



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº 1288

BUENOS AIRES, 16 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-020589-10-2 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 para la Especialidad Medicinal denominada VALIXA / VALGANCICLOVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450mg - POLVO PARA SOLUCION ORAL 50mg/ml, aprobada por Certificado Nº 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 Nº: 5904/96.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº

1288

Que a fojas 301 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada VALIXA / VALGANCICLOVIR, aprobada por Certificado Nº 50.430 y Disposición Nº 4032/02, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I., cuyos textos constan de fojas 3 a 36, 37 a 70 y 71 a 104.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4032/02 los prospectos autorizados por las fojas 3 a 36, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº **1 2 8 8**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 50.430 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

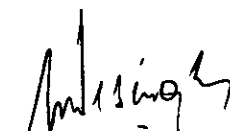
ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-020589-10-2

DISPOSICION Nº

js

1 2 8 8


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **1288** a 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 450mg - POLVO PARA SOLUCION ORAL 50mg/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.	Anexo de Disposición N° 4892/09.-	Prospectos de fs. 3 a 36, 37 a 70 y 71 a 104, corresponde desglosar de fs. 3 a 36.-

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

5.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los trabajadores"

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

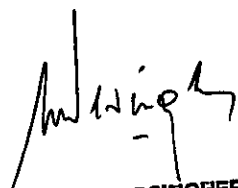
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I., Titular del Certificado de Autorización Nº 50.430 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de **16 FEB 2011** de 2011

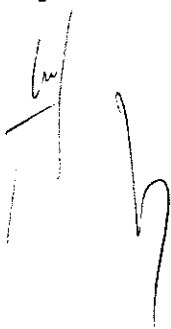
Expediente Nº 1-0047-0000-020589-10-2

DISPOSICIÓN Nº

js

1 2 8 8


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



1288



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Valixa®
Valganciclovir
Roche

Expendio bajo receta archivada
Industria Canadiense

Antivírico

Comprimidos recubiertos
Polvo para solución oral

Composición

Principio activo: valganciclovir (en forma de clorhidrato de valganciclovir).

Comprimidos recubiertos: 450 mg.

Polvo para solución oral: 50 mg/ml.

Cada mililitro de solución reconstituida contiene 50 mg de valganciclovir (en forma de clorhidrato).

Excipientes:

Comprimidos recubiertos:

Núcleo: povidona K30: 23,9 mg, crospovidona 23,9 mg, celulosa microcristalina 47,8 mg y ácido esteárico en polvo 6 mg.

Recubrimiento: Opadry Pink YS-1-14551a: 18 mg (*).

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

Polvo para solución oral:

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

Antivírico.


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


Dr. C. DANIEL CIRIACO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

1288



Indicaciones

Valixa está indicado para el tratamiento de inducción en la retinitis activa causada por citomegalovirus (CMV) en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) cuando estos pacientes se encuentren en condiciones de riesgo de ver afectada su visión.

En los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), se puede utilizar Valixa para la terapia de mantenimiento, una vez completado el tratamiento de inducción, o bien en los casos de retinitis por CMV inactiva. La necesidad de iniciar o de continuar la terapia de mantenimiento será reevaluada periódicamente en función del estado inmune general, el recuento de células CD4 y la respuesta a cualquier cambio en el tratamiento anti-VIH del paciente.

Valixa está indicado en la prevención de la enfermedad por citomegalovirus (CMV) en pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos que se encuentran en condiciones de riesgo de contraer dicha enfermedad. En los pacientes receptores de trasplante hepático, se observó una mayor incidencia de la enfermedad por CMV en el grupo tratado con valganciclovir (900 mg, una vez por día) en comparación con el grupo que recibió ganciclovir (1 g por vía oral, tres veces por día). En los estudios clínicos realizados con Valixa, no se han investigado a los pacientes receptores de trasplantes de pulmón.

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: J05 AB14.

Clasificación farmacoterapéutica: Agente antiviral de uso sistémico.

Mecanismo de acción / Farmacodinamia

El valganciclovir es un L-valil éster (droga precursora) del ganciclovir que se convierte rápidamente en ganciclovir por efecto de las esterasas hepáticas e intestinales luego de su administración oral. El ganciclovir es un análogo sintético de la 2'-desoxiguanosina, que actúa inhibiendo *in vivo* e *in vitro* la replicación de los virus del herpes. Los virus sensibles en el ser humano incluyen el citomegalovirus humano (HCMV), 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 y HHV-8), el virus Epstein-Barr (EBV), el virus de varicella-zoster (VZV) y el virus de la hepatitis B.

En las células infectadas por CMV, el ganciclovir es inicialmente fosforilado en monofosfato de ganciclovir por efecto de la proteinquinasa vírica, UL97. Posteriormente, se produce la fosforilación por acción de las quinasas celulares que lo transforman en trifosfato de ganciclovir, que luego se metaboliza lentamente a nivel intracelular. Este efecto se ha podido observar en las células infectadas por el CMV (vida media 18 horas) y por el virus del herpes simple (vida media entre 6 y 24 horas) después de la remoción del ganciclovir extracelular. Dado que la fosforilación depende en gran medida de la quinasa viral, la fosforilación del ganciclovir se produce preferentemente en las células infectadas por los virus.


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


Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

1288



La actividad virostática del ganciclovir se debe a la inhibición de la síntesis del ADN viral mediante dos mecanismos:

(a) la inhibición competitiva de la incorporación de trifosfato de desoxiguanosina al ADN, por efecto de la polimerasa del ADN viral y

(b) la incorporación del trifosfato de ganciclovir en el ADN viral, que lleva a la interrupción de la cadena del ADN viral o limita considerablemente la posterior elongación de esta cadena del ADN viral.

Actividad antiviral

La actividad antiviral CI_{50} característica del ganciclovir contra el CMV *in vitro* se encuentra en el rango de 0,08 μM (0,02 $\mu g/ml$) a 14 μM (3,5 $\mu g/ml$).

El efecto antiviral clínico de Valixa ha quedado demostrado en el tratamiento de pacientes con SIDA afectados por retinitis por CMV recientemente diagnosticada (estudio clínico WV15376). La eliminación del CMV en orina disminuyó del 46% (32/69) de los pacientes a la incorporación en el estudio a 7% (4/55) pacientes al cabo de cuatro semanas de tratamiento con Valixa.

Estudios clínicos/Eficacia

Tratamiento de la retinitis por CMV

Se han llevado a cabo estudios con Valixa en pacientes con retinitis por CMV y SIDA. La eficacia de Valixa en el tratamiento de inducción en la retinitis por CMV ha sido comparable con la del ganciclovir intravenoso.

En un estudio controlado, abierto y aleatorio, 160 pacientes con SIDA y retinitis por CMV recientemente diagnosticada fueron seleccionados al azar y asignados para recibir uno de los siguientes tratamientos: Valixa comprimidos (900 mg, dos veces por día, durante 21 días; luego 900 mg, una vez por día, durante 7 días) o ganciclovir solución intravenosa (5 mg/kg dos veces por día, durante 21 días; luego 5 mg/kg una vez por día, durante 7 días).

La mediana de la edad de los pacientes fue de 39 años, la mediana en el nivel basal del ARN del VIH-1 fue de 4,9 $\log_{10}$ y la mediana del recuento de células CD4 fue de 23 células/ mm^3 . La determinación de la progresión de la retinitis por CMV mediante la revisión enmascarada de las fotografías de la retina tomadas en el nivel basal y en la semana 4 demostró el resultado primario del tratamiento de inducción durante semanas. En la Tabla 1 se indican los resultados al cabo de la semana 4.


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


Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

Tabla 1. Revisión enmascarada de las fotografías de retina en la semana 4, en el estudio WV15376.

	Cymevene® i.v.	Valixa
Determinación de la progresión de la retinitis por CMV a la semana 4	n = 80	n = 80
Progresaron	7	7
No progresaron	63	64
Muertes	2	1
Discontinuaron por eventos adversos	1	2
No retornaron	1	1
El CMV no confirmado en el nivel basal o las fotos del nivel basal no se podían interpretar	6	5

Tratamiento de mantenimiento en la retinitis por CMV

No se dispone de información clínica comparativa respecto de la eficacia de Valixa en el tratamiento de mantenimiento para la retinitis citomegalovírica, porque, después de la semana 4, todos los pacientes del estudio WV15376 recibieron Valixa sobre la base de un diseño abierto. Sin embargo, el ABC de ganciclovir resulta similar con la administración de 900 mg de valganciclovir, una vez por día, al valor observado con la administración de 5 mg/kg de ganciclovir (Cymevene®) intravenoso una vez por día. Si bien la $C_{\text{máx}}$ de ganciclovir es inferior después de la administración de valganciclovir en comparación con la administración de ganciclovir intravenoso, ésta resulta superior a la $C_{\text{máx}}$ observada después de la administración de ganciclovir por vía oral. Por lo tanto, el empleo de valganciclovir como tratamiento de mantenimiento se encuentra respaldado por un perfil de concentración-tiempo similar al de dos productos aprobados para el tratamiento de mantenimiento de la retinitis por CMV.

El promedio de tiempo transcurrido desde la randomización hasta la progresión de la retinitis por CMV fue de 226 días en el grupo que recibió el tratamiento de inducción y mantenimiento con Valixa y de 219 días en el grupo que recibió el tratamiento de inducción con ganciclovir intravenoso y el tratamiento de mantenimiento con Valixa.

Si bien no se cuenta con datos comparativos directos, con la administración de Valixa se logra una exposición sistémica al ganciclovir similar a la alcanzada con la administración de las dosis recomendadas de ganciclovir intravenoso que han demostrado eficacia en el tratamiento de la retinitis por CMV. El ABC de ganciclovir guarda una relación directa con el tiempo de progresión de la retinitis por CMV.

