



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:** DI-2019-5919-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 23 de Julio de 2019

**Referencia:** 1-0047-2001-000316-18-1

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000316-18-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF / 0 - 19/06/2019 17:00:03 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION02.PDF / 0 - 26/06/2019 17:49:14 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente

nro. EX-2019-08509431 .

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial VALGANCICLOVIR SANDOZ y nombre/s genérico/s VALGANCICLOVIR, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A.

ARTICULO 2º: Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION03.PDF / 0 - 27/03/2019 12:06:23, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION03.PDF / 0 - 27/03/2019 12:06:23, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 22/02/2019 13:11:05, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION05.PDF / 0 - 27/03/2019 12:06:23, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 22/02/2019 13:11:05, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 22/02/2019 13:11:05, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION07.PDF / 0 - 27/03/2019 12:06:23 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años , a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000316-18-1

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2019.07.23 08:59:55 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chialc  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.23 09:00:02 -03'00'

**PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE****Valganciclovir Sandoz**  
**Valganciclovir**  
**450 mg**  
Comprimidos recubiertos

Industria india

Venta bajo receta archivada

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, **consulte a su médico.**
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, **informe a su médico.**
- Este medicamento se le ha recetado a usted y **no debe dárselo a otras personas**, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es Valganciclovir Sandoz y para qué se utiliza
2. Antes de usar Valganciclovir Sandoz
3. Uso apropiado de Valganciclovir Sandoz
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Valganciclovir Sandoz
6. Información adicional

**1. QUÉ ES VALGANCICLOVIR SANDOZ Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Valganciclovir Sandoz pertenece al grupo de medicamentos, que actúan directamente para prevenir el crecimiento de los virus. En el organismo, el principio activo de los comprimidos, valganciclovir, se metaboliza a ganciclovir. El ganciclovir previene 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.

Valganciclovir Sandoz se usa:

- para el tratamiento de la retinitis (infección de la retina) producida por el citomegalovirus en pacientes adultos con SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida). La infección de CMV en la retina del ojo, puede causar problemas en la visión e incluso ceguera.
- para la prevención de la enfermedad por citomegalovirus (CMV) en adultos y niños que no han tenido este virus, pero que han recibido un trasplante de órgano sólido de un donante que estaba infectado por CMV.

## 2. ANTES DE USAR VALGANCICLOVIR SANDOZ

### No tome Valganciclovir Sandoz

- si es alérgico al valganciclovir, ganciclovir o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está dando el pecho a su bebe.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Valganciclovir Sandoz.

- si es alérgico al aciclovir, penciclovir, valaciclovir o famciclovir. Estos son otros medicamentos usados para infecciones virales.
- 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 análisis de sangre antes de empezar a tomar Valganciclovir Sandoz y le realizarán más análisis mientras esté en tratamiento.
- si está recibiendo radioterapia o hemodiálisis.
- si tiene problemas con los riñones. Su médico puede que le prescriba una dosis menor y puede necesitar análisis de sangre frecuentemente durante el tratamiento.
- si está tomando cápsulas de ganciclovir y su médico le indica que cambie su tratamiento a comprimidos de Valganciclovir Sandoz. Es importante que no tome más que el número de comprimidos prescrito por su médico o podría tener riesgo de una sobredosis.

### Uso de Valganciclovir Sandoz y otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente o podría tener que tomar otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Si usted toma otros medicamentos a la vez que toma Valganciclovir Sandoz, la combinación puede afectar a la cantidad de medicamento 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 Valganciclovir Sandoz puede provocar convulsiones (ataques).
- Zidovudina, didanosina, lamivudina, estavudina, tenofovir, abacavir, emtricitabina o medicamentos similares para el tratamiento del SIDA.
- Adefovir o cualquier otro medicamento para el tratamiento de la Hepatitis B.
- Probenecid (medicamento para el tratamiento de la gota). Tomar probenecid y Valganciclovir Sandoz a la vez puede incrementar la cantidad de ganciclovir en sangre.
- Micofenolato de mofetilo, ciclosporina o tacrolimus (se utiliza después de los trasplantes).
- Vincristina, vinblastina, doxorubicina, hidroxiurea o medicamentos similares para el tratamiento del cáncer.
- Trimetoprima, combinaciones de trimetoprima/sulfo y dapsona (antibióticos).
- Pentamidina (medicamento para el tratamiento de parásitos o infecciones del pulmón).
- Flucitosina o anfotericina B (agentes antifúngicos).

**Toma de Valganciclovir Sandoz con alimentos y bebidas**

Valganciclovir Sandoz se debería tomar con comida. Si por cualquier razón, usted no puede comer, deberá continuar tomando su dosis habitual de Valganciclovir Sandoz.

**Embarazo, lactancia y fertilidad**

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

No debe tomar Valganciclovir Sandoz durante el periodo de lactancia. Antes de iniciar el tratamiento debe dejar de dar el pecho a su bebé.

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos mientras toman Valganciclovir Sandoz y hasta por lo menos 30 días después de que el tratamiento haya finalizado

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

**Conducción y uso de máquinas**

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

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

**3. USO APROPIADO DE VALGANCICLOVIR SANDOZ**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Los comprimidos de Valganciclovir Sandoz 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 abundante agua si no tiene agua estéril disponible.

**Para evitar una sobredosis, debe ajustarse al número de comprimidos que le haya prescrito su médico.**

Los comprimidos de Valganciclovir Sandoz, siempre que sea posible se debe tomar con alimentos.

**Adultos****Prevención de la infección por CMV en pacientes trasplantados**

Usted debe comenzar tomando este medicamento dentro de los 10 días del trasplante. La dosis habitual es dos comprimidos UNA VEZ al día. 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 los comprimidos durante 200 días.

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

La dosis habitual de Valganciclovir Sandoz es dos comprimidos tomados DOS VECES al día durante 21 días (tres semanas). No continúe con esta dosis más de 21 días a menos que se lo indique su médico, ya que esta dosis puede aumentar el riesgo de los posibles efectos adversos.

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

La dosis habitual es dos comprimidos tomados UNA VEZ al día. Debe intentar tomar los comprimidos a la misma hora todos los días. Su médico le avisará cuánto tiempo debe continuar tomando Valganciclovir Sandoz. Si su retinitis empeora mientras está tomando esta dosis, su médico le indicará si debe repetir el tratamiento de inducción (como arriba) o puede decidir darle un medicamento diferente para tratar la infección por CMV.

**Pacientes de edad avanzada**

No se ha estudiado Valganciclovir Sandoz en pacientes de edad avanzada.

**Pacientes con problemas del riñón**

Si sus riñones no funcionan correctamente, su médico le indicará que tome menos comprimidos cada día o solo tomar los comprimidos ciertos días de la semana. Es **muy importante** que usted sólo tome el número de comprimidos prescrito por su médico.

**Pacientes con problemas de hígado**

No se ha estudiado Valganciclovir Sandoz 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 tras haber recibido el trasplante. La dosis que se tomará dependerá del tamaño del niño y debe tomarse UNA VEZ al 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 esa 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.

Para niños que no puedan tragar los comprimidos recubiertos de Valganciclovir Sandoz, se puede usar Valganciclovir Sandoz polvo para solución oral.

**Si toma más Valganciclovir Sandoz del que debe**

Contacte inmediatamente con su médico u hospital si usted ha tomado o cree que ha tomado más comprimidos de Valganciclovir Sandoz de los que debiera. Tomar más comprimidos puede

causar serios efectos adversos, particularmente afectando a la sangre o a los riñones. Usted necesita un tratamiento hospitalario.

En caso de sobredosis o ingestión accidental consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:** (011) 4962-6666/2247

**Hospital A. Posadas:** (011) 4654-6648/4658-7777

#### **Si olvidó tomar Valganciclovir Sandoz**

Si olvido tomar sus comprimidos, 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 Valganciclovir Sandoz**

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

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

##### **Reacciones alérgicas**

En hasta 1 de cada 1.000 personas, puede ocurrir una reacción alérgica repentina y grave a valganciclovir (choque anafiláctico). **DEJE** de tomar Valganciclovir Sandoz y vaya al servicio de urgencias del hospital más cercano cuando experimente cualquiera de los siguientes efectos:

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

##### **Efectos adversos graves**

Avisé a su médico inmediatamente si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves. Su médico podría pedirle que deje de tomar Valganciclovir Sandoz y usted podría necesitar tratamiento médico urgente:

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

- Disminución del número de células blancas en sangre, con signos de infección como dolor de garganta, úlceras en la boca o fiebre.
- Disminución del número de células rojas en sangre, con signos que incluyen sensación de falta de aliento o cansancio, palpitaciones o palidez.

