB/VHC, es improbable que se produzca un efecto antagónico o sinérgico sobre la actividad de ganciclovir o de otros antirretrovirales.

Las potenciales interacciones metabólicas de valganciclovir o ganciclovir son bajas debido a la falta de implicación del citocromo P450 en el metabolismo tanto del valganciclovir como del ganciclovir. Adicionalmente, ganciclovir no es sustrato de la glicoproteína-P ni afecta a la UDP-glucuronosiltransferasa (enzima UGT). Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones metabólicas y de transporte de fármacos entre valganciclovir o ganciclovir con las siguientes clases de antivirales:

- Inhibidores no-nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTIs), por ejemplo: rilpivirina, etravirina, efavirenz.
- Inhibidores de la proteasa (IPs), por ejemplo: darunavir, boceprevir, telaprevir.
- Inhibidores de entrada (inhibidores de fusión y antagonistas del correceptor CCR5), por ejemplo: enfuvirtida y maraviroc.
- Inhibidores de la transferencia de las hebras de la integrasa del VIH (INSTIs), por ejemplo: raltegravir.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

23

Dado que el ganciclovir se excreta a través del riñón por filtración glomerular y secreción tubular activa (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*), la administración conjunta de valganciclovir con antivirales que compartan la vía de secreción tubular puede cambiar las concentraciones plasmáticas de valganciclovir y/o de los medicamentos coadministrados. Algunos ejemplos incluyen análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTIs) (incluyendo los empleados para la terapia del VHB), por ejemplo: lamivudina, emtricitabina, tenofovir, adefovir y entecavir. El clearance renal de ganciclovir puede inhibirse por la nefrotoxicidad causada por fármacos como cidofovir, foscarnet, NRTIs (por ejemplo, tenofovir, adefovir). Se debe considerar el uso concomitante de valganciclovir con alguno de estos fármacos sólo si los posibles beneficios superan a los riesgos potenciales (véase *Precauciones y advertencias*).

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, flucitosina, vincristina, vinblastina, adriamicina, amfotericina B, trimetoprima/derivados de sulfamidas, análogos de nucleósidos, hidroxiurea e interferones pegilados/ribavirina (con o sin boceprevir o telaprevir).

Se debe considerar el uso concomitante de todos estos fármacos con valganciclovir sólo si los posibles beneficios superan a los riesgos potenciales (véase *Precauciones y advertencias*).

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad


El valganciclovir es un profármaco del ganciclovir, que se metaboliza de manera rápida y extensa a ganciclovir después de su administración oral. Puede esperarse que los efectos adversos conocidos asociados con la utilización de ganciclovir se manifiesten también con valganciclovir. Todas las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con valganciclovir se habían observado antes con ganciclovir.


Las reacciones adversas más comunes comunicadas después de la administración de valganciclovir en adultos son neutropenia, anemia y diarrea.

Valganciclovir, se asocia con un mayor riesgo de diarrea comparado con ganciclovir intravenoso. Además, valganciclovir se vincula con un riesgo más alto de neutropenia y leucopenia comparado con ganciclovir oral.

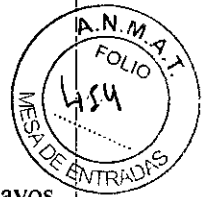
Se observa con más frecuencia neutropenia grave (RAN < 500 células/ μ l) en pacientes con SIDA y con retinitis por CMV en tratamiento con valganciclovir que en aquéllos con trasplante de órgano sólido que reciben valganciclovir (véase *Precauciones y advertencias*).

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TECNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA

9532



En la Tabla 7 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 aquéllos con trasplante de corazón, riñón o hígado.

El término (grave) que aparece en paréntesis en la tabla indica que la reacción adversa se ha comunicado en pacientes tanto de intensidad leve/moderada como intensidad grave/que supone amenaza para la vida en esa frecuencia específica.

El perfil de seguridad de Valixa no cambió al ampliar la profilaxis hasta 200 días en pacientes adultos receptores de un trasplante renal con riesgo elevado de padecer una enfermedad por CMV (D+/R-). La incidencia notificada de leucopenia fue ligeramente mayor en el grupo de tratamiento durante 200 días, mientras que la de neutropenia, anemia y trombocitopenia fue similar en ambos grupos.

Lista tabulada de las reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Tabla 7. Reacciones adversas.