Prevención de la infección por CMV en los pacientes con transplantes de órganos sólidos

Se llevó a cabo un estudio doble-ciego, de doble simulación, comparado contra un agente activo, en pacientes sometidos a transplantes de corazón, hígado y riñón con alto riesgo de contraer una infección por CMV (donante seropositivo/receptor seronegativo [(D+/R-)]). En este estudio, no se incluyeron a los receptores de transplantes de pulmón. Los pacientes fueron seleccionados al azar para recibir ya sea Valixa (900 mg, una vez por día) o bien ganciclovir oral (1.000 mg, tres veces por día). El tratamiento se inició dentro de los 10 días posteriores al transplante y se mantenía hasta el día 100 posterior al transplante. La proporción de pacientes que desarrollaron una enfermedad por CMV (síndrome de CMV y/o enfermedad invasiva de la piel) durante los primeros seis meses postransplante fue del 12,1% en el grupo tratado con Valixa (n = 239), en

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

Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

comparación con el 15,2% en el grupo que recibió ganciclovir oral (n = 125) según la determinación de un comité de evaluación. La gran mayoría de los casos ocurrieron luego de la suspensión del tratamiento preventivo (es decir, luego del día 100). Los casos de infección por CMV en el grupo que recibió Valganciclovir ocurrieron en promedio más tardíamente comparado con el grupo que recibió ganciclovir oral.

En función del tipo de órgano transplantado, se observaron los siguientes resultados con la administración de valganciclovir y ganciclovir oral:

Tabla 2.

Incidencia de CMV por tipo de órgano transplantado (ITT, EC)			
	Ganciclovir oral (n = 125) %	Valganciclovir (n = 239) %	Total (n = 364) %
Todos los órganos (n = 364)	15,2 (19)	12,1 (29)	13,2 (48)
Corazón (n = 56)	9,5 (2)	5,7 (2)	7,1 (4)
Hígado (n = 177)	11,9 (7)	18,6 (22)	16,4 (29)
Riñón (n = 120)	23,1 (9)	6,2 (5)	11,7 (14)
Riñón-páncreas (n = 11)	16,7 (1)	0	9,1 (1)

La incidencia del rechazo agudo durante los primeros 6 meses fue del 29,7% en los pacientes asignados aleatoriamente para recibir valganciclovir en comparación con 36,0% en el brazo tratado con ganciclovir oral. La incidencia de la pérdida del injerto fue equivalente en ambos grupos de tratamiento (0,8%).

En los receptores de trasplante renal de alto riesgo, donante seropositivo/receptor seronegativo [(D+/R-)], el resultado observado con la prolongación del tratamiento preventivo para el CMV con Valixa hasta el día 200 postrasplante fue superior al resultado del tratamiento durante 100 días en términos de prevención de la enfermedad por CMV durante los primeros 12 meses postrasplante.

Se llevó a cabo un estudio a doble ciego con control de placebo realizado en 326 receptores de trasplantes de riñón con alto riesgo de contraer una enfermedad por CMV (donante seropositivo/receptor seronegativo [(D+/R-)] a los efectos de investigar la eficacia y la seguridad de la prolongación del tratamiento preventivo para el CMV con Valixa desde el día 100 hasta el día 200 postrasplante. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) y tratados con Valixa comprimidos recubiertos (900 mg, una vez por día), iniciándose la administración dentro de los primeros 10 días post-trasplante y continuando la misma hasta el día 200 o bien hasta el día 100 postrasplante y, en este último caso, seguida de la ingesta de un placebo durante el período adicional de 100 días.

ANDREA R. MARGÁRIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 FARMACEUTICA

Dr. C. DANIEL CIRIANO
 DIRECTOR MEDICO
 O.N.I. 11.960.966
 APODERADO

En la Tabla 3 se indica la proporción de pacientes que desarrollaron la enfermedad por CMV durante los primeros 12 meses postransplante.

Tabla 3. Proporción de receptores de transplante renal con enfermedad por CMV¹, población con intención de tratar (ITT) al cabo de 12 meses.

	Valganciclovir 900 g x día 100 días	Valganciclovir 900 mg x día 200 días	Valor de p (Cochran- Mantel- Haenszel)
Pacientes con presunción o confirmación de enfermedad por CMV ²	71/163 (43,6%)	36/155 (23,2%)	0,0001
Pacientes con confirmación de enfermedad por CMV	60/163 (36,8%)	25/155 (16,1%)	<0,0001

¹ La enfermedad por CMV se define como síndrome de CMV o CMV con invasión de tejidos.

² Confirmación de CMV es un caso clínicamente verificado de enfermedad por CMV. Existe presunción de enfermedad por CMV cuando no se dispone para el paciente en cuestión de los resultados correspondientes a 52 semanas, o cuando no se ha logrado confirmar la enfermedad por CMV hasta ese momento.

La sobrevida a 12 meses del transplante fue del 98,1% (160/163) cuando se administró el tratamiento durante 100 días y de 98,2% (152/155) cuando se administró durante 200 días. La incidencia del rechazo agudo demostrado por biopsia a los 12 meses postransplante fue del 17,2% (28/163) cuando se administró el tratamiento durante 100 días y del 11,0% (17/155) cuando se administró durante 200 días.

Resistencia viral

Los virus resistentes al ganciclovir pueden surgir luego de la administración crónica de valganciclovir por selección de mutaciones ya sea del gen de la quinasa viral (UL97) responsable de la monofosforilación del ganciclovir o bien el gen de la polimerasa viral (UL54). Los virus que contienen mutaciones del gen UL97 son resistentes al ganciclovir solamente, en tanto los virus con mutaciones en el gen UL54 exhiben una resistencia cruzada a otros agentes antivirales que atacan a la polimerasa viral, y viceversa.

Tratamiento de la retinitis por CMV

Los resultados obtenidos a partir del análisis genotípico del CMV en leucocitos polimorfonucleares (LPMN) provenientes de 148 pacientes incorporados en un estudio clínico sobre la retinitis por CMV indicaron que 2,2%, 6,5%, 12,8% y 15,3% contienen mutaciones del gen UL97 al cabo de 3, 6, 12 y 18 meses de tratamiento con valganciclovir, respectivamente. Si bien no se identificó la resistencia fenotípica, en realidad se contó con un escaso número de cultivos de CMV para el análisis.

Prevención de la enfermedad por CMV en los pacientes transplantados

Se investigó la resistencia mediante el análisis genotípico del CMV sobre muestras de LPMN obtenidas (a) en el día 100 (finalización del estudio de profilaxis con el fármaco), y (b) en los casos de presunción de enfermedad por CMV hasta 6 meses después del transplante. De los 245 pacientes randomizados a recibir valganciclovir, se contó con 198 muestras obtenidas del grupo 100 días para profilaxis para el análisis. No se observaron mutaciones resistentes al ganciclovir. En cambio, en 103 muestras provenientes de pacientes que habían recibido ganciclovir oral, se detectaron 2 mutaciones (1.9 %)

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

Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

Sobre los 245 pacientes randomizados a recibir valganciclovir, se observaron muestras provenientes de 50 pacientes con presunción de enfermedad por CMV y no se detectaron mutaciones resistentes. De los 127 pacientes randomizados a recibir ganciclovir oral, se observaron muestras de 29 pacientes con presunción de enfermedad por CMV, detectándose 2 casos de mutaciones resistentes (6,9%).

Uso en Pediatría

Aún no se ha confirmado la seguridad y la eficacia de Valixa en paciente pediátricos mediante estudios clínicos adecuados y bien controlados.

Se realizaron cuatro estudios clínicos abiertos y multicéntricos de Fase I/II con el objeto de investigar las propiedades farmacocinéticas y la seguridad de valganciclovir polvo para solución oral en pacientes pediátricos. En estos estudios clínicos, se incorporaron 109 pacientes pediátricos receptores de trasplantes de órganos sólidos que requirieron una profilaxis para prevenir la enfermedad por citomegalovirus [CMV] (receptores de corazón: 12; riñón: 59; riñón + hígado: 1; hígado: 37). Los pacientes, cuyas edades oscilaban entre los 8 días y los 16 años de edad, recibieron dosis únicas múltiples de valganciclovir. Los pacientes incluidos en los estudios sobre la administración de dosis múltiples podían recibir el tratamiento durante períodos de hasta 100 días.

En un estudio clínico, se incluyeron 20 pacientes con trasplante hepático, con una mediana de edad de 2 años (rango de 6 meses a 16 años) tratados con una dosis única de valganciclovir administrada en 2 días consecutivos. En un segundo estudio, se incorporaron 26 pacientes receptores de trasplantes de riñón, cuya mediana de edad fue de 12 años (de 1 a 16 años de edad) tratados con dosis múltiples de valganciclovir administradas en 2 días consecutivos. En ambos estudios clínicos, los eventos adversos informados con mayor frecuencia se referían a trastornos gastrointestinales, particularmente vómitos (en los pacientes receptores de hígado y riñón), diarrea (en pacientes receptores de riñón) y náuseas (en pacientes receptores de riñón).

En el tercer estudio clínico realizado en trasplantes de órganos sólidos, se incluyeron 63 pacientes receptores de riñón, hígado o corazón, con una mediana de edad de 9 años (de 4 meses a 16 años), quienes recibieron dosis múltiples de valganciclovir durante períodos de hasta 100 días. En este estudio, los eventos adversos observados con mayor frecuencia fueron: diarrea, pirexia, hipertensión, infección de las vías aéreas superiores, vómitos, anemia, neutropenia, constipación, náuseas, y rechazo del trasplante.

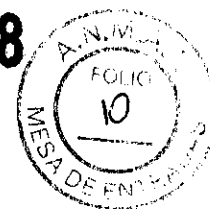
En el estudio clínico realizado en pacientes neonatos, 24 de ellos con una mediana de edad de 16,5 días (de 8 a 34 días de vida) recibieron la terapia antiviral durante 6 semanas. En este estudio, los eventos adversos informados con mayor frecuencia fueron neutropenia y anemia.



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



Dr. C. DANIEL CIRIACO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO



Farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas del valganciclovir han sido evaluadas en pacientes VIH- y CMV- seropositivos, en pacientes con retinitis por CMV y SIDA y en receptores de transplantes de órganos sólidos.