##### **Efectos adversos frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)**



- Infección de la sangre (sepsis), con signos que incluyen fiebre, escalofríos, palpitaciones, confusión y dificultad para hablar.
- Disminución del número de plaquetas, con signos que incluyen sangrado o moretones más frecuentes de lo normal, sangre en orina o en heces o sangrado de las encías, pudiendo llegar a ser el sangrado intenso.
- Disminución intensa del número de células de la sangre.
- Pancreatitis con signos como fuerte dolor de estómago que se extiende hasta la espalda.
- Ataques.

**Efectos adversos poco frecuentes** (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Incapacidad de la médula ósea para producir células sanguíneas.
- Alucinaciones (ver u oír cosas que no son reales).
- Pensamiento o sentimientos perturbadores, pérdida de contacto con la realidad.
- Fallo de la función renal.

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

**Otros efectos adversos**

Avisé a su médico, farmacéutico o enfermera si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

**Efectos adversos muy frecuentes** (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Candidiasis y candidiasis oral.
- Infección del tracto respiratorio superior (ej. sinusitis, tonsilitis).
- Pérdida de apetito.
- Dolor de cabeza
- Tos.
- Sensación de falta de aliento.
- Diarrea.
- Sentimiento de enfermedad o enfermedad.
- Dolor abdominal.
- Eccema.
- Cansancio.
- Fiebre.

**Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Gripe.
- Infección urinaria, con signos que incluyen fiebre, micción más frecuente, dolor al orinar.
- Infección de la piel y de los tejidos subcutáneos.
- Reacciones alérgicas leves, con signos que incluyen enrojecimiento e hinchazón de la piel.
- Pérdida de peso.
- Sensación de depresión, ansiedad o confusión.
- Trastornos del sueño.
- Entumecimiento o debilidad en manos y pies, que pueden afectar a su equilibrio.
- Cambios en el sentido del tacto, hormigueo, cosquilleo, pinchazos o sensación de quemazón.

- Cambios en el gusto.
- Escalofríos.
- Inflamación del ojo (conjuntivitis), dolor ocular o problemas de visión.
- Dolor de oído.
- Baja presión sanguínea, que puede hacerle sentir mareado o tener visión borrosa.
- Problemas para tragar.
- Estreñimiento, gases, indigestión, dolor de estómago, distensión abdominal.
- Úlceras en la boca.
- Resultados anormales en los test de laboratorio de hígado y riñón.
- Sudores nocturnos.
- Picazón, erupción.
- Pérdida de pelo.
- Dolor de espalda, muscular o de las articulaciones, espasmos musculares.
- Sensación de mareo, debilidad o malestar general.

**Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)**

- Agitación.
- Temblores.
- Sordera.
- Latido cardíaco irregular.
- Urticaria y sequedad de piel.
- Sangre en orina.
- Infertilidad en hombres (ver sección sobre fertilidad).
- Dolor en el pecho.

Únicamente en pacientes con SIDA tratados con Valganciclovir Sandoz 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 efectos adversos notificados para los adultos.

**5. CONSERVACIÓN DE VALGANCICLOVIR SANDOZ**

Conservar a temperatura menor a 25°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

Mantener el frasco bien cerrado. Una vez abierto, el período de uso se limita a dos meses.

**6. INFORMACIÓN ADICIONAL****Fórmula**

Cada comprimido recubierto de Valganciclovir Sandoz contiene:

Valganciclovir (Como Valganciclovir clorhidrato 496,30 mg) ..... 450 mg  
Excipientes: Celulosa microcristalina 109,35 mg; Crospovidona 19,35 mg; Povidona K30 12 mg;  
Acido esteárico 8 mg; Opadry Rosa 15B24005 19,35 mg (hipromelosa 3 cP 6,136 mg;

hipromelosa 6 cP 6,136 mg; dióxido de titanio 5,016 mg; macrogol 400 1,548 mg; dióxido de hierro rojo E 172 0,321 mg; polisorbato 80 0,193 mg).

**Presentaciones**

Envases conteniendo 60, 100, 200 y 400 comprimidos recubiertos siendo el último de uso hospitalario exclusivo.

*"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: 0800-333-1234".*

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° \_\_\_\_\_

Elaborado en:

**Hetero Labs Limited**

Unit-V, APIIC Formulation SEZ, Pollepally village, Jadcherla Mandal  
Mahaboob Nagar (Dist) – 509301, Andhra Pradesh, India

Importado por:

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

Última revisión: Septiembre 2018 (CDS 05/2018). Aprobado por Disposición N° \_\_\_\_\_.



MAURICIO Paola Noemí  
CUIL 27249944160



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**Valganciclovir Sandoz****Valganciclovir****450 mg**

Comprimidos recubiertos

Industria india

Venta bajo receta archivada

**FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto de Valganciclovir Sandoz contiene:

Valganciclovir (Como Valganciclovir clorhidrato 496,30 mg) ..... 450 mg  
Excipientes: Celulosa microcristalina 109,35 mg; Crospovidona 19,35 mg; Povidona K30 12 mg;  
Acido esteárico 8 mg; Opadry Rosa 15B24005 19,35 mg (hipromelosa 3 cP 6,136 mg;  
hipromelosa 6 cP 6,136 mg; dióxido de titanio 5,016 mg; macrogol 400 1,548 mg; dióxido de  
hierro rojo E 172 0,321 mg; polisorbato 80 0,193 mg).

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antiviral para uso sistémico.

Código ATC: J05AB14.

**INDICACIONES**

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

Valganciclovir 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.

**CARACTERÍSTICAS/PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico nucleósidos y nucleótidos, excl. inhibidores de la transcriptasa reversa

**Propiedades farmacodinámicas***Mecanismo de acción*

Valganciclovir es un éster L-valílico (profármaco) del ganciclovir. Tras su administración oral, valganciclovir se metaboliza de manera rápida y extensa a ganciclovir por las esterasas intestinales y hepáticas. 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), el herpes virus humano 6, 7 y 8 (HHV-6, HHV-7, HHV8), el virus de Epstein-Barr (EBV), el virus de la varicela zoster (VZV) y el virus de la hepatitis B.

En las células infectadas por CMV, el ganciclovir se fosforila en principio a monofosfato de ganciclovir por la proteinquinasa vírica UL97. La fosforilación posterior tiene lugar por quinasas celulares que producen trifosfato de ganciclovir; el cual se metaboliza lentamente dentro de la célula. Se ha demostrado que el metabolismo trifosfato ocurre en células infectadas por HSV y por CMV humano, con semividas de 18 y 6-24 horas respectivamente, después de eliminar el

ganciclovir extracelular. Como la fosforilación depende, fundamentalmente, de la quinasa vírica, el ganciclovir se fosforila preferentemente dentro de las células infectadas por el virus.

La actividad virostática del ganciclovir se debe a la inhibición de la síntesis del DNA viral a través de: (a) inhibición competitiva de la incorporación del trifosfato de desoxiguanosina al DNA a través de la DNA- polimerasa vírica, y (b) incorporación del trifosfato de ganciclovir al DNA viral originando la terminación del DNA o limitando muchísimo la elongación posterior del DNA viral.

#### *Actividad antiviral*

La actividad in vitro antiviral, medida como CI50 del ganciclovir frente al CMV oscila en el intervalo de 0,08  $\mu$ M (0,02  $\mu$ g/ml) a 14  $\mu$ M (3,5  $\mu$ g/ml).

El efecto antiviral clínico de Valganciclovir Sandoz 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 Valganciclovir.