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>	<u>Raras</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>		Candidiasis oral, sepsis (bacteriemia, viremia), celulitis, infección del tracto urinario		
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	Neutropenia (grave), anemia	Anemia (grave), trombocitopenia (grave), leucopenia (grave), pancitopenia (grave)	Mielosupresión	Anemia aplásica
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>			Reacción anafiláctica	
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>		Pérdida de apetito, anorexia		

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO PRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.338.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

9532

Tabla 7. Reacciones adversas. (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>	<u>Raras</u>
<u>Trastornos psiquiátricos</u>		<u>Depresión, ansiedad, confusión, pensamientos perturbados</u>	<u>Agitación, alteración psicótica, alucinaciones</u>	
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>		<u>Dolor de cabeza, insomnio, disgeusia (trastorno del gusto), hipoestesia, parestesia, neuropatía periférica, mareos, convulsiones</u>	<u>Temblores</u>	
<u>Trastornos oculares</u>		<u>Edema macular, desprendimiento de retina, moscas volantes, dolor ocular</u>	<u>Deterioro visual, conjuntivitis</u>	
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>		<u>Dolor de oídos</u>	<u>Sordera</u>	
<u>Trastornos cardíacos</u>			<u>Arritmia</u>	
<u>Trastornos vasculares</u>			<u>Hipotensión</u>	
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	<u>Disnea</u>	<u>Tos</u>		

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

9532

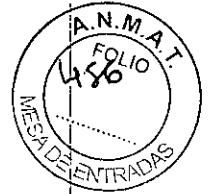


Tabla 7. Reacciones adversas. (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>	<u>Raras</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Diarrea</u>	<u>Náuseas, vómitos, dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, disfagia</u>	<u>Distensión abdominal, ulceración de la boca, pancreatitis</u>	
<u>Trastornos hepatobiliares</u>		<u>Función hepática anormal (grave), aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la aspartato aminotransferasa</u>	<u>Aumento de la alanina aminotransferasa</u>	
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>		<u>Dermatitis, sudores nocturnos, prurito</u>	<u>Alopecia, urticaria, sequedad de piel</u>	
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>		<u>Dolor de espalda, mialgia, artralgia, espasmos musculares</u>		
<u>Trastornos renales y urinarios</u>		<u>Disminución del clearance de la creatinina renal, disfunción renal</u>	<u>Hematuria, insuficiencia renal</u>	
<u>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</u>			<u>Infertilidad masculina</u>	

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

27

9532

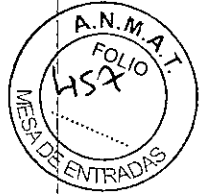


Tabla 7. Reacciones adversas. (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>	<u>Raras</u>
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>		<u>Fatiga,</u> <u>fiebre,</u> <u>rigidez,</u> <u>dolor,</u> <u>dolor torácico,</u> <u>malestar,</u> <u>astenia</u>		
<u>Exploraciones complementarias</u>		<u>Pérdida de peso,</u> <u>aumento de creatinina en sangre</u>		

Se puede asociar la trombocitopenia grave con amenaza de la vida por una hemorragia.

El desprendimiento de retina sólo se ha notificado en pacientes con SIDA tratados con Valixa para la retinitis por CMV.

Población pediátrica

Valixa se ha estudiado en 179 pacientes pediátricos (de 3 semanas a 16 años de edad) receptores de un trasplante de órgano sólido con riesgo de desarrollar enfermedad por CMV y en 133 neonatos (de 2 a 31 días de edad) con enfermedad congénita por CMV sintomática; la duración de la exposición al ganciclovir fue de 2 a 200 días.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en los tratamientos en ensayos clínicos pediátricos fueron diarrea, náuseas, neutropenia, leucopenia y anemia.

En pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido, el perfil de seguridad general fue similar en los pacientes pediátricos y en los adultos. Sin embargo, la incidencia de ciertos acontecimientos adversos, como infección de las vías respiratorias altas, pirexia, dolor abdominal y disuria, que pueden ser característicos de los niños, fue mayor en esta población que en los adultos. También se informó neutropenia con una incidencia ligeramente mayor en los dos estudios con pacientes pediátricos que recibieron un trasplante de órgano sólido cuando se comparó con adultos, si bien no existió ninguna correlación entre la neutropenia y los acontecimientos adversos infecciosos en la población pediátrica.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

28

En pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal, la prolongación de la exposición al valganciclovir hasta 200 días no se asoció con un aumento general de la incidencia de eventos adversos. La incidencia de neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos < 500/ μ l) fue mayor en los pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal tratados hasta el día 200 comparado con los tratados hasta el día 100 y si se compara con pacientes adultos receptores de un trasplante renal tratados hasta el día 100 o el día 200 (véase Precauciones y advertencias).