Los parámetros que controlan la exposición al ganciclovir derivado del vanganciclovir son la biodisponibilidad y la función renal. La biodisponibilidad del ganciclovir derivado del vanganciclovir ha sido similar en todas las poblaciones de pacientes investigadas. La exposición sistémica al ganciclovir en los pacientes con transplantes de corazón, riñón e hígado fue similar luego de la administración de valganciclovir por vía oral ajustado por la función renal.

Absorción

Valganciclovir es una droga precursora del ganciclovir que es bien absorbida a partir del tracto gastrointestinal luego de la administración oral y metabolizada rápidamente en la pared intestinal y el hígado a ganciclovir. La biodisponibilidad absoluta del ganciclovir, derivado del valganciclovir es del 60% aproximadamente. La exposición sistémica al valganciclovir es transitoria y baja; los valores correspondientes al ABC_{24} y a la C_{max} son de aproximadamente del 1% y 3% de los niveles correspondientes al ganciclovir, respectivamente.

La exposición sistémica al ganciclovir luego de la administración por vía oral de 900 mg de valganciclovir es de $24,9 \pm 4,5$ $\mu\text{g.h/ml}$ en comparación con $25,6 \pm 5,1$ $\mu\text{g.h/ml}$ luego de administrar 5 mg/kg de ganciclovir. Los valores correspondientes a las concentraciones máximas son $5,15 \pm 1,2$ $\mu\text{g/ml}$ y $9,31 \pm 2,1$ $\mu\text{g/ml}$, respectivamente.

La proporcionalidad de las dosis con respecto al ABC del ganciclovir luego de la administración de valganciclovir a pacientes VIH+, CMV+ en el rango de dosis de 450 a 2625 mg fue demostrada solamente luego de la ingesta de alimentos.

Cuando el valganciclovir fue administrado en dosis de 875 mg (la dosis recomendada es de 900 mg) con un desayuno abundante, los valores aumentaron tanto para el ABC_{24} del ganciclovir (en aproximadamente 30%) como para la C_{max} correspondiente (en alrededor del 14%) en comparación con la administración en ayunas. Por consiguiente, se recomienda la ingesta de Valixa simultáneamente con las comidas (véase Posología y formas de administración).

Los resultados farmacocinéticos provenientes de un estudio realizado en sujetos VIH+, CMV+ incluyendo a varios pacientes con enfermedad grave, fueron similares a los registrados en la población menos afectada.


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


Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

Valganciclovir en pacientes VIH+, CMV+

A continuación se ilustran los valores correspondientes a la exposición sistémica de pacientes VIH+, CMV+ luego de la administración de dos dosis diarias de ganciclovir y Valixa durante una semana:

Tabla 4.

Parámetro	Ganciclovir (5 mg/kg) i.v. n = 18	Valixa (900 mg de valganciclovir oral) n = 25	
		Ganciclovir	Valganciclovir
ABC _(0-12 h) (µg.h/ml)	28,6 ± 9,0	32,8 ± 10,1	0,37 ± 0,22
C _{máx} (µg/ml)	10,4 ± 4,9	6,76 ± 2,1	0,18 ± 0,06

La eficacia del ganciclovir para disminuir la progresión de la retinitis por CMV se encuentra en relación directa con la exposición sistémica (ABC) a la droga.

Valganciclovir en receptores de transplantes de órganos sólidos

La exposición sistémica al ganciclovir en estado estable en receptores de transplantes de órganos sólidos luego de la administración diaria por vía oral de ganciclovir y valganciclovir es la siguiente:

Tabla 5.

Parámetro	Ganciclovir (1000 mg, 3 x día) n = 82	Valixa (900 mg de valganciclovir, 1 x día) n = 161
		Ganciclovir
ABC _(0-24 h) (µg.h/ml)	28,0 ± 10,9	46,3 ± 15,2
C _{máx} (µg/ml)	1,4 ± 0,5	5,3 ± 1,5

La exposición sistémica al ganciclovir en los receptores de transplantes de corazón, riñón e hígado fue similar luego de la administración diaria de valganciclovir por vía oral ajustado según la función renal.

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

Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

Distribución

Debido a la rápida conversión de valganciclovir en ganciclovir, la unión a las proteínas de Valixa no fue determinada. La unión a las proteínas plasmáticas del ganciclovir fue del 1-2% con concentraciones de 0,5 y 51 µg/ml. Cuando el ganciclovir se administró por vía intravenosa, el volumen de distribución del ganciclovir en estado estable fue de $0,680 \pm 0,161$ l/kg ($n = 114$).

Metabolismo

El valganciclovir es rápidamente hidrolizado a ganciclovir y no se han detectado otros metabolitos. Ningún metabolito del ganciclovir administrado por vía oral y radiomarcado (1000 mg, en una dosis única) produjo más de 1-2% de la radiactividad recuperada en las heces o la orina.

Eliminación

Luego de la administración de Valixa, la principal vía de eliminación del valganciclovir es la excreción renal como ganciclovir mediante filtración glomerular y secreción tubular activa. Generalmente, la depuración renal (2,23 ml/min/kg) representa aproximadamente el 75% de la depuración sistémica del ganciclovir (3,00 ml/min/kg).

Farmacocinética en poblaciones de pacientes especiales

Insuficiencia renal: La insuficiencia renal se acompaña de una menor depuración del ganciclovir derivado del valganciclovir con el consiguiente incremento en la vida media.

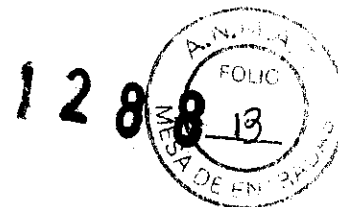
Tabla 6.

<u>Clearance de creatinina (ml/min)</u>	<u>Número de sujetos</u>	<u>ABC_(0-∞) (µg.h/ml)</u>	<u>C_{máx} (µg/ml)</u>	<u>t_{1/2} (h)</u>
<u>> 70</u>	<u>8</u>	<u>27,8 ± 7,0</u>	<u>5,56 ± 1,61</u>	<u>3,46 ± 0,66</u>
<u>51-70</u>	<u>6</u>	<u>50,5 ± 23,2</u>	<u>6,88 ± 2,54</u>	<u>4,85 ± 1,36</u>
<u>21-50</u>	<u>6</u>	<u>99,7 ± 54,8</u>	<u>7,08 ± 1,6,21</u>	<u>10,2 ± 4,4</u>
<u>11-20</u>	<u>6</u>	<u>252 ± 63</u>	<u>8,54 ± 1,20</u>	<u>21,8 ± 5,2</u>

Por ende, es necesario efectuar un ajuste de las dosis en pacientes con disfunción renal (véanse Posología y formas de administración; y Precauciones y advertencias).

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

Dr. C. DANIEL CIRIANO
 DIRECTOR MEDICO
 D.N.I. 11.960.966
 APODERADO



Pacientes sometidos a hemodiálisis: No se pueden efectuar recomendaciones posológicas para los pacientes sometidos a hemodiálisis ($\text{CICt} < 10 \text{ ml/min}$), dado que la dosis individual de Valixa requerida para estos pacientes es inferior a la concentración de 450 mg/comprimido. Por consiguiente, no se debe utilizar Valixa en estos pacientes (véanse Posología y formas de administración; y Precauciones y advertencias).

Receptores de trasplante hepático: Se investigaron las características farmacocinéticas del valganciclovir en receptores estables de trasplantes de hígado en un estudio abierto de cross over de cuatro partes ($n = 28$). La biodisponibilidad absoluta del ganciclovir proveniente del valganciclovir luego de una única dosis de 900 mg de valganciclovir administrada con una comida fue de aproximadamente 60%, lo cual coincide con las estimaciones obtenidas en otras poblaciones de pacientes. El ABC_{0-24} del ganciclovir fue comparable con el ABC observada con la administración de 5 mg/kg de ganciclovir por vía intravenosa en receptores de trasplantes de hígado.

Pacientes Pediátricos: Las propiedades farmacocinéticas de ganciclovir se evaluaron luego de la administración de valganciclovir en tres estudios clínicos, en los que se habían incorporado en total 109 pacientes pediátricos receptores de trasplantes de órganos sólidos, cuyas edades oscilaban entre los 4 meses y los 16 años (106 de los 109 pacientes eran aptos para la evaluación de las características farmacocinéticas). En estos estudios clínicos, los pacientes recibieron dosis diarias de ganciclovir por vía intravenosa para producir una exposición equivalente a la dosis intravenosa recomendada para adultos de 5 mg/kg (siendo el peso corporal de referencia de 70 kg) y/o dosis de valganciclovir por vía oral para producir una exposición equivalente a la lograda con la administración de una dosis de 900 mg en adultos.

Las características farmacocinéticas observadas fueron similares en todos los grupos etarios y para los receptores de todos los tipos de órganos transplantados observados. El perfil de la población farmacocinética sugirió una biodisponibilidad de alrededor del 60%. La depuración de la droga fue influenciada positivamente tanto por la superficie corporal como por la función renal. La media de la depuración total fue de 5.3 l/h (87.3 ml/min) en el caso de un paciente con un clearance de creatinina de 70.4 ml/min. En la Tabla 7 se indican los valores medios correspondientes a la C_{max} y al área bajo de la curva de concentración en el tiempo [AUC] discriminados por edad y por tipo de órgano transplantado.