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

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

##### *Prevención de la enfermedad por CMV en el trasplante:*

Se ha realizado un estudio clínico doble ciego, con doble enmascaramiento con comparador activo en pacientes con trasplante de corazón, hígado y riñón (no se incluyeron pacientes con trasplante pulmonar y gastrointestinal) con alto riesgo de enfermedad por CMV (D+/R-) que recibieron bien valganciclovir (900 mg una vez al día) o ganciclovir oral (1000 mg tres veces al día), comenzando dentro de los 10 días del trasplante hasta el día 100 post-trasplante. La incidencia de enfermedad por CMV (síndrome por CMV + enfermedad tisular invasiva) durante los primeros 6 meses post-trasplante fue 12,1 % en el brazo de valganciclovir (n=239) comparado con 15,2 % en el brazo de ganciclovir oral (n=125). La gran mayoría de los casos ocurrieron tras el cese de la profilaxis (después del día 100) y los casos en el brazo de valganciclovir ocurrieron por término medio más tarde que los aparecidos en el brazo de ganciclovir oral. La incidencia de rechazo agudo en los primeros 6 meses fue de 29,7 % en pacientes randomizados a valganciclovir comparado con 36,0 % en el brazo de ganciclovir oral, siendo la incidencia por pérdida de injerto equivalente, ocurriendo en cada brazo en un 0,8 % de los pacientes.

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 valganciclovir prolongando la profilaxis de CMV de 100 a 200 días post-trasplante. Los pacientes fueron aleatorizados (1: 1) recibiendo valganciclovir comprimidos (900 mg una vez al día) dentro de los 10 días de trasplante, un grupo hasta el día 200 post-trasplante y el otro grupo hasta el día 100 post-trasplante continuando otros 100 días con placebo. En la tabla de abajo se muestra la proporción de pacientes que desarrollaron la enfermedad por CMV durante los primeros 12 meses post-trasplante.

**Porcentaje de pacientes con Trasplante de riñón y enfermedad CMV<sup>1</sup>, 12 meses. Población IT<sup>A</sup>**

	Valganciclovir 900 mg od 100 Días (N = 163)	Valganciclovir 900 mg od 200 Días (N = 155)	Diferencia entre los grupos de tratamiento
Pacientes con enfermedad por CMV confirmada o supuesta <sup>2</sup>	71 (43.6%) [35.8% ; 51.5%]	36 (23.2%) [16.8% ; 30.7%]	20.3% [9.9% ; 30.8%]
Pacientes con enfermedad por CMV confirmada	60 (36.8%) [29.4% ; 44.7%]	25 (16.1%) [10.7% ; 22.9%]	20.7% [10.9% ; 30.4%]

<sup>1</sup> Se considera enfermedad por CMV tanto el síndrome por CMV como la enfermedad invasiva tisular.

<sup>2</sup> Confirmada, cuando se ha confirmado 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.

<sup>A</sup> Los resultados encontrados hasta 24 meses estuvieron en línea con los resultados encontrados hasta 12 meses: la enfermedad por CMV confirmada o supuesta fue de 48,5% en el brazo de 100 días de tratamiento frente a un 34,2% en el brazo de tratamiento 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 valganciclovir fue hasta el día 200 post-trasplante comparado con los pacientes que recibieron valganciclovir como profilaxis de CMV hasta el día 100 post-trasplante.

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

Resistencia viral

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. En aislados clínicos, siete sustituciones canónicas de UL97, la M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S y la C603W, son las que con más frecuencia se han notificado como sustituciones asociadas a resistencia a ganciclovir. 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.

*Tratamiento de la retinitis por CMV:*

En un estudio clínico el análisis genotípico de CMV en leucocitos polimorfonucleares (PMNL) aislados de 148 pacientes con retinitis por CMV reclutados mostró que el 2,2 %, el 6,5 %, el 12,8 % y el 15,3 % de aquellos contienen mutaciones de UL97 después del tratamiento con valganciclovir durante 3, 6, 12 y 18 meses, respectivamente.

*Prevención de la enfermedad por CMV en trasplante:*

Ensayo con comparador activo

Se estudió la resistencia mediante el análisis genotípico de CMV en muestras de leucocitos polimorfonucleares (PMNL) recogidas i) el día 100 (fin de la administración del fármaco en el estudio de profilaxis) y ii) en casos de sospecha de enfermedad por CMV hasta 6 meses después del trasplante. De los 245 pacientes randomizados que recibieron valganciclovir, se dispuso de 198 muestras del día 100 para examen y no se observaron mutaciones de resistencia al ganciclovir. Esto puede compararse con 2 mutaciones de resistencia a ganciclovir detectadas en 103 muestras examinadas de los pacientes en el brazo comparador de ganciclovir oral (1,9 %).

De los 245 pacientes randomizados que recibieron valganciclovir, se examinaron 50 muestras de pacientes con sospecha de enfermedad por CMV y no se observaron mutaciones de resistencias. De los 127 pacientes randomizados en el brazo comparador de ganciclovir, se examinaron muestras de 29 pacientes con sospecha de enfermedad por CMV, observándose dos mutaciones de resistencia, lo que dio lugar a una incidencia de resistencia de 6,9 %.

Ensayo de extensión de la profilaxis de 100 a 200 días de tratamiento

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

Población pediátrica

*Tratamiento de la retinitis por CMV*

Para más información, ver POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA 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 al día continuando hasta los 100 días de acuerdo con el algoritmo de dosificación en pediatría (ver POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN), las exposiciones que se alcanzaron fueron similares a las de adultos (ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS). El seguimiento tras el 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 (ver REACCIONES ADVERSAS).

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 al día durante un periodo de hasta 200 días conforme al algoritmo de dosificación (ver POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA

DE ADMINISTRACIÓN), la incidencia de infección por CMV fue baja. El periodo 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 (ver REACCIONES ADVERSAS).

Estos datos respaldan la extrapolación a los niños de los datos sobre la 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 al día de valganciclovir según el algoritmo de dosificación en pediatría (ver POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN) en 2 días consecutivos, las exposiciones fueron similares a las observadas en adultos (ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS). El seguimiento después del tratamiento se mantuvo durante 7 días. El perfil de seguridad estuvo en consonancia 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.

#### *Infección 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 14-16-20 mg/kg/dosis) fue estudiada en 24 neonatos (8 a 34 días de edad) con enfermedad congénita sintomática por CMV (ver 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 fueron tratados con ganciclovir i.v.. Los 5 pacientes restantes fueron tratados con ganciclovir i.v. 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 al 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 tener conclusiones precisas sobre la eficacia y seguridad de valganciclovir.

#### **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 pacientes con trasplante de órgano sólido.



La relación de proporcionalidad entre el AUC de ganciclovir y la dosis de valganciclovir, tras la administración de este último en un intervalo de dosis de 450 a 2.625 mg solo se ha demostrado después de la ingesta.

#### *Absorción*

Valganciclovir es un profármaco del ganciclovir. Se absorbe perfectamente en el tubo digestivo y se metaboliza de forma rápida y extensa en la pared intestinal y en el hígado a ganciclovir. La exposición sistémica a valganciclovir es transitoria y baja. La biodisponibilidad de la administración oral del ganciclovir, a partir del 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 administración intravenosa (véase la tabla a continuación). Por comparación, la biodisponibilidad de ganciclovir después de la administración de 1000mg de ganciclovir oral (en cápsulas) es 6-8 %.

#### *Valganciclovir en pacientes con seropositividad para VIH y CMV*

La exposición sistémica en pacientes seropositivos para VIH y seropositivos para CMV después de la administración de ganciclovir y valganciclovir dos veces al día durante una semana es:

Parámetros	Ganciclovir (5 mg/kg, i.v.) n= 18	Valganciclovir (900 mg, v.o.) n= 25	
		Ganciclovir	Valganciclovir
AUC(0-12 h) (µg.h/ml)	28.6 ± 9.0	32.8 ± 10.1	0.37 ± 0.22
Cmax (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 (AUC).

#### *Valganciclovir en pacientes con trasplante de órganos sólidos*

La 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 es:

Parámetros	Ganciclovir (1000 mg tid.) n = 82	Valganciclovir (900 mg, una vez al día) n = 161
		Ganciclovir
AUC(0-24 h) (µg.h/ml)	28.0 ± 10.9	46.3 ± 15.2
Cmax (µg/ml)	1.4 ± 0.5	5.3 ± 1.5

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

#### *Efecto de la comida:*

Cuando se administró valganciclovir con alimentos a la dosis recomendada de 900 mg, se observaron valores mayores que en ayunas, tanto el AUC medio (aprox. 30 %) como los valores Cmax medios (aprox. 14 %) de ganciclovir. También, la variación entre individuos en la exposición a ganciclovir desciende cuando se toma Valganciclovir Sandoz con alimentos. En los estudios clínicos Valganciclovir Sandoz se ha administrado solo con comida. Así pues, se

recomienda administrar Valganciclovir Sandoz con las comidas (ver POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

#### *Distribución*

Como el valganciclovir se convierte rápidamente en ganciclovir, no se ha determinado la unión de valganciclovir a las proteínas. 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. Para el ganciclovir IV, el volumen de distribución está relacionado con el peso corporal para valores de volumen de distribución estacionario que van desde 0,54 a 0,87 l/kg. Ganciclovir llega al líquido cefalorraquídeo. La unión a proteínas plasmáticas fue de un 1 a un 2 % en concentraciones de ganciclovir de 0,5 a 51 µg/ml.