Aunque se dispone de datos limitados en neonatos o lactantes con infección congénita por CMV sintomática tratados con Valixa, la seguridad parece estar en consonancia con el conocido perfil de seguridad del valganciclovir/ganciclovir.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Valixa al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Sobredosificación

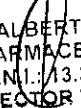
Experiencia con sobredosis de valganciclovir

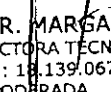
Un adulto que recibió durante varios días dosis 10 veces mayores de las recomendadas para su grado de insuficiencia renal (disminución del clearance de creatinina) sufrió una mielosupresión mortal (aplasia medular).

Cabe esperar que la sobredosis de valganciclovir pueda aumentar también la toxicidad renal de este compuesto (véanse Posología y formas de administración; y Precauciones y advertencias).

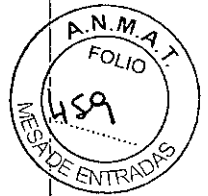
La hemodiálisis y la hidratación pueden resultar beneficiosas para reducir los niveles plasmáticos de los pacientes que reciben sobredosis de valganciclovir (véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

9532



Experiencia con sobredosis de ganciclovir por vía intravenosa

Se han recibido notificaciones de sobredosis de ganciclovir 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 los siguientes eventos adversos:

- Toxicidad hematológica: pancitopenia, mielosupresión, aplasia medular, leucopenia, neutropenia, granulocitopenia.
- *Hepatotoxicidad*: 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, creatinina elevada.
- *Toxicidad gastrointestinal*: dolor abdominal, diarrea, vómitos.
- *Neurotoxicidad*: temblores generalizados, convulsiones.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777.

Observaciones particulares

Precauciones especiales de conservación

Comprimidos recubiertos:

Conservar en el envase bien cerrado a temperatura entre 15° C y 30° C.

Polvo para solución oral:

El polvo seco debe conservarse a temperatura inferior a 30° C.

La solución reconstituida debe conservarse en heladera entre 2° C a 8° C, por un período que no supere los 49 días. No congelar.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.586.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

30

9532



Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

Comprimidos recubiertos con 450 mg	envase con 60
Polvo para solución oral con 50 mg/ml	envase con 1 frasco con 12 g de polvo para solución oral, un adaptador del frasco y 2 dispensadores orales

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 50.430.

Elaborado por: Patheon Ind.,
Mississauga, Canadá

Bajo licencia de: Hoffmann-La Roche S. A.,
Basilea, Suiza

Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas,
Tigre, Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Junio 2015.
NI+NPos+RI+AEMPS+ANMAT C004/13 y rcp+CDS: 6.0C+7.0C.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 16.139.067
APODERADA

9532



PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Valixa® 450 mg comprimidos recubiertos y 50 mg polvo para solución oral
Valganciclovir
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Lea todo el Prospecto Información para el paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve este Prospecto Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso, mencionado o no en este Prospecto Información para el paciente.

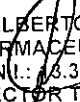
Contenido del Prospecto Información para el paciente

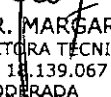
1. Qué es Valixa y para qué se utiliza.
2. Qué información necesita saber antes de recibir Valixa.
3. Cómo es el tratamiento con Valixa.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Valixa.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. QUÉ ES VALIXA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Valixa pertenece al grupo de medicamentos, que actúan directamente para prevenir el crecimiento de los virus. Valganciclovir, el principio activo de los comprimidos recubiertos y del polvo para solución oral, se metaboliza a ganciclovir en el organismo y evita que el virus llamado citomegalovirus (CMV) se multiplique e invada las células sanas. En pacientes con un sistema inmune debilitado, el CMV puede causar una infección en los órganos del cuerpo. Esto puede suponer una amenaza para la vida.