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


Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

Tabla 7. Mediana ($\pm$ DE) de los Parámetros Farmacocinéticos de Ganciclovir en Pacientes Pediátricos distribuidos por edad (Estudio WV16726)

	Parámetro FC	Grupo Etario (en años)		
		≤ 2 (n=2)	$> 2 - < 12$ (n=12)*	≥ 12 (n=19)
Riñón	AUC_{0-24h} (μg·h/mL)	65.2 (16.6)	55.0 (11.9)	50.0 (11.6)
(n=33)	C_{max} (μg/mL)	10.0 (0.04)	8.74 (2.49)	7.85 (2.10)
	t_{1/2} (h)	3.10 (0.59)	4.40 (1.41)	5.67 (1.06)
		≤ 2 (n=9)	$> 2 - < 12$ (n=6)	≥ 12 (n=2)
Hígado	AUC_{0-24h} (μg·h/mL)	69.4 (35.4)	58.4 (6.18)	35.6 (2.76)
(n=17)	C_{max} (μg/mL)	11.7 (3.59)	9.35 (2.33)	5.55 (1.34)
	t_{1/2} (h)	2.72 (1.32)	3.61 (0.80)	4.50 (0.25)
		≤ 2 (n=6)	$> 2 - < 12$ (n=2)	≥ 12 (n=4)
Corazón	AUC_{0-24h} (μg·h/mL)	56.3 (23.2)	60.0 (19.3)	61.2 (26.0)
(n=12)	C_{max} (μg/mL)	8.22 (2.44)	12.5 (1.02)	9.50 (3.34)
	t_{1/2} (h)	3.60 (1.73)	2.62 (0.65)	5.05 (0.70)

* Hubo un sujeto que recibió un transplante de riñón e hígado. No se ha incluido en esta Tabla el perfil farmacocinético correspondiente a este sujeto, dado que es imposible determinar si los efectos observados son una consecuencia del transplante de riñón / hígado o de ninguno de los dos.

Asimismo, se evaluaron también las propiedades farmacocinéticas de ganciclovir en 24 neonatos con enfermedad por citomegalovirus sintomática congénita, cuyas edades oscilaron entre los 8 y 34 días de vida. Todos los pacientes recibieron 6 mg/kg de ganciclovir por vía intravenosa, 2 veces al día. Luego, los pacientes fueron tratados con valganciclovir por vía oral, administrándose dosis de valganciclovir polvo para la solución oral que oscilaban entre 14 mg/kg y 20 mg/kg, dos veces al día.

La administración de dos dosis diarias de 16 mg/kg de valganciclovir polvo para la solución oral permitió alcanzar una exposición de ganciclovir comparable a la lograda con la administración de 6 mg/kg de ganciclovir por vía intravenosa, dos veces al día, en pacientes neonatos, y también permitió lograr una exposición al ganciclovir similar a la observada en los adultos con la administración de la dosis efectiva de 5 mg/kg por vía intravenosa.

El perfil farmacocinético sugiere que los valores típicos correspondientes a la depuración (en l/h), al volumen de distribución (en l), y a la biodisponibilidad del ganciclovir en neonatos fueron los siguientes: 0,146 x Peso^{1.68}, 1,15 x Peso, y 54%, respectivamente.

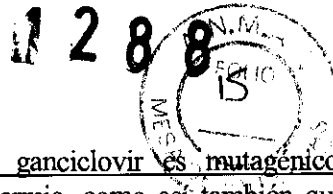
Información preclínica

El valganciclovir es una droga precursora del ganciclovir, por ende, al administrar valganciclovir, cabe esperar los mismos efectos que se observan con ganciclovir. La toxicidad del valganciclovir observada en los estudios clínicos preliminares coincide con la del ganciclovir y fue observada con las concentraciones de ganciclovir equivalentes o inferiores a la dosis de inducción que se administra en seres humanos.

Estos hallazgos incluyeron toxicidad gonadal (pérdida de células testiculares) y toxicidad renal (uremia, degeneración celular) que fueron irreversibles, y mielotoxicidad (anemia, neutropenia, linfocitopenia) y toxicidad gastrointestinal (necrosis de las células de la mucosa), que fueron reversibles.

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

Dr. C. DANIEL CIRIAC
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO



Otros estudios clínicos preliminares han demostrado que el ganciclovir es mutagénico, carcinogénico, teratogénico, embriotóxico y que provoca azoospermia, como así también que impacta sobre la fertilidad femenina.

Carcinogenicidad

Existen estudios que demuestran la carcinogenicidad de ganciclovir en ratones. Al igual que el ganciclovir, valganciclovir es un fármaco potencialmente cancerígeno.

Mutagenicidad

Valganciclovir y ganciclovir fueron mutagénicos en células de linfoma de ratones y clastogénicos en células de mamíferos.

Deterioro de la Fertilidad

El ganciclovir afecta la fertilidad y provoca teratogenicidad en los modelos animales investigados.

No se han repetido los estudios sobre toxicidad reproductiva con valganciclovir debido a que el fármaco se convierte rápida y extensamente en ganciclovir. Cabe indicar la misma advertencia respecto de la toxicidad reproductiva que se aplica a ambas drogas por igual (véase Precauciones y advertencias).

En base a los ensayos realizados en modelos animales en los cuales se indujo azoospermia con exposiciones sistémicas al ganciclovir en niveles inferiores a los valores terapéuticos, se considera probable que tanto el ganciclovir (como el valganciclovir) podrían provocar una inhibición de la espermatogénesis en el ser humano.

Teratogenicidad

Ganciclovir provoca teratogenicidad en los animales.

No se han repetido los estudios sobre toxicidad reproductiva con valganciclovir debido a que el fármaco se convierte rápida y extensamente en ganciclovir. Cabe indicar la misma advertencia respecto de la toxicidad reproductiva que se aplica a ambas drogas por igual (véase Precauciones y advertencias).

Los datos obtenidos utilizando un modelo placentario humano *ex vivo* han demostrado que el ganciclovir atraviesa la barrera placentaria y que el mecanismo de transferencia más probable es la difusión simple.

Datos adicionales

No se dispone de información adicional.

Posología y formas de administración

Precaución – Es fundamental respetar estrictamente la posología recomendada por el médico, con el objeto de evitar una sobredosis. Para evitar los eventos adversos asociados con sobredosis, se deberá ajustar la dosis en respuesta a cualquier disminución de la función renal (por ejemplo, en caso de otras infecciones graves).


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


Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

La biodisponibilidad del ganciclovir derivado de los comprimidos de Valixa es considerablemente superior que la biodisponibilidad observada con la administración de cápsulas de ganciclovir; por lo tanto, no es posible sustituir los comprimidos de Valixa por cápsulas de ganciclovir en una proporción de uno a uno.

Posología normal

Valixa se administra por vía oral y se deberá tomar junto con las comidas (véase Características farmacológicas – Propiedades; Farmacocinética, Absorción y Farmacocinética en poblaciones especiales de pacientes).

Luego de la administración oral, el valganciclovir se metaboliza rápida y extensamente, transformándose en el componente activo ganciclovir. Dado que la biodisponibilidad del ganciclovir derivado de Valixa es hasta 10 veces superior a la obtenida con ganciclovir cápsulas, se deberán seguir estrictamente las recomendaciones de la posología y forma de administración de Valixa comprimidos según se describen más adelante (véanse Precauciones y advertencias; y Sobredosificación)

Tratamiento de inducción en la retinitis por CMV

Para los pacientes con retinitis por CMV activa, la dosis recomendada es de 900 mg (dos comprimidos de 450 mg) dos veces por día, durante 21 días. La prolongación del tratamiento puede incrementar el riesgo de toxicidad medular (véase Precauciones y advertencias).

Tratamiento de mantenimiento en la retinitis por CMV

Luego del tratamiento de inducción o en los pacientes con retinitis por CMV inactiva, la dosis recomendada es de 900 mg una vez por día. Los pacientes cuya retinitis se agrava pueden repetir el tratamiento de inducción (véase Tratamiento de inducción en la retinitis por CMV).

Profilaxis de la infección por CMV en los pacientes con trasplantes

En los pacientes que han recibido un trasplante de riñón, se recomienda la administración de una dosis de 900 mg (dos comprimidos de 450 mg) una vez por día, comenzando el tratamiento dentro de los 10 días posteriores al trasplante y continuando durante un período de hasta ~~400~~ 200 días postrasplante.

Para aquellos pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos con excepción de un trasplante de riñón, la dosis recomendada es de 900 mg de valganciclovir (dos comprimidos de 450 mg), una vez al día, comenzando el tratamiento dentro de los 10 días posteriores al trasplante y continuando por un período de hasta 100 días postrasplante. Los comprimidos siempre deben tomarse durante una comida.


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


 Dr. C. DANIEL CIRIANO
 DIRECTOR MEDICO
 D.N.I. 11.960.966
 APODERADO

Posología para las poblaciones especiales

Pacientes con Insuficiencia renal

Se deberá controlar cuidadosamente la creatinina sérica o la depuración renal de la creatinina. En los pacientes con insuficiencia renal, es necesario ajustar la dosis de Valixa en base a la depuración de la creatinina, tal como se indica en la Tabla 7 (véase Precauciones y advertencias: Características farmacológicas – Propiedades; Farmacocinética).

Es posible calcular la depuración de la creatinina estimada a partir de los niveles de creatinina sérica, aplicando la fórmula siguiente:

$$\text{Hombres: } \frac{(140 - \text{la edad [en años]}) \times (\text{peso corporal [en kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{creatinina sérica [micromoles/l]})}$$

Mujeres: 0,85 x el valor correspondiente al hombre

Tabla 7.

CrCl (ml/min.)	Dosis de inducción de Valixa comprimidos	Dosis de mantenimiento / Dosis profiláctica de Valixa comprimidos
≥60	900 mg (2 comprimidos) dos veces por día	900 mg (2 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

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

Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO



Pacientes sometidos a hemodiálisis

No es posible establecer recomendaciones posológicas para los pacientes sometidos a hemodiálisis (CrCl <10 ml/min). Por lo tanto, no se debe utilizar Valixa en estos pacientes (véanse Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades, Farmacocinética).

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

Se ha observado neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, leucopenia, depresión de la médula ósea y anemia aplásica de intensidad grave en pacientes tratados con Valixa (y ganciclovir). No se deberá iniciar el tratamiento si el recuento absoluto de neutrófilos [RAN] es inferior a 500 células/ μ l o si el recuento plaquetario es inferior a 25.000/ μ l o el nivel de hemoglobina es menor a 8 g/l (véanse Precauciones y advertencias, Hematológicas, Controles y estudios de laboratorio; y Reacciones adversas).

Pacientes pediátricos

Se desconoce la seguridad y la eficacia en niños. No se recomienda el empleo de Valixa en los niños, dado que no se han investigado las características farmacocinéticas de Valixa en esta población de pacientes (véase Precauciones y advertencias).