#### *Biotransformación*

El valganciclovir se metaboliza de manera rápida y extensa a ganciclovir; no se conoce ningún otro metabolito. El ganciclovir en si no se metaboliza significativamente.

#### *Eliminación*

Después de administrar valganciclovir oral, el fármaco es hidrolizado rápidamente a ganciclovir. Ganciclovir es eliminado de la circulación sistémica a través de filtración glomerular y secreción tubular activa.

En pacientes con función renal normal, más del 90% de la administración IV de ganciclovir se recuperó en la orina sin metabolizar dentro de las 24 horas. En estos pacientes, las concentraciones plasmáticas de ganciclovir tras la administración de valganciclovir disminuyen con una vida media que varía de 0,4 a 2,0 h.

#### *Poblaciones especiales*

##### *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 al 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 aclaramiento 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 al 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 resultados farmacocinéticos en la población de adultos muestra que los intervalos del  $AUC_{0-24h}$  fueron muy similares en todos los grupos de edad, incluidos los adultos. La media de los valores del  $AUC_{0-24h}$  y la  $C_{máx}$  también fueron similares en los grupos pediátricos de edad < 12 años, aunque hubo una tendencia a la disminución de la media de los valores del  $AUC_{0-24h}$  y la  $C_{máx}$  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 aclaramiento y la semivida ( $t_{1/2}$ ); sin embargo, esto es previsible, dado que en el aclaramiento influyen los cambios del peso, la altura

y la función renal asociados al crecimiento del paciente, tal como indica el modelo farmacocinético poblacional.

La siguiente tabla resume los intervalos del AUC<sub>0-24h</sub> del ganciclovir estimados por el modelo de estos dos estudios, así como la media y la desviación estándar del AUC<sub>0-24h</sub>, la C<sub>máx</sub>, el aclaramiento (CL) y la t<sub>1/2</sub> 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 - < 12 años (n=21)
AUC <sub>0-24 h</sub> (µg h/ml)	46.3 ± 15.2	68.1 ± 19.8	64.3 ± 29.2	59.2 ± 15.1	50.3 ± 15.0
Rango de AUC <sub>0-24 h</sub>	15.4 – 116.1	34 - 124	34 - 152	36 - 108	22 - 93
C <sub>máx</sub> (µg/ml)	5.3 ± 1.5	10.5 ± 3.36	10.3 ± 3.3	9.4 ± 2.7	8.0 ± 2.4
Aclaramiento (l/h)	12.7 ± 4.5	1.25 ± 0.473	2.5 ± 2.4	4.5 ± 2.9	6.4 ± 2.9
t <sub>1/2</sub> (h)	6.5 ± 1.4	1.97 ± 0.185	3.1 ± 1.4	4.1 ± 1.3	5.5 ± 1.1

La dosis única diaria de valganciclovir se determinó en los dos estudios descritos anteriormente en base al área de la superficie corporal (ASC) y aclaramiento de creatinina (CrCl) a partir de la fórmula de Schwartz modificada y se calculó usando el algoritmo de dosificación que se menciona en la sección POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN.

Los parámetros farmacocinéticos de ganciclovir tras la administración de valganciclovir 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 al 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 al día, con una duración total de tratamiento de 6 semanas. Con una dosis de 16 mg/kg dos veces al día de valganciclovir polvo para solución oral se alcanzó una exposición de ganciclovir comparable a la de ganciclovir intravenoso 6 mg/kg dos veces al día en neonatos, y también se alcanzó una exposición de ganciclovir similar a la dosis intravenosa de 5 mg/kg eficaz en un adulto

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 al día durante 6 semanas y, posteriormente, 96 de los 109 reclutados fueron asignados aleatoriamente a seguir recibiendo valganciclovir durante 6 meses o bien el placebo. Sin embargo, la media del AUC<sub>0-12h</sub> fue menor en comparación con la media del AUC<sub>0-12h</sub> del primer estudio. La tabla siguiente muestra los valores medios de AUC, C<sub>máx</sub>, and t<sub>1/2</sub> incluyendo las desviaciones estándar 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 al día (n=19)	16 mg/kg VAL Dos veces al día (n=19)	16 mg/kg VAL Dos veces al día (n=100)
AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/ml)	25.4 ± 4.32	-	-	-
AUC <sub>0-12 h</sub> (µg·h/ml)	-	38.2 ± 42.7	30.1 ± 15.1	20.85 ± 5.40
C <sub>máx</sub> (µg/ml)	9.03 ± 1.26	12.9 ± 21.5	5.44 ± 4.04	-
t <sub>1/2</sub> (h)	3.32 ± 0.47	2.52 ± 0.55	2.98 ± 1.26	2.98 ± 1.12

GAN = Ganciclovir, i.v.; VAL = Valganciclovir, oral

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

#### *Personas de edad avanzada*

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos con valganciclovir o ganciclovir en adultos mayores de 65 años de edad (ver POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

La farmacocinética de ganciclovir a partir de una dosis oral única de 900 mg de valganciclovir fue evaluada en 24 individuos con insuficiencia renal controlada.

Los parámetros farmacocinéticos de ganciclovir a partir de una dosis oral única de 900 mg de Valganciclovir Sandoz comprimidos en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal fueron:

Aclaramiento estimado de creatinina (ml/min)	N	Aclaramiento aparente (ml/min) Media ± DS	AUCt (µg.h/ml) Media ± DS	Vida Media (horas) Media ± DS
51-70	6	249 ± 99	49,5 ± 22,4	4,85 ± 1,4
21-50	6	136 ± 64	91,9 ± 43,9	10,2 ± 4,4
11-20	6	45 ± 11	223 ± 46	21,8 ± 5,2
≤10	6	12,8 ± 8	366 ± 66	67,5 ± 34

La disminución de la función renal reduce el aclaramiento de ganciclovir a partir de valganciclovir con el correspondiente aumento de la semivida terminal. Así pues, es necesario ajustar la dosis de los enfermos con insuficiencia renal (ver POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN, PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS).

#### *Pacientes sometidos a hemodiálisis*

No se puede dar la dosis recomendada de valganciclovir 450 mg comprimidos recubiertos con película en pacientes que estén sometidos a hemodiálisis. Esto se debe a que la dosis individual de valganciclovir necesaria para estos pacientes es menor que la contenida en los comprimidos de 450 mg. Por lo tanto, no se debe usar Valganciclovir Sandoz comprimidos recubiertos con película en estos pacientes (ver POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN, PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS).

*Pacientes con trasplante estable de hígado*

La farmacocinética de ganciclovir a partir de valganciclovir en receptores de trasplante hepático estables se evaluó en un estudio abierto, cruzado, con 4 brazos de tratamiento (N=28). La biodisponibilidad de ganciclovir procedente de valganciclovir, tras administración de una dosis única de 900 mg de valganciclovir, fue de aproximadamente un 60 %. El AUC 0-24h de Ganciclovir fue comparable al alcanzado por el ganciclovir 5 mg/kg intravenoso en receptores de trasplante hepático.

*Pacientes con insuficiencia hepática*

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Valganciclovir Sandoz comprimidos recubiertos con película en pacientes con alteración hepática. La alteración hepática no debería afectar a la farmacocinética de ganciclovir ya que este se excreta por vía renal, por consiguiente, no se establecen recomendaciones posológicas específicas.

*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 post-trasplante con 900 mg/día de valganciclovir. El estudio mostró que la fibrosis quística no tuvo una influencia estadísticamente 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 mostrada como eficaz para la prevención de CMV en otros receptores de trasplante de órganos sólidos.

*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 del valganciclovir en los estudios de seguridad preclínicos fue la misma que la observada con ganciclovir y se indujo a niveles de exposición al ganciclovir similares o inferiores a los de los 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 mucosas), que fueron reversibles.

Ganciclovir fue mutagénico en células de linfoma de ratón y clastogénico en células de mamíferos. Tales resultados son consistentes con el estudio de carcinogenicidad en ratones positivos con ganciclovir.

El ganciclovir es un carcinógeno potencial.