 Revisión Junio 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 3.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

1

953 2



Valixa se usa para:

- El tratamiento de inducción y mantenimiento de la retinitis (infección de la retina del ojo) producida por el citomegalovirus en pacientes adultos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La infección por CMV en la retina del ojo puede causar problemas en la visión e incluso ceguera.
- La prevención de la enfermedad por CMV en adultos y niños (desde el nacimiento hasta los 18 años) que no han tenido este virus, pero que han recibido un trasplante de órgano sólido de un donante que estaba infectado por CMV.

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR VALIXA

No tome Valixa si:


- Es alérgico al valganciclovir o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (enumerados en la Sección 6. Composición de Valixa).
- Es alérgico a ganciclovir, aciclovir o valaciclovir, que son medicamentos usados para el tratamiento de otras infecciones víricas.
- Está amamantando.


Precauciones y advertencias

Consulte con su médico antes de empezar a tomar Valixa si:

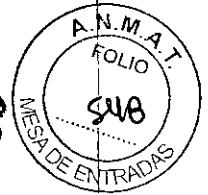
- Tiene un número bajo en sangre de glóbulos blancos, glóbulos rojos o plaquetas (pequeñas células implicadas en la coagulación sanguínea). Su médico realizará un hemograma antes de comenzar a tomar Valixa y más análisis mientras esté en tratamiento.
- Le están aplicando radioterapia.
- Está recibiendo hemodiálisis (sólo para comprimidos recubiertos)
- Tiene problemas con los riñones. Su médico puede prescribirle una dosis menor y puede necesitar realizarle análisis de sangre frecuentemente durante el tratamiento.
- Está tomando cápsulas de ganciclovir y su médico le indica que cambie su tratamiento a comprimidos recubiertos de Valixa. Es importante que no tome una dosis superior a la prescrita por su médico o podría tener riesgo de una sobredosis.

 Revisión Junio 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.836.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA 2
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

9532



Uso de Valixa con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar otros medicamentos, incluso los de venta libre.

Si usted toma otros medicamentos a la vez que Valixa, la combinación puede afectar a la cantidad de producto que llega a la circulación sanguínea o podría causar efectos perjudiciales. Informe a su médico si ya está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- Imipenem-cilastatina (antibiótico). Tomar este medicamento junto con Valixa puede provocar convulsiones.
- Zidovudina, didanosina, lamivudina, tenofovir, abacavir, emtricitabina o fármacos similares para el tratamiento del SIDA.
- Ribavirina, interferones pegilados, adefovir y entecavir para el tratamiento de la hepatitis B o C.
- Probenecid (para el tratamiento de la gota). Tomar probenecid y Valixa a la vez puede incrementar la cantidad de ganciclovir en sangre.
- Micofenolato mofetil (se utiliza después de los trasplantes).
- Vincristina, vinblastina, adriamicina, hidroxiurea o medicamentos similares para el tratamiento del cáncer.
- Cidofovir o foscarnet utilizados para el tratamiento de infecciones virales.
- Trimetoprima, combinaciones de trimetoprima/sulfamidas y dapsona (antibióticos).
- Pentamidina (medicamento para el tratamiento de parásitos o infecciones pulmonares).
- Flucitosina o amfotericina B (agentes antifúngicos).

Uso de Valixa con alimentos y bebidas

Valixa se debería tomar con comida. Si por cualquier razón, usted no puede ingerir alimentos, deberá continuar tomando su dosis habitual de Valixa.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Consulte con su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

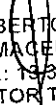
No debe tomar Valixa si está embarazada, a menos que su médico se lo recomiende. Si está embarazada o tiene pensado quedarse embarazada se lo debe comunicar a su médico. Si toma Valixa cuando está embarazada puede causar daños al feto.


No debe tomar Valixa durante el período de lactancia. Antes de iniciar el tratamiento debe dejar de amamantar a su bebé.

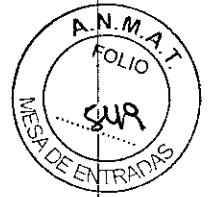
Las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo efectivo mientras toman Valixa.

Los hombres, cuyas parejas puedan estar embarazadas o puedan quedarse embarazadas, deben usar preservativo mientras estén tomando Valixa y deben continuar con su uso durante 90 días después de haber finalizado el tratamiento.

 Revisión Junio 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 19.836.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA 3
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



9532

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni utilice maquinaria si se encuentra mareado, cansado, agitado o confuso al tomar este medicamento.