Pacientes de edad avanzada

No se ha investigado la seguridad y la eficacia en esta población de pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha investigado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Omisión de la dosis

Si el paciente olvida tomar una dosis, ésta se deberá tomar tan pronto como lo recuerde. Luego, deberá continuar con el régimen habitual de dosificación. No se deberán tomar dos dosis de Valixa al mismo tiempo.

Período y forma de administración

Valixa se administra por vía oral y se debe tomar con las comidas (véase Características Farmacológicas – Propiedades; Farmacocinética / Absorción).

No se deben triturar o romper los comprimidos. Dado que Valixa se considera potencialmente teratogénico y carcinogénico para el ser humano, se deberá proceder con precaución al manipular los comprimidos rotos (véase Precauciones y advertencias). Se recomienda evitar el contacto directo de los comprimidos rotos o triturados con la piel y las membranas mucosas. Si se produjera este contacto, proceda a lavarse cuidadosamente con agua y jabón y enjuagar los ojos con agua corriente.

La duración de la administración depende de la indicación médica (véase Posología y formas de administración).

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

Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

Reconstitución de la solución oral

El polvo de Valixa para la solución oral requiere ser reconstituido antes de la administración por vía oral. Junto con el polvo para la solución oral, se incluye una jeringa (medidor) para la administración de la dosis, graduada cada 25 mg hasta alcanzar los 500 mg. Se recomienda utilizar esta jeringa para medir y administrar la dosis.

Dado que Valixa se considera potencialmente teratogénico y carcinogénico para el ser humano, se deberá proceder con precaución al manipular el polvo y la dosis reconstituida. Se recomienda evitar el contacto directo del polvo y la solución con la piel y las membranas mucosas. Si se produjera este contacto, proceda a lavarse cuidadosamente con agua y jabón. Si el polvo o la solución entra en contacto con los ojos, enjuague los ojos cuidadosamente con agua estéril o agua corriente, si no se dispone de agua estéril (*véase Instrucciones especiales para la manipulación del producto*).

Se recomienda que Valixa polvo para la solución oral sea reconstituido por un farmacéutico antes de administrar el producto al paciente.

Preparación de la solución:

1. Mida 91 ml de agua potable en la jeringa graduada.
2. Retire la tapa que no puede ser abierta por los niños y agregue el agua al frasco. Agite el frasco cerrado, hasta que el polvo se haya disuelto.
3. Retire la tapa que no puede ser abierta por los niños y presione el adaptador del frasco hacia el cuello del frasco.
4. Cierre el frasco con la tapa que no puede ser abierta por los niños ajustándola bien. Este procedimiento permitirá asegurar la correcta posición del adaptador del frasco, así como también de la tapa que no puede ser abierta por los niños.
5. Escriba la fecha de vencimiento de la solución reconstituida en la etiqueta del frasco. El periodo de vida útil de la solución reconstituida es de 49 días, siempre que se conserve a una temperatura entre 2 a 8° C (*véase Conservación y Estabilidad del producto*).

Contraindicaciones

Valixa está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al valganciclovir, al ganciclovir o a cualquiera de los componentes del producto (excipientes).

Debido a la estructura química similar de Valixa, aciclovir y valaciclovir, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad cruzada entre estas drogas.

Valixa está contraindicado durante el embarazo, durante la lactancia y en los hombres que desean procrear (*véase Precauciones y advertencias; Embarazo y lactancia*).

Andrea R. Margaride
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACÉUTICA

Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

Precauciones y advertencias

En estudios realizados en animales, se observó que ganciclovir es mutagénico, carcinogénico, teratogénico y, que además, causó azoospermia. Por lo tanto, deberá considerarse que Valixa es un agente potencialmente teratogénico y carcinogénico en seres humanos que puede eventualmente causar defectos congénitos y cáncer (véase Información preclínica). Asimismo, también existe la posibilidad de que Valixa produzca una inhibición transitoria o permanente de la espermatogénesis (véanse Embarazo y lactancia; Reacciones adversas, e Información preclínica).

Se recomienda que las mujeres en edad fértil utilicen medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. Asimismo, se deberá recomendar a los hombres que adopten medidas anticonceptivas de barrera durante el tratamiento con Valixa y durante un período adicional mínimo de 90 días luego de su finalización (véase Información preclínica).

Se han observado casos graves de leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, depresión de la médula ósea y anemia aplásica en pacientes tratados con Valixa (y ganciclovir). No se deberá iniciar el tratamiento en aquellos casos en que el recuento absoluto de neutrófilos [RAN] sea inferior a 500 células/ μ l o el recuento de plaquetas sea menor a 25.000/ μ l o cuando el nivel de hemoglobina no alcance 8 g/dl (véanse Posología y formas de administración; y Reacciones adversas).

No se recomienda el empleo de Valixa en los niños (véase Posología y formas de administración).

La biodisponibilidad del ganciclovir derivado de los comprimidos de Valixa es 10 veces superior a la biodisponibilidad observada con las cápsulas de ganciclovir (Cymevene®). Por lo tanto, no es posible sustituir las cápsulas de ganciclovir por comprimidos de Valixa en una proporción de uno a uno. Se deberá advertir a aquellos pacientes que hubiesen cambiado de tratamiento con cápsulas de ganciclovir a Valixa acerca del riesgo de sobredosis si toman una cantidad superior al número recomendado de comprimidos de Valixa (véanse Posología y formas de administración; y Sobredosificación).

Se recomienda la realización periódica de hemogramas completos y recuentos de plaquetas durante el tratamiento. En los pacientes con leucopenia, neutropenia, anemia y/o trombocitopenia de grado severo, se recomienda considerar el tratamiento con factores de crecimiento hematopoyético y/o la eventual suspensión de la administración (véanse Posología y formas de administración; y Reacciones adversas).

En los pacientes con insuficiencia renal, se deben realizar ajustes posológicos en base al clearance de creatinina (véanse Posología y formas de administración; Características farmacológicas – Propiedades, Farmacocinética, Poblaciones especiales de pacientes).

No es posible impartir recomendaciones para los pacientes sometidos a hemodiálisis (ClCr <10 ml/min). Por consiguiente, no se debe utilizar Valixa en esta población de pacientes (véanse Posología y formas de administración; Características farmacológicas – Propiedades, Farmacocinética, Poblaciones especiales de pacientes).

Se han observado convulsiones en pacientes que recibieron imipenem-cilastatina conjuntamente con ganciclovir. Por consiguiente, no se deberá administrar en forma concurrente Valixa con imipenem-cilastatina, salvo que el beneficio esperado supere los riesgos potenciales que implica dicha administración (véase Interacciones).

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

DR. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

Tanto Valixa como la zidovudina pueden potencialmente provocar neutropenia y anemia. Es posible que algunos pacientes no puedan tolerar el tratamiento concomitante con estos dos fármacos administrados en las dosis completas (véase Interacciones).

Es posible que se incrementen las concentraciones plasmáticas de la didanosina durante el tratamiento concomitante con Valixa. Por lo tanto, en estos casos se deberá controlar cuidadosamente a los pacientes para detectar una eventual toxicidad de la didanosina (véase Interacciones).

La coadministración de Valixa con fármacos que poseen un potencial conocido de provocar depresión medular o que se asocian a la insuficiencia renal pueden incrementar los efectos tóxicos (véase Interacciones).

No se han incluido a los pacientes receptores de trasplantes de pulmón en el estudio clínico controlado sobre valganciclovir en la profilaxis de la enfermedad por CMV luego de trasplantes de órganos sólidos (véanse Características farmacológicas – Propiedades, Eficacia clínica). Por consiguiente, la experiencia en este grupo de pacientes es limitada.

Se han informado casos de convulsiones, sedación, mareo, ataxia y/o confusión con el uso de Valixa y/o ganciclovir. Estas reacciones pueden afectar las tareas que requieran un estado de alerta, incluyendo la capacidad del paciente para conducir y para operar maquinarias (véase Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias).

Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de Valixa en mujeres embarazadas. Su metabolito activo, ganciclovir, atraviesa fácilmente la placenta humana. En base al mecanismo de acción farmacológica y la toxicidad reproductiva observada en los estudios realizados con ganciclovir en modelos animales (véase Información preclínica), existe un riesgo teórico de teratogenicidad en los seres humanos.

Es necesario recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento. Asimismo, se deberá recomendar a los pacientes hombres que utilicen condones durante todo el tratamiento con Valixa y durante un período adicional mínimo de 90 días luego de su finalización, salvo en aquellos casos en que no exista absolutamente ningún riesgo de embarazo para su pareja (véase Información preclínica).

No se debe utilizar Valixa durante el embarazo, salvo en aquellos casos en que los beneficios terapéuticos esperados para la madre superen el riesgo teratogénico potencial para el niño.

Lactancia

Se ignora si el ganciclovir se excreta en la leche materna; sin embargo, no es posible descartarlo y, por ende, no puede descartarse que produzca reacciones adversas graves en el lactante. Por lo tanto, es necesario suspender la lactancia.


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


Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

Efecto sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias

No se han realizado estudios sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias. Se han informado convulsiones, sedación, mareo, ataxia y/o confusión con el uso de Valixa y/o ganciclovir. Este tipo de efectos alteran el desempeño de tareas que requieran un estado de alerta, incluyendo la capacidad del paciente de conducir vehículos y operar maquinarias.

Reacciones adversas

Experiencia con Valixa

Valganciclovir es una droga precursora del ganciclovir que es rápidamente convertida en ganciclovir luego de la administración por vía oral. Por consiguiente, al administrar Valixa cabe esperar que se produzcan los eventos adversos asociados al uso de ganciclovir. Todos los eventos adversos observados en los estudios clínicos realizados con Valixa habían sido detectados anteriormente con la administración de ganciclovir.

Tratamiento de la retinitis por CMV en los pacientes con SIDA

Los perfiles de seguridad de valganciclovir y de ganciclovir intravenoso fueron comparables durante los 28 días de la fase del estudio aleatorio (21 días con la dosis de inducción y 7 días con la dosis de mantenimiento) llevado a cabo en 79 pacientes por grupo. Los eventos adversos informados con mayor frecuencia fueron: diarrea, neutropenia y pirexia. Un número superior de pacientes informaron diarrea, candidiasis oral, cefalea y fatiga en el grupo tratado con valganciclovir oral y náuseas y reacciones indeseables en el sitio de la inyección en el grupo que recibió ganciclovir por vía intravenosa (véase Tabla 8).