Otros estudios han demostrado que el ganciclovir es teratogénico, embriotóxico, inhibe la espermatogénesis (es decir, afecta la fertilidad masculina) y suprime la fertilidad femenina.

Los datos en animales indican que ganciclovir se excreta en la leche de ratas lactantes.

**POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

10/23

**Posología**

**Advertencia – se deben seguir estrictamente las recomendaciones sobre la posología para evitar sobredosificación (ver ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES y SOBREDOSIFICACIÓN)**

Después de su administración oral, el valganciclovir se metaboliza de forma rápida y extensa a ganciclovir. 900 mg de valganciclovir por vía oral, dos veces al día, es equivalente terapéuticamente a 5 mg/kg de ganciclovir administrado por vía intravenosa dos veces al día.

**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 al día durante 21 días. Un tratamiento prolongado de inducción puede incrementar el riesgo de toxicidad para la médula ósea (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

*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 al día. 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.

La duración del tratamiento de mantenimiento debe establecerse de manera individual.

Población pediátrica

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

**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 al día, comenzando dentro de los 10 días post-trasplante y continuando hasta los 100 días post-trasplante. La profilaxis puede prolongarse hasta los 200 días post-trasplante (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, REACCIONES ADVERSAS Y PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS).

La dosis recomendada en pacientes que han recibido un trasplante de órgano sólido, distinto al de riñón, es de 900 mg una vez al día, comenzando dentro de los 10 días post-trasplante y continuando hasta los 100 días post-trasplante.

Cuando 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 una vez al día recomendada de valganciclovir está basada en el área de superficie corporal (ASC) y el aclaramiento de creatinina (rClcr) obtenido mediante la fórmula de Schwartz (ClcrS), y se calcula mediante la siguiente ecuación:

Dosis pediátrica (mg) = 7 × ASC × ClcrS (ver, a continuación, la fórmula de Mosteller para el cálculo del ASC y la fórmula de Schwartz para el cálculo del Clcr).

Si el Clcr calculado mediante la fórmula de Schwartz excede de 150 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, se usará en la ecuación el valor máximo de 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>:

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

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

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 pacientes mayores de 16 años, consúltese la pauta posológica de los adultos.

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

\* En subpoblaciones apropiadas, puede también ser necesario reducir el valor de k (p.ej. en pacientes pediátricos con bajo peso al nacer).

En pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal, la dosis en mg una vez al día recomendada (7 × ASC × CcrS) comenzará a administrarse en los 10 días post-trasplante y se mantendrá hasta 100 días post-trasplante.

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

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 Valganciclovir Sandoz 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 periodo de profilaxis.

#### Poblaciones especiales

##### Población pediátrica:

La posología en pacientes pediátricos receptores de trasplantes de órgano sólido se individualizará según la función renal junto con el área de superficie corporal.

##### Pacientes de edad avanzada:

Se desconoce la seguridad y la eficacia del tratamiento en los pacientes de edad avanzada. No se han llevado a cabo estudios en adultos mayores de 65 años de edad. Ya que el aclaramiento renal disminuye con la edad, Valganciclovir Sandoz se debe ser administrado a pacientes de edad avanzada prestando teniendo especial atención consideración con su estado renal (ver tabla a continuación abajo). (Ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

*Insuficiencia renal:*

Los niveles séricos de creatinina o el aclaramiento estimado de creatinina se deben vigilar cuidadosamente. Hay que ajustar la posología según el aclaramiento de creatinina, tal y como se indica en la siguiente tabla (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

El aclaramiento estimado de creatinina (ml/min) se puede calcular según la creatinina sérica mediante las siguientes fórmulas:

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

$$\text{Para las mujeres} = 0,85 \times \text{valor de los varones}$$

Clcr (ml/min)	Dosis de inducción de valganciclovir	Dosis de mantenimiento/ Dosis de prevención de valganciclovir
≥ 60	900 mg dos veces al día	900 mg una vez al día
40 – 59	450 mg dos veces al día	450 mg una vez al día
25 – 39	450 mg una vez al día	450 mg cada dos días
10 – 24	450 mg cada dos días	450 mg dos veces por semana
<10	No recomendado	No recomendado

*Pacientes sometidos a hemodiálisis:*

Es pacientes con hemodiálisis (Clcr < 10 ml/min) no se puede dar una recomendación de dosis (ver PRECAUCIONES, ADVERTENCIAS y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS). Valganciclovir no debería ser usado en estos pacientes.

*Insuficiencia hepática:*

La seguridad y eficacia de Valganciclovir Sandoz no ha sido establecida en pacientes con insuficiencia hepática (ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

*Pacientes con leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia graves:* Antes de comenzar el tratamiento, ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS.

Si se produce un deterioro significativo del recuento de células sanguíneas durante el tratamiento con Valganciclovir Sandoz, se deberá considerar el empleo de factores de crecimiento hematopoyético y/o una suspensión de la medicación (ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS).

**Forma de administración**

Valganciclovir Sandoz se administra por vía oral, y siempre que sea posible, debe tomarse con alimentos (ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).



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

*Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento*

Los comprimidos no se deben romper ni triturar. Valganciclovir Sandoz se considera potencialmente teratogénico y carcinogénico para el ser humano, por lo que se recomienda precaución cuando se manipulen comprimidos rotos (ver 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 con agua en abundancia si el agua estéril no está disponible.

### **CONTRAINDICACIONES**

Valganciclovir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a valganciclovir, ganciclovir o a alguno de los excipientes.

Valganciclovir está contraindicado durante la lactancia.

### **ADVERTENCIAS**

#### Hipersensibilidad cruzada

Debido a la semejanza en la estructura química de ganciclovir y de aciclovir y penciclovir, es posible que ocurra una reacción de hipersensibilidad cruzada entre estos medicamentos. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se prescriba Valganciclovir Sandoz a pacientes con hipersensibilidad conocida al aciclovir o penciclovir (o a sus profármacos valaciclovir o famciclovir respectivamente).

#### Mutagenicidad, teratogenicidad, carcinogenicidad, fertilidad y contracepción

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, carcinogénico, y supresor de la fertilidad del ganciclovir. Por eso, Valganciclovir debe tratarse como teratogénico y carcinogénico potencial para el ser humano, con potencial para ocasionar malformaciones congénitas y cáncer.

También se considera que es probable que Valganciclovir inhiba la espermatogénesis de forma transitoria o permanente. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que empleen medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta, por lo menos, 30 días después del tratamiento. Se debe recomendar a los hombres que utilicen anticonceptivos de barrera durante y hasta, por lo menos, 90 días después del tratamiento, a menos que exista la seguridad de que la pareja femenina no corre el riesgo de quedarse embarazada.

Valganciclovir tiene potencial de causar toxicidad para la reproducción y carcinogenicidad a largo plazo.

#### Mielosupresión

Se han descrito casos graves de leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, fallo de la médula ósea y anemia aplásica entre pacientes tratados con valganciclovir (y con ganciclovir). No debe iniciarse este tratamiento si el recuento absoluto de neutrófilos es menor de 500 células/ $\mu$ l, el recuento de plaquetas es menor de 25.000/ $\mu$ l o el nivel de hemoglobina es menor de 8 g/dl (ver POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA 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 (ver POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN, REACCIONES ADVERSAS y PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS).

Valganciclovir debe emplearse con precaución en pacientes con citopenia hematológica pre-existente, o con antecedentes de citopenia relacionada con la administración de medicamentos, y en pacientes que están recibiendo radioterapia.

Se 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 pacientes que desarrollen leucopenia, neutropenia, anemia y/o trombocitopenia grave (ver POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

#### Diferencias en biodisponibilidad con ganciclovir oral

La biodisponibilidad del ganciclovir tras una dosis única de 900 mg de valganciclovir es del 60% aproximadamente, en comparación con aproximadamente el 6 % tras la administración de 1000 mg de ganciclovir oral (como cápsulas). Una exposición excesiva a ganciclovir puede estar asociada a reacciones adversas con riesgo para la vida. Por consiguiente, se aconseja un estricto seguimiento de las recomendaciones posológicas al inicio de la terapia, cuando se cambie del tratamiento de inducción al de mantenimiento y en pacientes que cambien de ganciclovir oral a valganciclovir, ya que no se puede reemplazar las cápsulas de ganciclovir por las de valganciclovir según una relación de uno a uno. Hay que advertir a los pacientes que tomaban con anterioridad cápsulas de ganciclovir del riesgo de sobredosis si ingieren un número de comprimidos de valganciclovir mayor del prescrito (ver POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN y SOBREDOSIFICACIÓN).