Consulte con su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Valixa contiene sodio

Para pacientes con una dieta controlada en sodio, Valixa polvo para solución oral contiene 0,188 mg/ml de sodio.

3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON VALIXA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Si tiene dudas consúltelo.

Los comprimidos recubiertos de Valixa se deben manipular con cuidado. No pueden romperse ni triturarse. Debe tragarlos enteros y con alimentos siempre que sea posible. Si por casualidad toca un comprimido roto, lávese cuidadosamente las manos con agua y jabón, y si el polvo de los comprimidos ha entrado en contacto con sus ojos, lávelos con agua estéril, o a falta de ésta, con abundante agua.

Debe tener especial cuidado cuando manipule la solución oral de Valixa. Debe evitar que la solución oral contacte con piel y ojos. Si en forma accidental la misma contacta directamente con la piel, esta zona debe lavarse con agua y jabón. Si en forma accidental la solución oral entra en los ojos, éstos deben lavarse inmediatamente con abundante agua.

Es importante que use el dosificador que viene en la caja para medir su dosis de la solución de Valixa. Se incluyen dos dosificadores por si uno de ellos se pierde o se rompe. Cada dosificador está diseñado para medir una cantidad de hasta 500 mg de solución, con graduaciones de 25 mg.

Después de haber tomado su dosis, lave siempre a fondo el dosificador y déjelo secar.

Contáctese con su médico si ha perdido ambos dosificadores o se le han roto, le dirá la forma de cómo continuar tomando su medicación.

Para evitar una sobredosis, debe ajustarse a la dosis de comprimidos recubiertos o de polvo para solución oral que le haya prescrito su médico.

Los comprimidos recubiertos y el polvo para solución oral, siempre que sea posible se deben tomar con alimentos (véase en la Sección 2. Qué información necesita saber antes de recibir Valixa - Uso de Valixa con alimentos y bebidas).

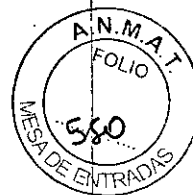
Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 14.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

4

9532



Pacientes adultos

Tratamiento de la retinitis por citomegalovirus (CMV) en pacientes con SIDA (también llamado tratamiento de inducción)

La dosis recomendada es de 900 mg de Valixa, DOS VECES por día, durante 21 días (3 semanas).

Comprimidos recubiertos: 900 mg equivalen a dos comprimidos (uno por la mañana y otro por la noche).

Polvo para solución oral: 900 mg equivalen a dos veces la cantidad de 450 mg de solución (es decir, 2 dosificadores que vienen en el estuche llenos hasta la marca de 450 mg) por la mañana y dos veces la cantidad de 450 mg de solución (es decir, 2 dosificadores llenos hasta la marca de 450 mg) por la noche.

No continúe con esta dosis de 900 mg (ya sea de comprimidos recubiertos o de solución oral) más de 21 días, a menos que se lo indique su médico, ya que ésta puede aumentar el riesgo de los posibles efectos adversos.

Tratamiento a largo plazo, para prevenir la reaparición de la inflamación activa en pacientes con SIDA con retinitis por CMV (también llamado tratamiento de mantenimiento)

La dosis recomendada es de 900 mg de Valixa, UNA VEZ por día.

Comprimidos recubiertos: 900 mg equivalen a dos comprimidos. Debe intentar tomar los comprimidos a la misma hora todos los días.

Polvo para solución oral: 900 mg equivalen a dos veces la cantidad de 450 mg de solución (es decir, 2 dosificadores que vienen en el estuche llenos hasta la marca de 450 mg). Debe intentar tomar la solución a la misma hora todos los días.

Su médico le avisará cuánto tiempo debe continuar con Valixa (ya sea comprimidos recubiertos o polvo para solución oral). Si su retinitis empeora mientras está tomando esta dosis, su médico le indicará si debe repetir el tratamiento de inducción (mencionado previamente) o puede decidir prescribirle un medicamento diferente para tratar la infección por CMV.

Prevención de la infección por CMV en pacientes trasplantados

La dosis recomendada es de 900 mg de Valixa, UNA VEZ por día.

Comprimidos recubiertos: 900 mg equivalen a dos comprimidos.

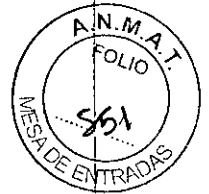
Polvo para solución oral: 900 mg equivalen a dos veces la cantidad de 450 mg de solución (es decir, 2 dosificadores que vienen en el estuche llenos hasta la marca de 450 mg).