Tabla 8. Porcentaje de pacientes con eventos adversos seleccionados durante la fase del estudio aleatorio (28 días iniciales de terapia).

Evento adverso	Grupo tratado con valganciclovir n = 79	Grupo tratado con ganciclovir i.v. n = 79
Diarrea	16%	10%
Candidiasis oral	11%	6%
Cefalea	9%	5%
Fatiga	8%	4%
Náuseas	8%	14%
Flebitis y tromboflebitis venosa	-	6%

Andrea R. Margaride
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.067
FARMACEUTICA

Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO
20



En la Tabla 9 se incluyen los eventos adversos independientemente de su gravedad o relación de causalidad con el tratamiento – observados con una frecuencia $\geq 5\%$ en los estudios clínicos realizados con el uso de valganciclovir en pacientes con retinitis por CMV o en los pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos.

La información de la Tabla 9 correspondiente a los pacientes con retinitis por CMV se basa en dos estudios clínicos ($n = 370$), en los que los pacientes con retinitis por CMV recibieron Valixa en dosis de 900 mg, dos veces por día, como terapia de inducción, durante hasta 3 semanas, o bien 900 mg, una vez por día, como terapia de mantenimiento. Alrededor del 65% de estos pacientes recibieron valganciclovir como terapia de mantenimiento durante períodos de más de nueve meses (la duración máxima fue de 30 meses).

Los eventos adversos considerados graves o que amenazaron la vida de los pacientes informados con mayor frecuencia ($>1\%$) durante la terapia de inducción y de mantenimiento con valganciclovir en pacientes con SIDA que padecían retinitis por CMV fueron: neutropenia (12,5%), anemia (7,5%), trombocitopenia (2%), pancitopenia (1,5%), leucopenia (1,5%) e insuficiencia hepática (1%).

Los eventos adversos notificados con mayor frecuencia (% de pacientes), independientemente de su gravedad o relación de causalidad con el tratamiento informados en estos dos estudios clínicos ($n = 370$) en pacientes que recibieron Valixa fueron: diarrea (38%), pirexia (26%), náuseas (25%), neutropenia (24%) y anemia (22%). Los eventos adversos graves más frecuentes ($\geq 5\%$) – independientemente de su gravedad o relación de causalidad con el tratamiento – fueron: diarrea (4,3%), fiebre (4,6%), neutropenia (11,6%), anemia (7,8%), trombocitopenia (2,2%), neumonía (2,7%), neumonía por *Pneumocystis carinii* (3,0%) y desprendimiento de la retina (3,2%). La incidencia global de eventos adversos que amenazaron la vida de los pacientes – independientemente de su gravedad o relación de causalidad con el tratamiento – fue baja: solamente anemia (2,1%) con una incidencia de $\geq 5\%$. Las reacciones adversas registradas con mayor frecuencia (% de pacientes), independientemente de la gravedad, que fueron considerados (remota, posible o probablemente) relacionados con el tratamiento con Valixa por los investigadores fueron: neutropenia (21%), anemia (14%), diarrea (13%) y náuseas (9%).


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


 Dr. C. DANIEL CIRIANO
 DIRECTOR MÉDICO
 D.N.I. 11.960.966
 APODERADO

Prevención de la enfermedad por CMV en pacientes con trasplantes de órganos sólidos.

En la Tabla 9 se pueden observar eventos adversos que, independientemente de su gravedad y de la relación de causalidad con el tratamiento, se registraron con una incidencia $\geq 5\%$ en un estudio clínico (28 días iniciales del tratamiento) en el que los pacientes con trasplantes de órganos sólidos recibieron ya sea valganciclovir (n = 244) o bien ganciclovir por vía oral (n = 126), iniciando la administración dentro de los primeros 10 días postransplante y continuando la misma hasta el día 100 postransplante. Los eventos adversos registrados con mayor frecuencia en este estudio clínico (% de pacientes), y en los pacientes tratados con Valixa fueron: diarrea (30%), temblores (28%), rechazo del implante (24%), náuseas (23%), cefalea (22%), edema de los miembros inferiores (21%), constipación (20%), dolor de espalda (20%), insomnio (20%), hipertensión (18%) y vómitos (16%). Estos eventos también se registraron en una frecuencia similar en los pacientes que recibieron ganciclovir oral. La mayoría de los eventos adversos fueron de intensidad leve o moderada.

Los eventos adversos no registrados en los estudios clínicos realizados en sujetos con retinitis por CMV (tratados durante más de 100 días) pero que se observaron en una frecuencia $\geq 2\%$ en el estudio clínico en transplantados de órganos sólidos fueron: hipertensión (18%), aumento de la creatinina sérica (10%), trastornos metabólicos (por ejemplo, hipercalemia [14%], y función hepática [9%]). Estos efectos se registraron en una frecuencia similar en los pacientes tratados con ganciclovir oral y se consideraron como una manifestación de la enfermedad subyacente.

Las reacciones adversas registradas con mayor frecuencia (% de pacientes, independientemente de su gravedad) en pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos tratados hasta el día 100 postransplante considerados por el investigador como (remota, posible o probablemente) relacionados con la administración de Valixa, fueron: leucopenia (9%), diarrea (7%), náuseas (6%) y neutropenia (5%).

Asimismo, el valganciclovir se asocia a un mayor riesgo de neutropenia y leucopenia que el ganciclovir oral.



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



Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

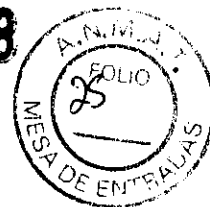


Tabla 9. Porcentaje de pacientes con retinitis por CMV y de receptores de trasplantes de órganos sólidos en los que ocurrieron eventos adversos en los estudios clínicos realizados con valganciclovir.

<u>Eventos adversos por sistema orgánico</u>	Pacientes con retinitis por CMV	Pacientes con trasplantes de órganos sólidos <u>Administración hasta día 100 p.t.</u>	
	Valganciclovir n = 370 (%)	Valganciclovir n = 244 (%)	Ganciclovir oral n = 126 (%)
Infecciones e infestaciones			
Candidiasis oral	20	3	3
Faringitis/nasofaringitis	12	4	8
Sinusitis	10	3	--
Infección de las vías respiratorias superiores	9	7	7
Gripe	9	--	--
Bronquitis	6	--	1
Neumonía	6	4	2
Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>	5	--	--
Infección de las vías urinarias		11	9
Trastornos del sistema hematológico y linfático			
Neutropenia	24	8	3
Anemia	22	12	15
Trombocitopenia	5	5	5
Leucopenia	4	14	7
	--	--	--
Trastornos del sistema inmune			
Rechazo al órgano transplantado	--	24	30
Trastornos en el metabolismo y la nutrición			
Pérdida de peso	9	3	3
<u>Aumento de la creatinina en sangre</u>	1	10	14
Disminución del apetito	8	4	5
Deshidratación	6	5	6
Caquexia	5	--	--
Anorexia	5	3	--
Hipercaliemia	<1	14	14
Hipocaliemia	2	8	8
Hipomagnesemia	<1	8	8
Hiperglucemia	1	6	7
Hipocalcemia	<1	4	6
Hipofosfatemia	<1	9	6

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

Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MÉDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO



Tabla 9. Porcentaje de pacientes con retinitis por CMV y de receptores de trasplantes de órganos sólidos en los que ocurrieron eventos adversos en los estudios clínicos realizados con valganciclovir (continuación).

<u>Eventos adversos por sistema orgánico</u>	Pacientes con retinitis por CMV	Pacientes con trasplantes de órganos sólidos <u>Administración hasta día 100 p.t.</u>	
	Valganciclovir n = 370 (%)	Valganciclovir n = 244 (%)	Ganciclovir oral n = 126 (%)
Trastornos psiquiátricos			
Depresión	9	7	6
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	18	22	27
<u>Alteraciones del sueño</u>	14	20	16
Mareos (excepto el vértigo)	9	10	6
Neuropatía periférica	7	1	1
Parestesia	6	5	5
Temblores	2	28	25
Trastornos de la visión			
Desprendimiento de la retina	13	--	--
Visión borrosa	6	1	4
Edema macular	4	--	--
Trastornos vasculares			
Hipertensión	3	18	15
Hipotensión	1	3	8
Trastornos respiratorios			
Tos	16	6	8
Disnea	9	11	10
Tos productiva	5	2	2
Rinorrea	2	4	6
Derrame pleural	<1	7	8


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


 Dr. C. DANIEL CIRIANO
 DIRECTOR MÉDICO
 D.N.I. 11.960.966
 APODERADO



Tabla 9. Porcentaje de pacientes con retinitis por CMV y de receptores de trasplantes de órganos sólidos en los que ocurrieron eventos adversos en los estudios clínicos realizados con valganciclovir (continuación).

<u>Eventos adversos por sistema orgánico</u>	Pacientes con retinitis por CMV	Pacientes con trasplantes de órganos sólidos <u>Administración hasta día 100 p.t.</u>	
	Valganciclovir n = 370 (%)	Valganciclovir n = 244 (%)	Ganciclovir oral n = 126 (%)
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	<u>38</u>	30	29
Náuseas	<u>25</u>	23	23
Vómitos	<u>20</u>	16	14
Dolor abdominal	<u>13</u>	14	14
Constipación	<u>6</u>	20	20
Dolor abdominal (región superior)	<u>6</u>	9	6
Dispepsia	<u>4</u>	12	10
Distensión abdominal	<u>2</u>	6	6
Ascitis	--	9	6
Trastornos hepatobiliares			
Anormalidades de la función hepática	<u>3</u>	9	11
Trastornos de la piel			
Dermatitis	<u>18</u>	4	5
Prurito	<u>6</u>	7	4
Sudoración nocturna	<u>7</u>	3	4
Acné	<1	4	6
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			
Dolor de espaldas	<u>8</u>	20	15
Artralgia	<u>6</u>	7	7
Dolor en los miembros	<u>3</u>	5	7
Calambres musculares	<u>2</u>	6	11
Trastornos urinarios y renales			
Disuria	<u>2</u>	7	6
Insuficiencia renal	<u>1</u>	7	12

Andrea R. Margaride
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACEUTICA

Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

Tabla 9. Porcentaje de pacientes con retinitis por CMV y de receptores de trasplantes de órganos sólidos en los que ocurrieron eventos adversos en los estudios clínicos realizados con valganciclovir (continuación).

Eventos adversos por sistema orgánico	Pacientes con retinitis por CMV	Pacientes con trasplantes de órganos sólidos <u>Administración hasta día 100 p.t.</u>	
	Valganciclovir n = 370 (%)	Valganciclovir n = 244 (%)	Ganciclovir oral n = 126 (%)
Trastornos generales			
Pirexia	26	13	14
Fatiga	20	13	15
Edema de los miembros inferiores	5	21	16
Debilidad	4	6	6
Dolor	3	5	7
Edema	1	11	9
Edema periférico	1	6	7
Procedimientos clínicos y quirúrgicos			
Dolor posquirúrgico	2	13	7
Infección posquirúrgica de la herida	1	11	6
Complicaciones posquirúrgicas	1	12	8
Lesiones, toxicidad y complicaciones en el procedimiento			
Mayor drenaje de la herida	—	5	9
Dehiscencia de la herida	<1	5	6

A continuación se detallan los eventos adversos graves no incluidos en las dos tablas anteriores y que fueron registrados en estos tres estudios clínicos (n = 614) con una frecuencia inferior al 5% y considerados por la compañía como relacionados con el empleo de Valixa.

-Sistema hemático y linfático

Pancitopenia, depresión de la médula ósea, anemia aplásica.

Sistema urogenital

Disminución del *clearance* de creatinina.

Complicaciones hemorrágicas

Hemorragias que potencialmente amenazan la vida del paciente asociadas con trombocitopenia.

Sistema nervioso central y periférico

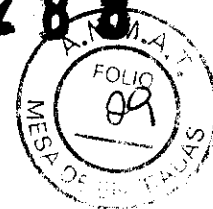
Convulsiones, trastornos psicóticos, alucinaciones, confusión, agitación.

Generales

Hipersensibilidad al valganciclovir.

ANDREA R. MARGARITE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACÉUTICA

Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO



Hallazgos hematológicos y clínicoquímicos anormales

En la Tabla 10 se indican las anormalidades en los resultados de laboratorio informadas con valganciclovir o ganciclovir oral en tres estudios clínicos (n = 614).

Tabla 10. Anormalidades en los parámetros de laboratorio.

Anormalidades en los estudios de laboratorio	Pacientes con retinitis por CMV	Receptores con trasplantes de órganos sólidos	
	Valganciclovir n = 370 (%)	Valganciclovir n = 244 (%)	Ganciclovir oral n = 126 (%)
Neutropenia: RAN/μl			
<500	16	5	3
500 - <750	17	3	2
750 - <1000	17	5	2
Anemia: Hemoglobina g/l			
<6,5	7	1	2
6,5 - <8,0	10	5	7
8,0 - <9,5	14	31	25
Trombocitopenia: Plaquetas/μl			
<25.000	3	0	2
25.000 - <50.000	5	1	3
50.000 - <100.000	21	18	21
Creatinina sérica: mg/dl			
>2,5	2	14	21
>1,5 - 2,5	11	45	47

La neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos [RAN] <500 células/ μ l) se presenta con mayor frecuencia en los pacientes con retinitis por CMV (16%) tratados con valganciclovir, que en los pacientes con trasplantes de órganos sólidos que reciben valganciclovir (5%) o ganciclovir por vía oral (3%) hasta el día 100 postransplante. Se observó un mayor incremento en la creatinina sérica en los pacientes con trasplantes de órganos sólidos, tanto con valganciclovir, como con ganciclovir por vía oral hasta el día 100 postransplante, cuando se los comparó con los pacientes con retinitis por CMV. La insuficiencia de la función renal es una característica común en los pacientes con trasplantes de órganos sólidos.

La prolongación de la profilaxis hasta el día 200 postransplante en receptores de trasplantes de riñón de alto riesgo [(D+/R-)] no implicó ningún cambio en el perfil de seguridad general de Valixa.

Andrea R. Margaride
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACEUTICA

Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO



Experiencia con ganciclovir

Valixa se convierte rápidamente en ganciclovir. A continuación se detallan los principales eventos adversos ~~elave~~ que se registraron con ganciclovir y no se mencionaron anteriormente.

Trastornos del sistema gastrointestinal

Distensión abdominal, colangitis, sequedad de la boca, dispepsia, disfagia, eructos, esofagitis, incontinencia fecal, flatulencia, gastritis, molestias gastrointestinales, hemorragias gastrointestinales, úlceras orales, pancreatitis, trastornos de la lengua.

Trastornos generales

Ascitis, astenia, infecciones bacterianas, micóticas y virales, hemorragias, malestar, dolor en el pecho, trastornos de las mucosas, dolor, rigidez, debilidad, sepsis.

Trastornos del sistema inmune

Celulitis, herpes simple.

Trastornos hepatobiliares

Aumento de los niveles de aspartato aminotransferasa, alanino-aminotransferasa, lactato deshidrogenasa, fosfatasa alcalina, hepatitis, ictericia.

Trastornos de la piel y anexos

Alopecia, sequedad de la piel, reacción de fotosensibilidad, erupción maculopapular (rash), aumento de la sudoración, urticaria.

Trastornos del sistema nervioso central y periférico

Ataxia, coma, síndrome hipercinético, hipertonía, contracciones mioclónicas, somnolencia.

Trastornos psiquiátricos

Sueños patológicos, trastornos del pensamiento, amnesia, ansiedad, trastorno emocional, euforia, disminución de la libido, manía, nerviosismo, confusión, trastornos psicóticos.

Trastornos del sistema musculoesquelético

Dolor óseo, mialgias, síndrome miasténico.

Trastornos de las vías urinarias

Aumento de urea en sangre, presencia de hematuria, insuficiencia renal, poliuria, disfunción renal.

Trastornos del sistema reproductivo

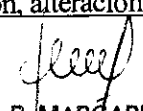
Dolor de las mamas, impotencia.

Trastornos nutricionales y del metabolismo

Aumento de los niveles de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre, hipoglucemia, aumento de los niveles de dehidrogenasa láctica en sangre, diabetes mellitus, hipoproteinemia.

Trastornos de la visión

Ambliopía, ceguera, conjuntivitis, sangrado ocular, glaucoma, retinitis, anormalidades de la visión, alteración del vítreo


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


Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO

Trastornos vestibulares y de la audición
Sordera, dolor de oído, tinnitus.

Sentidos especiales
Trastornos del gusto.

Sistema hemático y linfático
Eosinofilia, leucocitosis, linfadenopatía, anemia por deficiencia de hierro, esplenomegalia.

Trastornos del sistema cardiovascular
Arritmias (incluida la arritmia ventricular), tromboflebitis de las venas profundas, migraña, flebitis, taquicardia, vasodilatación.

Trastornos del sistema respiratorio
Bloqueo de los senos paranasales.

Pacientes pediátricos

Valixa ha sido estudiado en 109 pacientes pediátricos con transplantes de órganos sólidos que estaban en riesgo de desarrollar la enfermedad por CMV (con edades entre 4 meses y 16 años) y en 24 neonatos con síntomas de enfermedad por CMV congénita (edades entre 8 y 34 días), con una duración al rango de exposición del ganciclovir desde 2 hasta 100 días. El perfil de seguridad global fue similar en pacientes pediátricos comparado con los adultos. Sin embargo, la frecuencia de algunos eventos adversos, tales como, infecciones del tracto respiratorio superior, fiebre, y nasofaringitis, que pueden ser característicos en la población pediátrica, fueron reportados con una incidencia algo mayor en pacientes pediátricos que en adultos (véase Características farmacológicas – Propiedades; Estudios clínicos/Eficacia).

Reacciones adversas con posterioridad a la comercialización del producto

Experiencia con ganciclovir y/o valganciclovir

A continuación se detallan las reacciones adversas no mencionadas anteriormente y obtenidas durante la fase de poscomercialización del producto a través de los informes espontáneos de los pacientes que recibieron ganciclovir por vía oral e intravenosa. En ninguno de estos casos se puede excluir la relación causal con el fármaco. Dado que Valixa se convierte rápida y extensamente en ganciclovir, estos eventos adversos también podrían ocurrir con Valixa.

- Anafilaxia.
- Disminución de la fertilidad en los hombres.
- Se han informado casos aislados de disminución de los niveles de protrombina.

Los eventos adversos que se registraron durante el período de poscomercialización concuerdan con los observados en los estudios clínicos con Valixa y ganciclovir.

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

Dr. C. DANIEL CIRIANO
 DIRECTOR MEDICO
 D.N.I. 11.960.966
 APODERADO

Interacciones

Interacciones farmacocinéticas / farmacodinámicas

Interacciones medicamentosas con Valixa

En un modelo en ratas *in situ* de permeabilidad intestinal, no se observaron interacciones con valganciclovir y valaciclovir, didanosina, nelfinavir, ciclosporina, omeprazol o micofenolato mofetil.

Dado que Valixa, al metabolizarse, se convierte en ganciclovir, cabe esperar que se produzcan similares interacciones medicamentosas asociadas al ganciclovir.

Interacciones medicamentosas con ganciclovir

La unión del ganciclovir a las proteínas plasmáticas es tan sólo de alrededor del 1% al 2%, de modo que no es probable que se produzcan interacciones por desplazamiento del sitio de unión.

Imipenem-cilastatina: Se han registrado convulsiones en pacientes que reciben ganciclovir e imipenem-cilastatina en forma concomitante. Valixa no se deberá utilizar concomitantemente con imipenem-cilastatina, salvo en los casos en que los beneficios potenciales superen los posibles riesgos de su administración (*véase Precauciones y advertencias*).

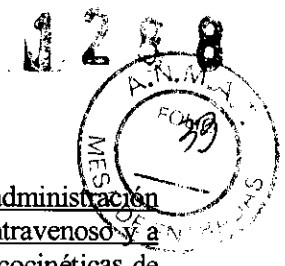
Probenecid: La coadministración de probenecid con ganciclovir oral provocó una disminución estadísticamente significativa en la depuración renal del ganciclovir (20%), llevando a una exposición aumentada que fue estadísticamente significativa (del 40%). Estos cambios fueron consistentes con un mecanismo de interacción que implicó la competencia por la excreción tubular renal. Por consiguiente, es necesario controlar estrictamente a los pacientes tratados con probenecid y Valixa para detectar una eventual toxicidad del ganciclovir.

Zidovudina: Al administrar zidovudina conjuntamente con ganciclovir oral se observó un aumento leve pero estadísticamente significativo (19%) del área bajo la curva concentración-tiempo (ABC) de la zidovudina. La coadministración con zidovudina también se asoció con una tendencia a concentraciones inferiores de ganciclovir (17%), sin llegar a alcanzar niveles estadísticamente significativos. Sin embargo, dado que tanto la zidovudina como el ganciclovir pueden provocar anemia y neutropenia, es posible que algunos pacientes no puedan tolerar la coadministración de ambos fármacos en dosis completas (*véase Precauciones y advertencias*).

Didanosina: Se ha observado un incremento consistente de las concentraciones plasmáticas de didanosina durante la coadministración con ganciclovir (tanto por vía intravenosa como por vía oral). Con la administración de dosis de ganciclovir oral de 3 a 6 g/día, se observó un aumento de 84 a 124% en el área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC) de la didanosina en tanto se registró un incremento en el área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC) de la didanosina de 38 a 67% cuando se administraron dosis de 5 y 10 mg/kg/día de ganciclovir por vía intravenosa. Este aumento no se puede explicar con un mecanismo de competencia por la excreción tubular renal, ya que se observó un aumento en el porcentaje de la dosis de didanosina eliminada. Este aumento se puede atribuir ya sea a una mayor biodisponibilidad, o bien una disminución del metabolismo. No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre las concentraciones de ganciclovir. Sin embargo, debido al aumento en las concentraciones plasmáticas de didanosina en presencia de ganciclovir, es necesario controlar a los pacientes estrictamente a los efectos de detectar toxicidad por didanosina (*véase Precauciones y advertencias*).

4/ 
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACEUTICA

Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO



Micofenolato mofetil: En base a los resultados obtenidos en un estudio con la administración única de las dosis recomendadas de micofenolato mofetil (MMF) y ganciclovir intravenoso y a los efectos conocidos de insuficiencia renal en función de las características farmacocinéticas de MMF y ganciclovir, cabe prever que la coadministración de ambos fármacos (que eventualmente compiten por la secreción tubular renal) puede provocar un aumento del glucurónido del ácido micofenólico (MPAG) y de la concentración de ganciclovir. No cabe esperar ningún cambio sustancial en las características farmacocinéticas del ácido micofenólico (MPA) y no es necesario realizar un ajuste de la dosis de MMF. Los pacientes con insuficiencia renal que reciben MMF conjuntamente con ganciclovir deberán seguir estrictamente las instrucciones posológicas para el ganciclovir y deberán ser cuidadosamente monitoreados. Dado que tanto el micofenolato mofetil como el ganciclovir poseen el potencial de provocar neutropenia y leucopenia, será necesario controlar a los pacientes para detectar una eventual toxicidad aditiva.

Zalcitabina: La zalcitabina aumentó el ABC_{0-8h} del ganciclovir oral en 13%. No se observaron cambios estadísticamente significativos en ninguno de los otros parámetros farmacocinéticos evaluados. Tampoco se hallaron cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de la zalcitabina en presencia del ganciclovir oral, si bien se observó un leve aumento en la constante del índice de eliminación.

Estavudina: No se observaron interacciones farmacocinéticas estadísticamente significativas cuando se administró estavudina en combinación con ganciclovir oral.

Trimetoprima: La trimetoprima llevó a una disminución estadísticamente significativa de 16,3% en la depuración renal del ganciclovir oral, que se asoció a una disminución estadísticamente significativa en el índice de eliminación y un aumento del 15% en la vida media. Sin embargo, no es probable que estos cambios alcancen significancia clínica, dado que el ABC_{0-8} y la C_{max} no se modificaron. El único cambio estadísticamente significativo en los parámetros farmacocinéticos de la trimetoprima durante su coadministración con ganciclovir fue un aumento del 12% en la C_{min} . Sin embargo, probablemente no revista significancia clínica y, por ende, no se recomienda realizar ningún ajuste de la dosis.

Ciclosporina: A partir de la comparación de las concentraciones mínimas de la ciclosporina, no se observaron evidencias de que la introducción de ganciclovir afecte la farmacocinética de la ciclosporina. No obstante, se observó que se producían incrementos en los niveles máximos de creatinina en sangre con posterioridad a la iniciación del tratamiento con ganciclovir.

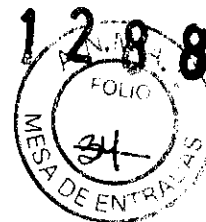
Otras potenciales interacciones medicamentosas: Es posible que aumente la toxicidad cuando se administra ganciclovir conjuntamente con otros fármacos con un potencial conocido de provocar depresión medular o que se asocien a la insuficiencia renal (tales como la dapsona, la pentamidina, la flucitosina, la vincristina, la vinblastina, la adriamicina, la anfotericina B, las combinación de trimetoprima/sulfametoxazol, los agentes análogos nucleósidos y la hidroxiurea).

Dado que ganciclovir se elimina por los riñones (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Farmacocinética*), también puede existir mayor toxicidad durante la coadministración de Valixa con fármacos que pudiesen reducir la depuración renal del ganciclovir, incrementando, por consiguiente, su concentración en el organismo. La depuración renal del ganciclovir puede ser inhibida mediante dos mecanismos: (a) la toxicidad renal causada por drogas como cidofovir y foscarnet, y (b) la inhibición competitiva de la secreción tubular activa en el riñón por acción – a título ilustrativo – de otros agentes análogos nucleósidos.

Por lo tanto, no se deben administrar estos fármacos conjuntamente con valganciclovir, salvo en aquellos casos en que los beneficios esperados superen los riesgos potenciales que implican (véase *Precauciones y advertencias*).

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

Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO



Sobredosificación

Experiencias de sobredosis con Valixa (clorhidrato de valganciclovir) comprimidos

Un paciente adulto desarrolló una depresión letal de la médula ósea (aplasia medular) después de varios días de administración de una dosis equivalente a por lo menos diez veces la dosis recomendada para el grado de insuficiencia renal estimada del paciente (disminución del *clearance* de creatinina).

Se estima que una sobredosis de Valixa podría resultar potencialmente en una mayor toxicidad renal (véanse *Precauciones y advertencias*; y *Posología y formas de administración*).

La hemodiálisis y la hidratación pueden ser útiles para disminuir las concentraciones plasmáticas en los pacientes que recibieron una sobredosis de valganciclovir (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Farmacocinética en poblaciones especiales de pacientes, Pacientes con hemodiálisis*).

Experiencias de sobredosis con ganciclovir intravenoso

Los informes de sobredosis con ganciclovir intravenoso se han obtenido en estudios clínicos y durante la experiencia de poscomercialización del producto. En algunos de estos casos, no se informaron reacciones adversas. La mayoría de los pacientes experimentaron una o más de las siguientes reacciones adversas:

Toxicidad hematológica: Pancitopenia, depresión de la médula ósea, aplasia medular, leucopenia, neutropenia, granulocitopenia.

Hepatotoxicidad: Hepatitis, trastornos de la función hepática.

Toxicidad renal: Exacerbación de la hematuria en un paciente con insuficiencia renal preexistente, insuficiencia renal aguda, aumento de los niveles de creatinina.

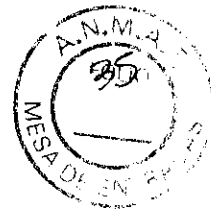
Toxicidad gastrointestinal: Dolor abdominal, diarrea, vómitos.

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.


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


Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO



Conservación y estabilidad del producto

Valixa comprimidos

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

Valixa polvo para solución oral

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

La solución reconstituida se deberá conservar en la heladera a una temperatura de 2°C a 8°C.

Después de la reconstitución con agua potable, la solución solamente se empleará durante un período de hasta 49 días. Para obtener información sobre la preparación del producto medicinal reconstituido (véase *Posología y formas de administración, Reconstitución de la solución oral*).

Instrucciones especiales para la manipulación del producto

Deberá tenerse especial cuidado al manipular Valixa (clorhidrato de valganciclovir) comprimidos o polvo para solución oral. Los comprimidos no se deben romper, ni triturar. Dado que Valixa es teratogénico y carcinogénico para los seres humanos, se deberá proceder con precaución cuando se manipulan los comprimidos que se han roto (véase *Precauciones y advertencias*).

Se debe evitar el contacto directo de los comprimidos rotos o triturados, **del polvo o de la solución reconstituida** con la piel y las membranas mucosas o la inhalación de los componentes del polvo. En caso de ocurrir este tipo de contacto, proceda a lavarse cuidadosamente con agua y jabón y enjuague los ojos con agua corriente solamente.

Este medicamento sólo podrá utilizarse hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

“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 de 450 mg

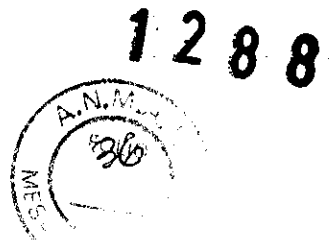
envase con 60

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

Handwritten signature
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACEUTICA

Handwritten signature
Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 50430.

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 última revisión: Agosto 2010
ND + CDS 4.0C.


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


Dr. C. DANIEL CIRIANO
DIRECTOR MEDICO
D.N.I. 11.960.966
APODERADO