#### Insuficiencia renal

El ajuste posológico para los pacientes con insuficiencia renal debe basarse en el aclaramiento de creatinina.

Valganciclovir comprimidos recubiertos no debe usarse en pacientes sometidos a hemodiálisis (ver POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS)

#### Uso con otros medicamentos

Se han descrito convulsiones entre pacientes tratados con imipenem-cilastatina y ganciclovir. Valganciclovir no debe administrarse al mismo tiempo que imipenem-cilastatina, a menos que los posibles beneficios excedan los riesgos potenciales.

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

El estudio clínico controlado con valganciclovir para el tratamiento profiláctico de la enfermedad por CMV en pacientes trasplantados, descrito en PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS, no

incluyó pacientes con trasplante de pulmón e intestino. Por ello, la experiencia en estos pacientes trasplantados es limitada.

## **PRECAUCIONES**

### **Interacciones**

#### Interacciones farmacológicas con valganciclovir

No se han realizado estudios *in vivo* de interacción farmacológica con valganciclovir. Debido a que valganciclovir se metaboliza a ganciclovir de manera amplia y rápida, cabe esperar para valganciclovir las mismas interacciones farmacológicas que se asocian con el ganciclovir.

#### Interacciones farmacológicas con ganciclovir

##### **Interacciones farmacocinéticas**

###### *Probenecid*

El probenecid, administrado junto con el ganciclovir por vía oral, disminuye significativamente el aclaramiento renal del ganciclovir (20%), aumentando la exposición a este medicamento de manera estadísticamente significativa (40%). Estos cambios son compatibles con un mecanismo de interacción que implica una competición por la secreción tubular renal. Por lo tanto, hay que vigilar con cuidado la posible toxicidad de ganciclovir entre los pacientes que tomen probenecid y valganciclovir.

###### *Didanosina*

Se ha observado que las concentraciones plasmáticas de didanosina aumentan siempre que se administra ganciclovir IV. A dosis intravenosas de 5 y 10 mg/kg/día, se ha observado un incremento del AUC de didanosina que varía entre 38 y 67 %, lo que confirma la interacción farmacocinética cuando se administran de forma concomitante ambos fármacos. No se ha observado ninguna modificación significativa de las concentraciones de ganciclovir. Hay que vigilar cuidadosamente la posible toxicidad de la didanosina para estos pacientes. Ej. Pancreatitis.

###### *Otros antirretrovirales*

Las isoenzimas del citocromo P450 no intervienen en la farmacocinética del ganciclovir. Como consecuencia, no cabe esperar interacciones farmacocinéticas con inhibidores de la proteasa e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa.

##### **Interacciones farmacodinámicas**

###### *Imipenem-cilastatina*

Se han descrito convulsiones en pacientes tratados con ganciclovir e imipenem-cilastatina al mismo tiempo y no se puede descartar una interacción farmacodinámica entre estos dos fármacos. Estos medicamentos no deben administrarse a la vez, a menos que los posibles beneficios excedan los riesgos potenciales (ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS).

###### *Zidovudina*

Tanto la zidovudina como el ganciclovir pueden inducir neutropenia y anemia. Puede darse una interacción farmacodinámica por la administración concomitante de ambos fármacos. Algunos pacientes no toleran el tratamiento conjunto a dosis completas (ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS).

###### *Otras potenciales interacciones farmacológicas*

La toxicidad puede verse aumentada cuando se administra conjuntamente ganciclovir/valganciclovir con otros fármacos conocidos por ser mielosupresores o estar asociados a insuficiencia renal. Esto incluye nucleósidos (ej. zidovudina, didanosina, estavudina) y análogos de nucleótidos (ej. tenofovir, adefovir), inmunosupresores (ej. ciclosporina, tacrolimus, micofenolato de mofetilo), agentes antineoplásicos (ej. doxorrubicina, vinblastina, vincristina, hidroxiurea) y agentes antiifecciosos (trimetoprim/sulfonamidas, dapsona, anfotericina B, flucitosina, pentamidina). El uso concomitante de valganciclovir con todos estos fármacos se debe considerar sólo si los posibles beneficios superan a los riesgos potenciales (ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS).

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### *Anticoncepción en hombres y mujeres*

Como consecuencia de la potencial toxicidad y teratogenicidad sobre la reproducción, se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil el uso de medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta por lo menos 30 días del tratamiento. Se debe aconsejar a los varones que utilicen medidas anticonceptivas de barrera durante y hasta, por lo menos, 90 días después del tratamiento con valganciclovir, a menos que exista la seguridad de que la pareja no corre el riesgo de quedarse embarazada.

#### *Embarazo*

No se ha establecido la seguridad del uso de valganciclovir en mujeres embarazadas. Su metabolito activo, ganciclovir, pasa fácilmente a través de la placenta humana. Existe un riesgo teórico de teratogenicidad en humanos, en base a su mecanismo de acción farmacológico y la toxicidad para la reproducción observada en estudios animales con ganciclovir.

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

#### *Lactancia*

Se desconoce si el ganciclovir se excreta en la leche materna humana pero no se puede descartar esta posibilidad, con las consiguientes reacciones adversas graves para el lactante. Los datos en animales indican que ganciclovir se excreta en la leche de ratas lactantes. Por lo tanto, debe interrumpirse la lactancia materna durante el tratamiento con valganciclovir (ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS).

#### *Fertilidad*

Un pequeño estudio clínico con pacientes con trasplante renal que recibieron valganciclovir para la profilaxis del CMV durante hasta 200 días demostró un impacto del valganciclovir en la espermatogénesis, con una disminución de la densidad y motilidad de los espermatozoides medida después de la finalización del tratamiento. Este efecto parece ser reversible y aproximadamente seis meses después de la interrupción del tratamiento con valganciclovir, la densidad media de la esperma y la motilidad se recuperaron a niveles comparables a los observados en los controles no tratados.

En estudios con animales, el ganciclovir afectó la fertilidad en ratones machos y hembras y ha demostrado inhibir la espermatogénesis e inducir atrofia testicular en ratones, ratas y perros en dosis consideradas clínicamente relevantes.

Según estudios clínicos y no clínicos, se considera probable que el ganciclovir (y el valganciclovir) puedan causar una inhibición temporal o permanente de la espermatogénesis humana (ver secciones PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS)

**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 valganciclovir y/o de ganciclovir se ha asociado con reacciones adversas como convulsiones, mareos y 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.

**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. Los efectos adversos conocidos asociados a la utilización de ganciclovir puede esperarse que ocurran con valganciclovir. Todas las reacciones adversas al medicamento observadas en los estudios clínicos de valganciclovir se habían observado antes con ganciclovir.

Por tanto, las reacciones adversas al medicamento notificadas con ganciclovir IV u oral (formulación ya no disponible) o con valganciclovir están incluidas en la tabla de reacciones adversas al medicamento que se muestra a continuación.

Las reacciones adversas más graves y frecuentes en pacientes tratados con valganciclovir/ganciclovir son reacciones hematológicas e incluyen neutropenia, anemia y trombocitopenia (ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS).

Las frecuencias recogidas en la tabla de reacciones se obtienen de un grupo de pacientes (n=1704) que están recibiendo tratamiento de mantenimiento con ganciclovir o valganciclovir. Se ha hecho una excepción para las reacciones anafilácticas, agranulocitosis y granulocitopenia, en las que la frecuencia se obtiene de la experiencia durante la comercialización. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ).

El perfil general de seguridad de ganciclovir/valganciclovir es coherente en poblaciones con VIH y trasplantados salvo para el desprendimiento de retina, notificado únicamente en pacientes con retinitis por CMV. Sin embargo, existen algunas diferencias en la frecuencia de determinadas reacciones.

Valganciclovir se asocia a un mayor riesgo de diarrea comparado con ganciclovir intravenoso. En pacientes con VIH, se ha notificado más frecuentemente pirexia, infecciones por *Candida*, depresión, neutropenia grave (ANC  $< 500/\mu\text{l}$ ) y reacciones de la piel. En receptores de trasplante de órganos se han notificado más frecuentemente disfunciones renales y hepáticas.