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 12336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA 5
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

9532



Usted debe comenzar tomando esta dosis de Valixa (ya sea comprimidos recubiertos o polvo para solución oral) dentro de los 10 días del trasplante. Debe continuar con esta dosis hasta los 100 días después del trasplante. Si ha recibido un trasplante de riñón, su médico le puede aconsejar tomar esta dosis durante 200 días.

Pacientes de edad avanzada

No se ha estudiado Valixa en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con problemas renales

Si sus riñones no funcionan correctamente, su médico le indicará que tome una dosis menor cada día o sólo tomarla ciertos días de la semana (ya sea comprimidos recubiertos o polvo para solución oral). Es **muy importante** que usted siga la dosis prescrita por su médico. Use el dosificador que viene en el estuche para medir la dosis de la solución de Valixa.

Pacientes con problemas hepáticos

No se ha estudiado Valixa en pacientes con problemas de hígado.

Uso en niños y adolescentes

Prevención de la enfermedad por CMV en pacientes trasplantados

Los niños deben empezar a tomar este medicamento dentro de los 10 días después de haber recibido trasplante. La dosis que se tomará dependerá del tamaño del niño y debe tomarse UNA VEZ por día. Su médico decidirá cuál es la dosis más apropiada en función de la altura de su niño, de su peso y de su función renal. Debe continuar con esta dosis hasta 100 días. Si su niño ha recibido un trasplante de riñón, su médico le puede recomendar que tome la dosis prescrita hasta 200 días.

Método y vía de administración

Valixa se administra por vía oral, y siempre que sea posible, debe tomarse con alimentos.

Para niños que no puedan tragar los comprimidos recubiertos de Valixa, se puede usar Valixa polvo para solución oral. Use el dosificador provisto en el envase para medir la solución de Valixa.

Antes de suministrar el medicamento al paciente, el profesional de la salud deberá preparar la solución oral de Valixa.

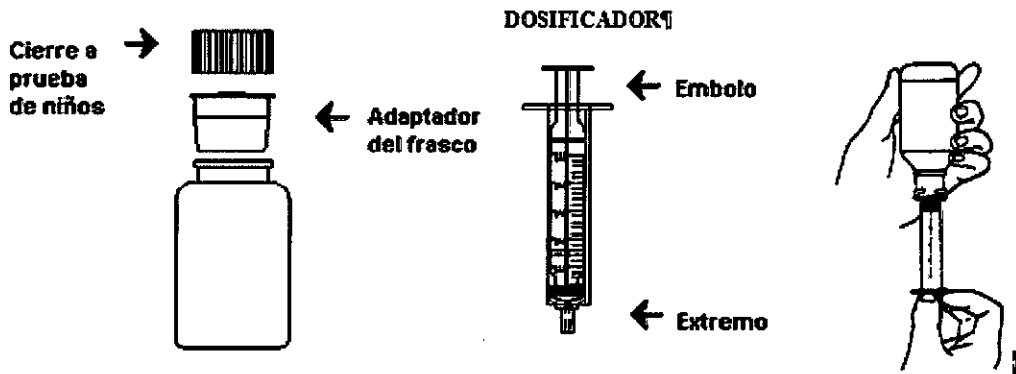
Una vez que la solución ha sido preparada, siga las siguientes instrucciones para extraer y tomar la medicación:

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13436789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18139067
APODERADA

6



1. Antes de cada uso agite bien el frasco cerrado durante unos 5 segundos.
2. Quite el cierre a prueba de niños.
3. Antes de insertar el extremo del dosificador en el adaptador del frasco, empuje el émbolo completamente hacia el extremo del dosificador. Inserte el extremo firmemente en la apertura del adaptador del frasco.
4. Coloque boca abajo la unidad entera (frasco y dosificador).
5. Saque el émbolo lentamente hasta que la cantidad deseada de medicamento se libere en el dosificador (véase figura).
6. Coloque boca arriba la unidad entera y separe el dosificador del frasco lentamente.
7. Adminístrelo directamente dentro de la boca y trague el medicamento. No lo mezcle con ningún líquido antes de administrarlo.
8. Cierre el frasco con el tapón a prueba de niños después de cada uso.
9. Inmediatamente después de la administración: desmonte el dosificador, enjuáguelo bajo la canilla de agua corriente y séquelo al aire antes del próximo uso.

Tenga cuidado para evitar el contacto de la solución con la piel. En caso de contacto, lávese con abundante agua y jabón.

No use la solución reconstituida después de la fecha de validez, que es de 49 días desde el día de su preparación.

Si toma más Valixa del que debe

Si usted ha tomado o cree que ha tomado una cantidad desmedida de Valixa comprimidos recubiertos o solución oral, contacte inmediatamente a su médico. Tomar más dosis que la recomendada puede causar serios efectos adversos, que afectan particularmente a la sangre o a los riñones. Usted puede necesitar tratamiento hospitalario.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13336789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18139067
APODERADA

9532



En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente con su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología, Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777, indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

Si olvidó tomar Valixa

Si olvidó tomar su dosis de Valixa comprimidos o solución oral, tome la dosis olvidada tan pronto como lo recuerde y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Valixa

No debe interrumpir el tratamiento, a menos que su médico se lo indique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS.

Al igual que todos los medicamentos, Valixa puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Reacciones alérgicas

En hasta 1 de cada 100 personas, puede ocurrir una reacción alérgica repentina y grave a valganciclovir (choque anafiláctico). **DEJE** de tomar Valixa y concurra al Servicio de Urgencias del Hospital más cercano cuando experimente cualquiera de los siguientes efectos:

- Erupción cutánea elevada con picazón (roncha o habón).
- Hinchazón repentina de garganta, cara, labios y boca que puede ocasionar dificultad al tragar o al respirar.
- Inflamación repentina de manos, pies o tobillos.

Los efectos adversos notificados con valganciclovir o ganciclovir son los siguientes:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Reducción en el número de células blancas en sangre (neutropenia), lo cual probablemente provoque infecciones; disminución del pigmento de la sangre que lleva el oxígeno (anemia), lo cual puede producir cansancio y dificultad al respirar cuando se realiza algún ejercicio.

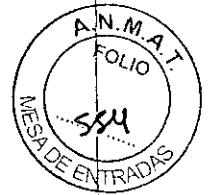
Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

8

9532



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Sentirse sin aliento y dificultad para respirar (disnea).

Trastornos gastrointestinales
Diarrea.

Efectos adversos frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Reducción en el número de leucocitos (células sanguíneas que luchan contra la infección) en sangre (leucopenia); disminución del número de plaquetas en sangre (trombocitopenia), lo cual puede causar cardenales y sangrado; y un descenso del número de varios tipos de células sanguíneas al mismo tiempo (pancitopenia).

Trastornos del sistema nervioso
Dolor de cabeza, dificultad para dormir (insomnio), trastornos del gusto (disgeusia), disminución de la sensibilidad al tocar (hipoestesia), hormigueo o sarpullido en la piel (parestesia), pérdida de sensibilidad en manos o pies (neuropatía periférica), mareos y convulsiones.

Trastornos oculares
Dolor ocular, inflamación dentro del ojo (edema), separación de la capa interna del ojo (desprendimiento de la retina) y moscas volantes.

Trastornos del oído y del laberinto
Dolor de oídos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Tos.

Trastornos gastrointestinales
Náuseas y vómitos, dolor de estómago, estreñimiento, gases, indigestión (dispepsia) y dificultad al tragar (disfagia).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Inflamación de la piel (dermatitis), picazón (prurito) y sudoración nocturna.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Dolor de espalda, dolor en los músculos (mialgia), dolor de las articulaciones (artralgia), rigidez de los músculos y calambres musculares.

Infecciones e infestaciones
Infección fúngica en la boca (candidiasis oral), infecciones causadas por bacterias o virus en la sangre, inflamación de las células de la piel (celulitis), inflamación o infección de los riñones o de la vejiga.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.836.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE 9
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA

532



Trastornos hepatobiliares

Aumento de algunas enzimas del hígado, las cuales sólo se pueden ver en los análisis de sangre.

Trastornos renales y urinarios

Cambios en el funcionamiento normal de los riñones.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Inapetencia (anorexia) y pérdida de peso.

Trastornos generales

Cansancio, fiebre, dolor de pecho, pérdida de energía (astenia), malestar general.

Trastornos psiquiátricos

Depresión, ansiedad, confusión y pensamientos perturbados.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

Trastornos cardíacos

Cambios en el ritmo cardíaco (arritmias).

Trastornos vasculares

Presión sanguínea baja (hipotensión), lo que puede causar que sienta un ligero desmayo o debilidad.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Descenso en la producción de células sanguíneas en la médula ósea (mielosupresión).

Trastornos del sistema nervioso

Agitación o temblores.

Trastornos oculares

Enrojecimiento e inflamación de los ojos (conjuntivitis) y visión anormal.

Trastornos del oído y del laberinto

Sordera.

Trastornos gastrointestinales

Inflamación del estómago, úlceras en la boca e inflamación del páncreas (pancreatitis) que origina un dolor fuerte en el estómago y la espalda.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Pérdida de pelo (alopecia), picazón o hinchazón (urticaria) y piel seca.

Trastornos renales y urinarios

Sangre en la orina (hematuria) y disfunción renal.

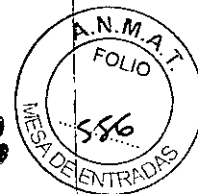
LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 19.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

10

9532



Trastornos hepatobiliares

Aumento de la enzima hepática llamada alanina aminotransferasa (la cual sólo se detectará en los análisis de sangre).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Infertilidad masculina.

Trastornos psiquiátricos

Cambios inesperados en el humor y en el comportamiento, pérdida de contacto con la realidad como escuchar voces o ver cosas que no están ahí, agitación.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Fallo en la producción de todo tipo de células sanguíneas (glóbulos rojos y blancos, plaquetas) en la médula ósea.

Únicamente en pacientes con SIDA tratados con Valixa para la infección por CMV se ha producido separación de la capa interna del ojo (desprendimiento de retina).

Efectos adversos adicionales en niños y adolescentes

Los efectos adversos notificados en niños y adolescentes son similares a los informados para los adultos.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Valixa al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

5. CONSERVACIÓN DE VALIXA

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en la etiqueta, después de "VEN". Corresponde al último día del mes que se indica.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.306.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA 11
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

9532



- Conservar los comprimidos recubiertos de Valixa en el envase bien cerrado a temperatura entre 15°C y 30°C.

Conservar el polvo seco (polvo para solución oral) de Valixa a temperatura inferior a 30°C. La solución reconstituida debe conservarse en heladera entre 2°C a 8°C, por un período que no supere los 49 días. No congelar.

- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Valixa

450 mg comprimidos recubiertos:

- El principio activo es valganciclovir. Cada comprimido recubierto contiene 450 mg de valganciclovir (en forma de clorhidrato).
- Los otros ingredientes son: povidona K30, crospovidona, celulosa microcristalina, ácido esteárico en polvo y Opadry Pink YS-1-14551a*.

* Contiene: hidroxipropilmetil celulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol 400, óxido de hierro rojo y polisorbato 80.

50 mg polvo para solución oral:

- El principio activo es valganciclovir. Cada mililitro de solución reconstituida contiene 50 mg de valganciclovir (en forma de clorhidrato).
- Los otros ingredientes son: manitol, ácido fumárico, povidona K30, benzoato de sodio, sacarina sódica y sabor tutti-frutti.

Aspecto de Valixa y contenido del envase

450 mg comprimidos recubiertos:

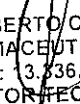
Comprimidos recubiertos ovalados de color rosado.

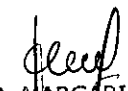
Se suministra en envase con 60 comprimidos recubiertos.

50 mg polvo para solución oral:

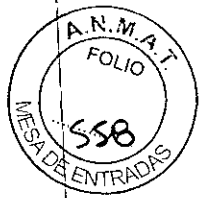
El polvo es un granulado de color blanco a ligeramente amarillo. Luego de la reconstitución, la solución es transparente y de incolora a marrón.

 Revisión Junio 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.736.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.739.067 12
APODERADA

9532



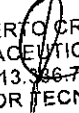
Se suministra en envase con 1 frasco con 12 g de polvo para solución oral, un adaptador del frasco y 2 dosificadores graduados hasta 500 mg con graduaciones de 25 mg.


Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Fecha de la última revisión: Junio 2015.

NI+NPos+RI+AEMPS+ANMAT C004/13 y rcp+CDS: 6.0C+7.0C.


Revisión Junio 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.366.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APROBADA

13