Tabla de reacciones adversas

<b>Clasificación por grupos y sistemas</b>	<b>Categoría según frecuencia</b>
<b>Infecciones e infestaciones:</b>	
Infecciones por <i>Candida</i> incluida la candidiasis oral	Muy frecuente
Infecciones del tracto respiratorio superior	
Sepsis	Frecuente

Gripe	
Infección del tracto urinario	
Celulitis	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</b>	
Neutropenia	Muy frecuente
Anemia	
Trombocitopenia	Frecuente
Leucopenia	
Pancitopenia	
Fallo de la médula ósea	Poco frecuente
Anemia aplásica	Rara
Agranulocitosis*	
Granulocitopenia*	
<b>Trastornos del sistema inmunológico:</b>	
Hipersensibilidad	Frecuente
Reacciones anafilácticas*	Rara
<b>Trastornos metabólicos y de la nutrición:</b>	
Disminución del apetito	Muy Frecuente
Pérdida de peso	Frecuente
<b>Trastornos psiquiátricos:</b>	
Depresión	Frecuente
Confusión	
Ansiedad	
Agitación	Poco frecuente
Trastorno psicótico	
Pensamientos anormales	
Alucinaciones	
<b>Trastornos del sistema nervioso:</b>	
Dolor de cabeza	Muy frecuente
Insomnio	Frecuente
Neuropatía periférica	
Mareos	
Parestesia	
Hipoestesia	
Convulsión	
Disgeusia (trastorno del gusto)	
Temblor	Poco Frecuente
<b>Trastornos oculares:</b>	
Problemas visuales	Frecuente
Desprendimiento de retina**	
Moscas flotantes	
Dolor ocular	

Conjuntivitis	
Edema macular	
<b>Trastornos del oído y del laberinto:</b>	
Dolor de oídos	Frecuente
Sordera	Poco frecuente
<b>Trastornos cardíacos:</b>	
Arritmias	Poco frecuente
<b>Trastornos vasculares:</b>	
Hipotensión	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</b>	
Tos	Muy frecuente
Disnea	
<b>Trastornos gastrointestinales:</b>	
Diarrea	Muy frecuente
Náuseas	
Vómitos	
Dolor abdominal	
Dispepsia	Frecuente
Flatulencia	
Dolor abdominal superior	
Estreñimiento	
Ulceración de la boca	
Disfagia	
Distensión abdominal	
Pancreatitis	
<b>Trastornos hepato biliares:</b>	
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente
Función hepática anormal	
Aumento de aspartato aminotransferasa	
Aumento de alanino aminotransferasa	
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:</b>	
Dermatitis	Muy frecuente
Sudores nocturnos	Frecuente
Prurito	
Erupción	
Alopecia	
Sequedad de la piel	Poco frecuente
Urticaria	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</b>	
Dolor de espalda	Frecuente
Mialgia	
Artralgia	

Espasmos musculares	
<b>Trastornos renales y urinarios:</b>	
Disfunción renal	Frecuente
Disminución del aclaramiento de creatinina renal	
Incremento de creatinina en sangre	
Insuficiencia renal	Poco frecuente
Hematuria	
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama:</b>	
Infertilidad masculina	Poco frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</b>	
Pirexia	Muy frecuente
Fatiga	
Dolor	Frecuente
Escalofríos	
Malestar	
Astenia	
Dolor torácico	Poco frecuente

\* La frecuencia de las reacciones adversas deriva de la experiencia durante la comercialización

\*\* El desprendimiento de retina solo se ha notificado en pacientes con VIH tratados para la retinitis por CMV

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### *Neutropenia*

En función del número de neutrófilo antes del tratamiento, el riesgo de neutropenia no es predecible. La neutropenia normalmente se produce durante la primera o segunda semana de la terapia de inducción. El recuento celular normalmente se normaliza dentro de los 2 a 5 días después de interrumpir el tratamiento o tras reducción de la dosis (ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS).

##### *Trombocitopenia*

El riesgo de desarrollar trombocitopenia se está incrementado en los pacientes con bajo recuento basal de plaquetas (<100.000//ml). Los pacientes con inmunosupresión iatrogénica por tratamiento con inmunosupresores, tienen mayor riesgo de desarrollar trombocitopenia que los pacientes con SIDA (ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS). La trombocitopenia grave puede ir asociada a sangrado potencialmente amenazante para la vida.

##### *Influencia de la duración del tratamiento o indicaciones en reacciones adversas*

Se observa más frecuentemente la neutropenia grave (ANC <500/ $\mu$ l) en pacientes con retinitis por CMV (14 %) tratados sometidos a tratamiento con valganciclovir o ganciclovir intravenoso u oral que en pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido tratados con valganciclovir o ganciclovir oral. La incidencia de neutropenia grave en pacientes que reciben valganciclovir o ganciclovir oral hasta 100 días post-trasplante, fue de 5 % y 3 % respectivamente, mientras que en aquellos que reciben valganciclovir hasta el día 200 post-trasplante, fue de un 10 %.

Existe un mayor incremento de la creatinina sérica en pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido tratados tanto con valganciclovir como con ganciclovir oral hasta el día 100 o 200



post-trasplante, que en pacientes con retinitis por CMV. Sin embargo, la disfunción renal es una característica común en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido.

El perfil general de seguridad de Valganciclovir Sandoz no cambió al ampliar la profilaxis hasta 200 días en pacientes receptores de trasplante renal de alto riesgo. Se notificó leucopenia con una incidencia ligeramente superior en el brazo de 200 días de tratamiento, mientras que la incidencia de neutropenia, anemia y trombocitopenia fue similar en ambos brazos.

#### Población pediátrica

Valganciclovir 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.

Se notificó 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 acontecimientos adversos infecciosos en la población pediátrica.

En pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal, la prolongación de la exposición al valganciclovir hasta 200 días no se asoció a un aumento general de la incidencia de acontecimientos adversos. La incidencia de neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos  $< 500/\mu\text{l}$ ) fue mayor en los pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal tratados hasta el día 200 comparado con los pacientes pediátricos 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 (ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS).

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

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Cabe esperar que la sobredosis de valganciclovir pueda aumentar la toxicidad renal de este compuesto (ver POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN, PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS).

Se han recibido notificaciones de sobredosis de ganciclovir por vía intravenosa, algunas con consecuencias fatales, 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 acontecimientos adversos:

- *Toxicidad hematológica:* mielosupresión con pancitopenia incluida, fallo de la médula ósea, leucopenia, neutropenia, granulocitopenia.

- *Toxicidad hepática*: hepatitis, trastornos de la función hepática.
- *Toxicidad renal*: empeoramiento de la hematuria de un paciente con alteraciones previas de la función renal, daño renal agudo, elevación de la creatinina.
- *Toxicidad gastrointestinal*: dolor abdominal, diarrea, vómitos.
- *Neurotoxicidad*: temblor generalizado, convulsiones.

La hemodiálisis e hidratación pueden ser beneficiosas para la reducción de los niveles plasmáticos del fármaco en pacientes que reciben sobredosis de valganciclovir (ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:** (011) 4962-6666/2247

**Hospital A. Posadas:** (011) 4654-6648/4658-7777

#### **PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 60, 100, 200 y 400 comprimidos recubiertos, siendo el último de uso hospitalario exclusivo.

#### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura menor a 25°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

Mantener el frasco bien cerrado. Una vez abierto, el período de uso se limita a dos meses.

#### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° \_\_\_\_\_

Elaborado en:

**Hetero Labs Limited**

Unit-V, APIIC Formulation SEZ, Pollepally village, Jadcherla Mandal  
Mahaboob Nagar (Dist) – 509301, Andhra Pradesh, India

Importado por:

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

Última revisión: Septiembre 2018 (CDS 05/2018). Aprobado por Disposición N°

GHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



**MAURICIO Paola Noemí**  
CUIL 27249944160

23/23



**PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO BLISTER**

**Valganciclovir Sandoz**  
**Valganciclovir**  
**450 mg**

Lote:  
Vto.:

  
**anmat**  
MAURICIO Paola Noemí  
CUIL 27249944160

  
**anmat**

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO FRASCO****Valganciclovir Sandoz****Valganciclovir****450 mg**

Comprimidos recubiertos

Industria india

Venta bajo receta archivada

**Contenido:** 60 comprimidos recubiertos**Fórmula:**

Cada comprimido recubierto de Valganciclovir Sandoz contiene:

Valganciclovir (Como Valganciclovir clorhidrato 496,30 mg) ..... 450 mg

Excipientes: c.s.

Conservar a temperatura menor a 25°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco bien cerrado. Una vez abierto, el período de uso se limita a dos meses.

Lote:

Vto.:

**Nota:** El rótulo se utilizará para las presentaciones de 100 y 200 comprimidos recubiertos.  
anmatMAURICIO Paola Noemí  
CUIL 27249944160  
anmatCHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO BLISTER –  
USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO****Valganciclovir Sandoz  
Valganciclovir  
450 mg  
Comprimidos recubiertos**

Industria india

Venta bajo receta archivada

**Uso hospitalario exclusivo****Contenido:** 400 comprimidos recubiertos**Fórmula:**

Cada comprimido recubierto de Valganciclovir Sandoz contiene:

Valganciclovir (Como Valganciclovir clorhidrato 496,30 mg) ..... 450 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina; Crospovidona; Povidona K30; Acido esteárico; Opadry Rosa 15B24005 (hipromelosa 3 cP; hipromelosa 6 cP; dióxido de titanio; macrogol; dióxido de hierro rojo E 172; polisorbato 80); c.s.

**Posología:** Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura menor a 25°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco bien cerrado.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° \_\_\_\_\_.

Elaborado en:

**Hetero Labs Limited**Unit-V, APIIC Formulation SEZ, Pollepally village, Jadcherla Mandal  
Mahaboob Nagar (Dist) – 509301, Andhra Pradesh, India

Importado por:

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Lote:  
Vto.:

  
anmat  
MAURICIO Paola Noemí  
CUIL 27249944160

  
anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO BLISTER****Valganciclovir Sandoz**  
**Valganciclovir**  
**450 mg**  
Comprimidos recubiertos

Industria india

Venta bajo receta archivada

**Contenido:** 60 comprimidos recubiertos**Fórmula:**

Cada comprimido recubierto de Valganciclovir Sandoz contiene:

Valganciclovir (Como Valganciclovir clorhidrato 496,30 mg) ..... 450 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina; Crospovidona; Povidona K30; Acido esteárico; Opadry Rosa 15B24005 (hipromelosa 3 cP; hipromelosa 6 cP; dióxido de titanio; macrogol; dióxido de hierro rojo E 172; polisorbato 80); c.s.

**Posología:** Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura menor a 25°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco bien cerrado.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° \_\_\_\_\_.

Elaborado en:

**Hetero Labs Limited**Unit-V, APIIC Formulation SEZ, Pollepally village, Jadcherla Mandal  
Mahaboob Nagar (Dist) – 509301, Andhra Pradesh, India

Importado por:

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-7-

www.novartis.com.ar

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113Lote:  
Vto.:**Nota:** El rótulo se utilizará para las presentaciones de 100 y 200 comprimidos recubiertos.  
**MAURICIO Paola Noemí**  
CUIL 27249944160

**PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO FRASCO****Valganciclovir Sandoz**  
**Valganciclovir**  
**450 mg**  
Comprimidos recubiertos

Industria india

Venta bajo receta archivada

**Contenido:** 1 frasco conteniendo 60 comprimidos recubiertos**Fórmula:**

Cada comprimido recubierto de Valganciclovir Sandoz contiene:

Valganciclovir (Como Valganciclovir clorhidrato 496,30 mg) ..... 450 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina; Crospovidona; Povidona K30; Acido esteárico; Opadry Rosa 15B24005 (hipromelosa 3 cP; hipromelosa 6 cP; dióxido de titanio; macrogol; dióxido de hierro rojo E 172; polisorbato 80); c.s.

**Posología:** Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura menor a 25°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco bien cerrado. Una vez abierto, el período de uso se limita a dos meses.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° \_\_\_\_\_.

Elaborado en:

**Hetero Labs Limited**Unit-V, APIIC Formulation SEZ, Pollepally village, Jadcherla Mandal  
Mahaboob Nagar (Dist) – 509301, Andhra Pradesh, India

Importado por:

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-7:

www.novartis.com.ar

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Lote:

Vto.:

MAURICIO Paola Noemí  
CUIL 27249944160

Nota: El rotulo se utilizará para las presentaciones de 100 y 200 comprimidos recubiertos.



<b>MINISTERIO DE SALUD</b>	<b>SOLICITUD DE INSCRIPCION NACIONAL DE PRODUCTO DOMISANITARIO</b>
--------------------------------	--

## 8. COMPOSICION CENTESIMAL

Numero CAS	Nombre químico	Nombre genérico	% ( P/P o P/V)
7722-84-1	Peróxido de Hidrógeno	Peróxido de Hidrógeno	5,00% P/V
7440-22-4	Plata coloidal	Plata coloidal	0,01% P/V
7664-38-4	Ácido Fosfórico	Ácido Fosfórico	0,01% P/V
	Agua desmineralizada	Agua desmineralizada	94,98% P/V

## 9. CARACTERISTICAS FISICOQUIMICAS DEL PRODUCTO

Densidad: 1,013- 1,019 (Método de Mettler Toledo DE 40 Densidad del Medidor)

pH: 2,8 – 3,5 (Método de Mettler Toledo)

Valoración del Peróxido de Hidrógeno : 4,5 – 5,2% (Optima 3300 DV ICP-OES) Método Solvay

Valoración de Plata : 96 – 106 mg/l (Optima 3300 DV ICP-OES) Método Solvay

Color: Incoloro - Visual (Método Solvay)

Olor: Característico – Método Solvay

**DÉSE A LA TOTALIDAD DE LOS DATOS VOLCADOS EN ESTE  
FORMULARIO CARÁCTER DE DECLARACIÓN JURADA.**

*[Firma]*  
Firma del Director Técnico/  
Profesional responsable  
(de ser exigible)

Firma y aclaración  
Titular, Representante Legal  
o Apoderado

CARPE SCHEIDER Y CIA. S.A.  
Montaña 1457 - Tigre - Pcia. Bs. Aires  
C.P. Puro - DANIELA PAULA LAGHER  
M.P. 13585

6

*Miriam Patricia Juárez*  
[Firma]

IF-2019-48389793-APN-DVPS#ANMAT



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 23 DE JULIO DE 2019.-

**DISPOSICIÓN N° 5919**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 59015**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Titular de especialidad medicinal: NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

Nº de Legajo de la empresa: 7209

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: VALGANCICLOVIR SANDOZ

Nombre Genérico (IFA/s): VALGANCICLOVIR

Concentración: 450 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
VALGANCICLOVIR 450 mg COMO VALGANCICLOVIR CLORHIDRATO 496,3 mg

<b>Excipiente (s)</b>
POVIDONA K 30 12 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 109,35 mg NÚCLEO 1
CROSPÓVIDONA 19,35 mg NÚCLEO 1
ACIDO ESTEARICO 8 mg NÚCLEO 1
POLISORBATO 80 0,193 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE TITANIO 5,016 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 400 1,548 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO E172 0,321 mg CUBIERTA 1
HIPROMELOSA 3 cP 6,136 mg CUBIERTA 1
HIPROMELOSA 6 cP 6,136 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA - FRASCO PEAD BLANCO CON TAPA PP Y CIERRE SEGURO PARA NIÑOS

Contenido por envase primario: FRASCO CON 60, 100 O 200 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLÍSTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: UN FRASCO CON 60, 100 O 200 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

60, 100, 200 O 400 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 60, 100, 200, 400 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA HUMEDAD. MANTENER EL FRASCO BIEN CERRADO.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AB14

Acción terapéutica: Antiviral para uso sistémico

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tratamiento de inducción y mantenimiento de la retinitis por citomegalovirus (CMV) en pacientes adultos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). 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.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
HETERO LABS LIMITED	UNIT V, POLLEPALLY VILLAGE, JADCHERLA MANDAL, MAHABOOB NAGAR	ANDHRA PRADESH	INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
HETERO LABS LIMITED	UNIT V, POLLEPALLY VILLAGE, JADCHERLA MANDAL, MAHABOOB NAGAR	ANDHRA PRADESH	INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

##### c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
HETERO LABS LIMITED	UNIT V, POLLEPALLY VILLAGE, JADCHERLA MANDAL, MAHABOOB NAGAR	ANDHRA PRADESH	INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

**d) Control de calidad:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
NOVARTIS ARGENTINA SA	1355/17	DOMINGO DE ACASSUSO 3780 PISO 2	OLIVOS - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

País de origen: INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

País de procedencia del producto: INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA) - ESLOVENIA  
(REPÚBLICA DE ESLOVENIA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la  
fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000316-18-1



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA