



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

DISPOSICIÓN Nº 1981

BUENOS AIRES, 18 MAR 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-020155-05-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones INSTITUTO BIOLOGICO CONTEMPORANEO S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 1981

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

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 precedentemente citadas.

g) Que la Dirección 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 los Decretos N° 1490/92 y N° 425/10.



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

Por ello;

DISPOSICIÓN Nº 1981

**EL INTERVENTOR 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 GANCICLOVIR PHARMAVIAL y nombre/s genérico/s GANCICLOVIR, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por INSTITUTO BIOLOGICO CONTEMPORANEO S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO



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

DISPOSICIÓN N° 1981

Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

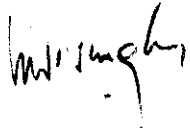
ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

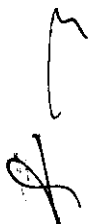
ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-020155-05-9

DISPOSICIÓN N°: **1981**


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





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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **1981**

Nombre comercial: GANCICLOVIR PHARMAVIAL

Nombre/s genérico/s: GANCICLOVIR

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Chivilcoy 304, Bogotá 3921/25, Ciudad de Buenos Aires.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: GANCICLOVIR PHARMAVIAL.

Clasificación ATC: J05AB06.

Indicación/es autorizada/s: GANCICLOVIR INYECTABLE ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR CITOMEGALOVIRUS (CMV) QUE PONEN EN PELIGRO LA VIDA O LA VISIÓN DE PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS (INCLUYENDO PACIENTES CON SIDA, INMUNOSUPRESION IATROGENICA ASOCIADA A TRANSPLANTE DE ÓRGANOS O QUIMIOTERAPIA) ESTAS



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

1981.

INFECCIONES INCLUYEN: RETINITIS, COLITIS, NEUMONÍA Y OTRAS AFECCIONES VISCERALES E INFECCIONES SISTÉMICAS SIN LESIÓN VISCERAL ESTABLECIDA. LA EFICACIA Y LA TOLERANCIA DE GANCICLOVIR INYECTABLE SE HA DEMOSTRADO EN INFECCIONES SEVERAS POR CITOMEGALOVIRUS Y NO EN ENFERMEDADES CONGENITAS O NEONATALES CAUSADAS POR CMV, NI LAS INFECCIONES POR CMV EN PACIENTES INMUNOCOMPETENTES. A FIN DE CONFIRMAR EL DIAGNOSTICO ES CONVENIENTE PRACTICAR LOS ANÁLISIS DE LABORATORIO APROPIADOS. SI SE SOSPECHARA RETINITIS, EL DIAGNOSTICO DEBERÁ ESTAR FUNDADO EN LAS LESIONES TÍPICAS DE LA RETINA COMBINADO CON UN CULTIVO POSITIVO EN SANGRE, EN ORINA O DE OTROS RELEVAMIENTOS. NO DEBERÁ DIAGNOSTICARSE INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS POR LA MERA PRESENCIA DE UN ANTICUERPO O DE LESIONES HISTOLOGICAS COMO LAS INCLUSIONES VIRALES EN UNA MUESTRA DE BIOPSIA.

Concentración/es: 500 MG de GANCICLOVIR (COMO SAL SODICA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: GANCICLOVIR (COMO SAL SODICA) 500 MG.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. pH=11

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAVENOSA

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO, TAPON DE



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

GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 5, 10, 25, 50, 100 Y 500 FRASCO-AMPOLLAS SIENDO LOS CUATRO ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 5, 10, 25, 50, 100 Y 500 FRASCO-AMPOLLAS SIENDO LOS CUATRO ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA CONTROLADA DE 25°C;
RECONSTITUIDO EN AGUA T.A. 24 HS DILUIDO PARA INFUSIÓN 2 A 8°C 24 HS.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **1981**

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



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N° **1981**

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



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-020155-05-9

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **1981**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por INSTITUTO BIOLOGICO CONTEMPORANEO S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: GANCICLOVIR PHARMAVIAL

Nombre/s genérico/s: GANCICLOVIR

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Chivilcoy 304, Bogotá 3921/25, Ciudad de Buenos Aires.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: GANCICLOVIR PHARMAVIAL.

Clasificación ATC: J05AB06.



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

Indicación/es autorizada/s: GANCICLOVIR INYECTABLE ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR CITOMEGALOVIRUS (CMV) QUE PONEN EN PELIGRO LA VIDA O LA VISIÓN DE PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS (INCLUYENDO PACIENTES CON SIDA, INMUNOSUPRESION IATROGENICA ASOCIADA A TRANSPLANTE DE ÓRGANOS O QUIMIOTERAPIA) ESTAS INFECCIONES INCLUYEN: RETINITIS, COLITIS, NEUMONÍA Y OTRAS AFECCIONES VISCERALES E INFECCIONES SISTÉMICAS SIN LESIÓN VISCERAL ESTABLECIDA. LA EFICACIA Y LA TOLERANCIA DE GANCICLOVIR INYECTABLE SE HA DEMOSTRADO EN INFECCIONES SEVERAS POR CITOMEGALOVIRUS Y NO EN ENFERMEDADES CONGENITAS O NEONATALES CAUSADAS POR CMV, NI LAS INFECCIONES POR CMV EN PACIENTES INMUNOCOMPETENTES. A FIN DE CONFIRMAR EL DIAGNOSTICO ES CONVENIENTE PRACTICAR LOS ANÁLISIS DE LABORATORIO APROPIADOS. SI SE SOSPECHARA RETINITIS, EL DIAGNOSTICO DEBERÁ ESTAR FUNDADO EN LAS LESIONES TÍPICAS DE LA RETINA COMBINADO CON UN CULTIVO POSITIVO EN SANGRE, EN ORINA O DE OTROS RELEVAMIENTOS. NO DEBERÁ DIAGNOSTICARSE INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS POR LA MERA PRESENCIA DE UN ANTICUERPO O DE LESIONES HISTOLOGICAS COMO LAS INCLUSIONES VIRALES EN UNA MUESTRA DE BIOPSIA.

Concentración/es: 500 MG de GANCICLOVIR (COMO SAL SODICA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

M



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

Genérico/s: GANCICLOVIR (COMO SAL SODICA) 500 MG.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. pH=11

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAVENOSA

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO, TAPON DE GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 5, 10, 25, 50, 100 Y 500 FRASCO-AMPOLLAS SIENDO LOS CUATRO ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 5, 10, 25, 50, 100 Y 500 FRASCO-AMPOLLAS SIENDO LOS CUATRO ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA CONTROLADA DE 25°C; RECONSTITUIDO EN AGUA T.A. 24 HS DILUIDO PARA INFUSIÓN 2 A 8°C 24 HS.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a INSTITUTO BIOLOGICO CONTEMPORANEO S.A. el Certificado N°

► **56183**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **18 MAR 2011** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **1981**

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

1981



Proyecto de Prospecto

GANCICLOVIR PHARMAVIAL
GANCICLOVIR 500 mg
Polvo liofilizado para inyectable

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla contiene:

Ganciclovir (como sal sódica)500,00 mg

Hidroxido de Sodio c.s.p.pH 11

ACCION TERAPEUTICA

Antiviral. Inhibidor de la transcriptasa inversa.

Código ATC: J05AB06

INDICACIONES

Ganciclovir Inyectable está indicado para el tratamiento de infecciones por citomegalovirus (CMV) que ponen en peligro la vida o la visión de pacientes inmunocomprometidos (incluyendo pacientes con SIDA, inmunosupresión iatrogénica asociada a transplante de órganos o quimioterapia).

Estas infecciones incluyen: retinitis, colitis, neumonía y otras afecciones viscerales e infecciones sistémicas sin lesión visceral establecida. La eficacia y la tolerancia de *Ganciclovir Inyectable* se ha demostrado en infecciones severas por citomegalovirus, y no en enfermedades congénitas o neonatales causadas por el CMV, ni las infecciones por CMV en pacientes inmunocompetentes.

A fin de confirmar el diagnóstico es conveniente practicar los análisis de laboratorio apropiados. Si se sospechara retinitis, el diagnóstico deberá estar fundado en las lesiones típicas de la retina combinado con un cultivo positivo en sangre, en orina o de otros relevamientos. No deberá diagnosticarse infección por citomegalovirus por la mera presencia de un anticuerpo o de lesiones histológicas como las inclusiones virales en una muestra de biopsia.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Farmacodinamia / Acción Farmacológica:

JULIO SCARDIGLI
APODERADO

INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORANEO S.A.
DR. ROBERTO YAMANAHARA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO - M.E. 7711



Ganciclovir es un nucleósido análogo de la guanina obtenido por vía de síntesis, que inhibe la replicación de los herpesvirus "in vitro" e "in vivo". "In vitro", ganciclovir demostró ser de 100 veces más potente que aciclovir contra diferentes cepas de citomegalovirus.

Después de haber penetrado en las células infectadas por el virus, el Ganciclovir es transformado por las kinasas y fosforilasas en ganciclovir-trifosfato que inhibe la síntesis del ADN viral mediante dos mecanismos: a) inhibición competitiva de la incorporación de desoxiguanosina-trifosfato (dGTP) en el ADN y b) incorporación en el ADN viral con inhibición de su replicación.

En las células infectadas el ganciclovir se fosforila a monofosfato de ganciclovir. Las kinasas celulares continúan la fosforilación para dar lugar a la formación de trifosfato de ganciclovir. Dado que la fosforilación depende de la kinaasa viral, la fosforilación del ganciclovir se produce preferentemente en las células infectadas.

Eficacia clínica:

Entre los virus patógenos para el hombre que son sensibles al ganciclovir se incluyen el citomegalovirus (CMV), el herpes simplex virus 1 y 2 (HSV-1, HSV-2), el virus herpético humano de tipo VI (HHV6), el virus de la hepatitis B, el virus Epstein-Barr (EBV) y el virus del herpes zoster variceloso (VZV).

"In vitro", la concentración inhibitoria promedio (CI_{50}) del ganciclovir varía según las cepas de CMV estudiadas; el valor promedio es de 4 $\mu\text{mol/l}$. Comparativamente, la proliferación de células de mamíferos in vitro es menos inhibida. La CI_{50} de las especies celulares más sensibles, por ejemplo las células de la médula que forman colonias, es de 39,0 mmol/l .

Resistencia viral:

Se debe considerar la presencia de virus resistentes en pacientes que muestran respuesta insuficiente al tratamiento o que experimentan excreción viral persistente durante el tratamiento. También se observó resistencia viral en pacientes con retinitis por CMV tratados durante con ganciclovir intravenoso por periodos de tiempo prolongados.

Farmacocinética:

Debido a la toxicidad relativamente elevada del ganciclovir, no se han realizado estudios farmacocinéticos en sujetos sanos. Los datos provienen exclusivamente de pacientes.

Absorción:

Ganciclovir sólo puede administrarse por vía intravenosa porque su biodisponibilidad es muy baja (<5%).

Luego de una perfusión i.v. de 5 mg de ganciclovir/kg durante una hora, el AUC está comprendido entre 22.1 ± 3.2 ($n=16$) y 26.8 ± 6.1 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ ($n=16$), y la C_{max} entre 8.27 ± 1.02 ($n=16$) y 9.0 ± 1.4 $\mu\text{g/ml}$ ($n=16$).

Distribución:

La distribución en los diferentes tejidos y líquidos biológicos del cuerpo humano no se conoce con precisión.

Las autopsias han demostrado que el ganciclovir se concentra en los riñones y, en menor cantidad

JULIO SCARDIGLI
APODERADO

INSTITUTO BIOLÓGICO LEONARDO RODRÍGUEZ
DR. ROBERTO MANAHA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO - M.P. 7771

1981



en el hígado, los pulmones y los testículos. La concentración de ganciclovir en el líquido cefalorraquídeo se sitúa entre el 7 y el 67% de la concentración plasmática máxima.

El volumen de distribución en el estado de equilibrio es de 33-45 l/1.73 m² en pacientes con función renal normal.

La unión a proteínas plasmáticas es de 1-2%.

Se ignora si el ganciclovir atraviesa la barrera placentaria y si se excreta por la leche materna.

Metabolismo / Eliminación:

A excepción de la fosforilación, el ganciclovir no sufre metabolización. Se elimina mayoritariamente en forma inalterada por los riñones (90% en pacientes con función renal normal).

La semi-vida plasmática es de alrededor de 2.9 ± 1.3 horas, de acuerdo a la función renal.

El clearance plasmático es de alrededor de 3.6 ml/min/kg (buena correlación con el clearance de creatinina).

Cinética para pacientes especiales:

Insuficiencia renal: en casos de insuficiencia renal con clearance de creatinina < 70ml/min, la semivida plasmática se prolonga y la concentración plasmática aumenta.

Pacientes ancianos: según el estado de la función renal puede ser necesario adaptar la posología.

Recién nacidos: la farmacocinética de ganciclovir es lineal en recién nacidos con la forma aguda de la enfermedad de inclusión citomegálica. Una comparación de la farmacocinética de ganciclovir en adultos y en recién nacidos ha demostrado que la semivida de eliminación, el volumen de distribución y el clearance total son similares.

Pacientes pediátricos: la farmacocinética de ganciclovir fue estudiada en 10 niños de entre 9 meses y 12 años. Las propiedades farmacocinéticas luego de una administración única o de una administración reiterada (cada 12 horas) de dosis intravenosas (5mg/kg) son similares.

El volumen de distribución en el estado estacionario fue de 0.64 ± 0.22 l/kg, la C_{max} de 7.9 ± 3.9 µg/ml, el clearance sistémico de 4.7 ± 2.2 ml/min/kg y la semivida de 2.4 ± 0.7 horas. La farmacocinética de ganciclovir administrado por vía intravenosa en recién nacidos y en pacientes pediátricos es similar a la observada en adultos.

Pacientes dializados: el ganciclovir es dializable (diálisis peritoneal y hemodiálisis). La hemodiálisis reduce la concentración plasmática de ganciclovir en aproximadamente un 50%.

POSOLOGIA / MODO DE ADMINISTRACION

Modo de preparación de la solución de ganciclovir:

La solución de ganciclovir debe prepararse con prudencia debido a su potencial cancerígeno y mutagénico. Evitar la inhalación y el contacto directo, tanto de la sustancia seca como de la solución reconstituida, con la piel y las mucosas. El pH de la solución reconstituida es alcalino (9-11). Se recomienda colocarse guantes de caucho y lentes de protección. En caso de contacto accidental de la piel y mucosas con el producto, deberá lavarse cuidadosamente con agua y jabón; en caso de contacto ocular, enjuagar los ojos únicamente con agua durante 15 minutos.

Solución de base:

Reconstituir el polvo liofilizado inyectando en el frasco ampolla conteniendo *Ganciclovir inyectable* liofilizado (500 mg) en 10 ml de destilada estéril para inyección. Agitar vigorosamente hasta

JULIO SCARDIGLI
APODERADO

INSTITUTO BIOLÓGICO COMITÉ PARANÁ S.A.
Dr. ROBERTO TAMARITTA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.P. 111

1981



disolución. Verificar que la solución sea límpida. No utilizar agua bacteriostática para inyección que contenga parabenos, ya que estos son incompatibles con el liofilizado de Ganciclovir *inyectable* y puede causar la formación de un precipitación.

La solución obtenida es estable a temperatura ambiente durante 12 horas y no debe refrigerarse.

Solución de perfusión:

Tomar el volumen apropiado de solución base (50 mg/ml) y agregarlo a la solución de perfusión (habitualmente 100 ml a una concentración que no deberá ser superior a 10 mg/ml) para ser administrada durante una hora.

Las siguientes soluciones son compatibles con el *Ganciclovir inyectable*:

- ClNa 0.9%
- Glucosa al 5%
- Ringer
- Ringer-lactato

Incompatibilidades

El ganciclovir precipita en las soluciones que contienen parabenos.

Posología usual:

-*Tratamiento inicial:* Adultos: En los pacientes con función renal normal, 5 mg/kg en perfusión i.v. durante una hora cada 12 horas (10 mg/kg/día) durante 14 a 21 días.

-*Tratamiento de mantenimiento:* Adultos: En los pacientes inmunocomprometidos con riesgo de una recaída por infección con citomegalovirus, se puede administrar una posología de 6mg/kg/día durante 5 días por semana.

Posologías especiales:

Falla renal

En presencia de una insuficiencia renal, se recomienda un cuidadoso monitoreo de los niveles séricos o el clearance de creatinina.

De acuerdo al Clearance de creatinina, se deberá realizar el ajuste de dosis según se muestra en la siguiente tabla:

Clearance (ml/min)	Dosis inicial (mg/kg)	Dosis de mantenimiento (mg/kg)
= 70	5.0 (c/12 hs.)	5.0 (c/24 hs)
50-69	2.5 (c/12 hs.)	2.5 (c/24 hs)
25-49	2.5 (c/24 hs.)	1.25 (c/24 hs)
10-24	1.25 (c/24 hs.)	0.625 (c/24 hs)
<10	1.25 (3 veces por semana luego de la hemodiálisis)	0.625 (3 veces por semana)

JULIO SCARDIGLI
APODERADO

INSTITUTO BIOLÓGICO LINDA PARRA S.A.
DR. ROBERTO MANAÑA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO N.º 1711



El clearance de creatinina se calcula de la siguiente manera:

Hombres:

$$Cl_{Cr} = [(140 - \text{edad en años}) \times \text{peso corporal en kg}] / (72 \times 0.011 \times \text{creatinina sérica en mmol/ml})$$

Mujeres:

$$Cl_{Cr} = 0.85 \times \text{valor obtenido utilizando la fórmula para hombres.}$$

Pacientes con leucopenia, neutropenia severa, anemia o trombocitopenia

Neutropenia, anemia y trombocitopenia son observadas en pacientes tratados con Ganciclovir. La leucopenia es uno de los efectos secundarios clínicos del ganciclovir. En estos casos se debe evaluar la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento.

Se recomienda efectuar frecuentemente análisis de fórmula sanguínea y recuento plaquetario.

Pacientes ancianos

La eficacia y la tolerancia al Ganciclovir no han sido determinadas en pacientes añosos. Dado que se observa frecuentemente una disminución de la función renal en estos pacientes se recomienda considerar el estado de la función renal (Ver Posologías especiales / Falla renal).

Pacientes pediátricos

El uso de Ganciclovir no ha sido autorizado para pacientes pediátricos ni adolescentes menores a 18 años, debido a la limitada experiencia clínica disponible. (Ver Precauciones y Advertencias).

CONTRAINDICACIONES

Ganciclovir se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo, al Aciclovir, al Valganciclovir o a cualquier componente de la formulación.

En caso de neutropenia (<500/ μ l) y/o trombocitopenia (<25000/ μ l), el ganciclovir no podrá ser administrado.

También se encuentra contraindicado durante el embarazo y la lactancia así como para aquellos hombres que deseen concebir.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

I No administrar en inyección intravenosa rápida o en bolo intravenoso, porque la toxicidad de la droga puede incrementarse como resultado de niveles plasmáticos elevados.

I La inyección intramuscular o subcutánea puede producir irritación tisular severa debido al elevado pH (9 - 11) de la solución de ganciclovir.

Debido a su toxicidad relativamente elevada, el ganciclovir solo debe ser utilizado para el tratamiento de infecciones por CMV severas y no para otro tipo de enfermedades virales.

El personal sanitario que manipula el ganciclovir deberá mostrar particular prudencia debido al potencial cancerígeno de esta sustancia

JULIO SCARDIGLI
APODERADO

INSTITUTO BIOLÓGICO ORIENTADO S.A.
DR. ROBERTO TAMAYANA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.P. 7711

1
1981



Durante el curso del tratamiento se recomienda controlar regularmente la fórmula sanguínea así como la función renal.

En el 38% de los pacientes tratados con ganciclovir se observó neutropenia ($<1000/\text{mm}^3$) generalmente durante la primera o la segunda semana del tratamiento inicial y antes de la administración de una dosis acumulada de 200 mg/kg.

En la mayoría de los casos el número de leucocitos se normaliza entre los 3 y los 7 días luego de suspender el tratamiento o reducir la dosis.

Dado que no se ha comprobado ninguna relación entre la frecuencia de la neutropenia y el número de leucocitos antes de tratamiento, este riesgo no puede ser anticipado. Sin embargo se debe actuar con suma prudencia en pacientes con antecedentes de reacción neutropénica a otros medicamentos.

En el 19% de los pacientes tratados con ganciclovir se observó trombocitopenia ($< 50000/\text{mm}^3$). Esta toxicidad es más frecuente entre los pacientes tratados con fármacos inmunosupresores que en pacientes con SIDA.

El riesgo de trombocitopenia es mayor cuando el número inicial de plaquetas se encuentra por debajo de $100000/\text{mm}^3$.

Dado que el ganciclovir se elimina por vía renal, se debe garantizar una adecuada hidratación durante el tratamiento. En caso de insuficiencia renal, la posología debe ser adaptada al clearance de creatinina. (Ver Posología/Modo de empleo).

Las soluciones de ganciclovir presentan un pH elevado (9-11) y pueden provocar flebitis y/o dolor en el sitio de inyección. Por esta razón debe ser administrado en venas cuyo volumen sanguíneo permita una rápida dilución y distribución.

Pacientes ancianos

La eficacia y la tolerancia no han sido estudiados, por lo que la administración del fármaco debe realizarse bajo vigilancia y prestando especial atención a la función renal del paciente.

Pacientes pediátricos


La inocuidad y la eficacia del ganciclovir no han sido establecidas en pediatría, incluido el uso para el tratamiento de las infecciones por CMV congénitas o neonatales. La administración de ganciclovir a niños exige una precaución extrema, dada la posibilidad de carcinogénesis y toxicidad para la reproducción a largo plazo. El beneficio potencial del tratamiento debe superar claramente los riesgos.

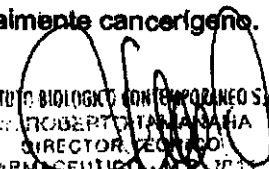
Toxicidad/Mutagenicidad/Carcinogénesis

Sobre la base de estudios experimentales efectuados hasta el momento es posible señalar que ganciclovir tiene efectos teratogénicos y mutagénicos.

En un estudio realizado durante 18 meses en ratones, el ganciclovir mostró ser carcinogénico después de la administración de una dosis oral de 20 y 1000 mg/kg/día. Todos los tumores inducidos por ganciclovir, excepto el reticulosarcoma hepático, fueron de origen epitelial o vascular. No se observaron efectos cancerígenos con una posología de 1 mg/kg/día.

En los seres humanos, el ganciclovir debe ser considerado como potencialmente cancerígeno.


JULIO SCARDIGLI
APODERADO


INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
DR. ROBERTO TALAVERA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO S.A.

1981



Precauciones para la preparación de la solución de ganciclovir:

La solución de ganciclovir debe ser preparada con precaución en razón de su pH elevado y de su potencial cancerígeno. Se recomienda utilizar guantes de caucho y lentes de protección.

Evitar la inhalación y el contacto directo del polvo contenido en las cápsulas y/o viales (o solución reconstituida) con la piel y las mucosas. Si se produce un contacto con la piel o mucosas, lavar a fondo la zona afectada con agua y jabón o si se trata de los ojos, enjuagar con bastante agua. Se recomienda aplicar para el manipuleo del ganciclovir las precauciones válidas para citostáticos.

Interacciones

El ganciclovir se une a las proteínas plasmáticas en un 1 a 2%, por lo que no cabe esperar que se produzcan interacciones por desplazamiento de su sitio de unión.

Probenecid

Es posible que el probenecid al igual que otros medicamentos que inhiben la secreción o la reabsorción tubular, disminuya el clearance renal, aumentando la vida media plasmática de ganciclovir.

Citostáticos, Anfotericina B, Sulfamida + Trimetoprima, Análogos nucleosídicos

Es posible que la administración concomitante de medicamentos antitumorales (dapsona, pentamidina, flucitosina, vincristina, vinblastina, adriamicina), Anfotericina B, asociaciones de sulfamidas con trimetoprima u otros nucleósidos análogos, refuercen el efecto tóxico de Ganciclovir.

Zidovudina

La superficie bajo la curva de concentración en función del tiempo (AUC) de zidovudine puede aumentar alrededor de un 19 % cuando es administrada al mismo tiempo que ganciclovir, mientras que el AUC del ganciclovir puede disminuir alrededor de un 17 % cuando es administrado con zidovudine.

Tanto la zidovudina como el ganciclovir pueden provocar neutropenia o anemia. Estos efectos adversos deben ser vigilados.

Antibióticos del grupo de los betalactámicos

En caso de utilización simultánea de ganciclovir con antibióticos de tipo betalactámicos en dosis muy elevadas, se pueden manifestar convulsiones cerebrales generalizadas.

Didanosina

Ha sido comprobado que la concentración plasmática de didanosina aumenta cuando es administrada al mismo tiempo que ganciclovir (tanto oral como intravenoso).

Este aumento fue del 38-67 % en el momento de la administración intravenosa de 5 y 7 mg / kg / día. Este aumento no se explica por la competición tubular entre las dos sustancias a nivel de la secreción tubular ya que se ha observado un aumento, en porcentaje, de la dosis de didanosina excretada. Este aumento puede deberse a una mayor biodisponibilidad o a una reducción del metabolismo. El AUC de ganciclovir disminuye en aproximadamente un 20% cuando la didanosina se administra dos horas antes que el ganciclovir, sin embargo, no se observaron efectos sobre ganciclovir cuando los dos fármacos se administraron simultáneamente. Dado el aumento en las concentraciones plasmáticas de didanosina en presencia de ganciclovir, la posible aparición de reacciones adversas debidas a la didanosina debe ser monitoreada en todos los pacientes.

JULIO SCARDIGER
APODERADO

INSTITUTO BIOLÓGICO Y FARMACÉUTICO S.A.
DR. ROBERTO M. MANAÑA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO - 1981

1981



Imipenem+Cilastatina

Se han descrito convulsiones generalizadas en pacientes tratados simultáneamente ganciclovir e imipenem-cilastatina. Por lo tanto conviene sopesar la relación riesgo/beneficio antes de utilizar concomitantemente ambos medicamentos.

Micofenolato de mofetilo

En base a los resultados de un estudio con una sola dosis de micofenolato mofetilo (MMF) oral y ganciclovir intravenoso, y teniendo en cuenta los efectos conocidos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética del MMF y el ganciclovir, se puede anticipar que la administración conjunta de ambos fármacos (que pueden competir por la secreción tubular renal) dará lugar a un aumento de la concentración del ganciclovir y del glucurónido fenólico del ácido micofenólico. No se prevé ninguna alteración importante de la farmacocinética del ácido micofenólico ni se considera necesario ajustar la dosis de MMF. En los pacientes con insuficiencia renal tratados simultáneamente con MMF y ganciclovir, es preciso observar la dosis recomendada de ganciclovir y monitorear cuidadosamente a los pacientes.

Embarazo y lactancia

Categoría D. La utilización de ganciclovir se encuentra contraindicada durante el embarazo y la lactancia.

Embarazo

Las mujeres en edad de procrear deben utilizar algún método anticonceptivo eficaz durante todo el tratamiento. Los hombres deben adoptar medidas anticonceptivas de barrera durante el tratamiento y durante los 90 días posteriores a la finalización del mismo.

Lactancia

No se sabe si el ganciclovir es excretado en la leche materna. Dado que esta posibilidad no puede ser excluida, las mujeres deberán suspender el amamantamiento.

EFFECTO SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y LA UTILIZACIÓN DE MAQUINARIA

No hay estudios realizados.

Efectos indeseados tales como convulsiones, somnolencia, vértigo, ataxia, estados confusionales, problemas en la visión y/o coma pueden ocurrir bajo el tratamiento con ganciclovir. Por esta razón las tareas que requieran plena atención se verán comprometidas, siendo conveniente renunciar a la conducción y/o al manejo de maquinaria.

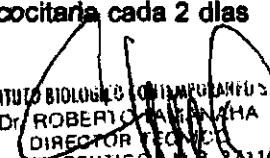
REACCIONES ADVERSAS

Los siguientes efectos adversos pueden producirse en pacientes tratados con ganciclovir. Algunos de estos efectos pueden deberse a la enfermedad de base.

El efecto adverso más común y que limita la posología es una neutropenia reversible (nº de neutrófilos < 1000/ μ l) en el 38% de los casos y una trombocitopenia (nº de trombocitos < 50000/ μ l), en el 19% de los casos. Ocasionalmente se han presentado casos de anemia y eosinofilia.

Dada la frecuencia de la leucopenia, se recomienda controlar la fórmula leucocitaria cada 2 días durante los primeros 14 días de tratamiento.


JULIO SCARDIGLI
APODERADO


INSTITUTO BIOLÓGICO QUÍMICO ARGENTINO
Dr. ROBERTO CALZAVARA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO

1981



En aquellos pacientes que hayan presentado leucopenia durante algún tratamiento anterior con ganciclovir o cuando el número de leucocitos antes del tratamiento sea inferior a 2000/mm³, se recomienda el monitoreo de la fórmula sanguínea diariamente.

Infecciones

Infecciones. Septicemia.

Circulación sanguínea y linfática

Anemia, eosinofilia, anemia hipocrómica, leucopenia, aplasia medular, pancitopenia, trombocitopenia, esplenomegalia.

Metabolismo y nutrición

Aumento de la fosfatasa alcalina, de la creatinina y de la creatinina-kinasa. Disminución o aumento de la glucemia, hipocalcemia, aumento de la lactato deshidrogenasa, de la SGOT y de la SGTP.

Sistema nervioso

Ocasionalmente: confusión mental, convulsiones, vértigo, cefalea, trastornos del pensamiento, demencia, depresión, alucinaciones, parestesia, psicosis, somnolencia, mareos, estupor.

Raramente: agitación, amnesia, ansiedad, ataxia, insomnio, reacciones maníacas, nerviosismo, sudoración.

También se han informado: trastornos del sueño y del pensamiento, trastornos de la marcha, coma, sequedad de boca, euforia, hipoestesia, temblores.

Agitación, inestabilidad emocional, hiperkinesia, pérdida de la libido, mioclonia, neuropatía y crisis convulsivas.

Trastornos oculares

Trastornos de la visión, ambliopía, ceguera, conjuntivitis, dolores oculares, glaucoma, desprendimiento de retina y retinitis.

Trastornos del oído

Raramente: hipoacusia.

También se han reportado: sordera, dolor de oídos y acúfenos.

Corazón

Ocasionalmente: hipotensión, hipertensión y taquicardia.

Raramente: dolores pectanginosos, síncope, infartos de miocardio y arritmias.

Vasos sanguíneos

Ocasionalmente: hemorragias.

Raramente: tromboflebitis.

También se han reportado: trombosis venosa, flebitis y vasodilatación.

Trastornos respiratorios

Ocasionalmente: disnea.

Raramente: problemas pseudoasmáticos, tos, epistaxis.

Trastornos gastrointestinales:

Ocasionalmente: náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, sangrado y dolor abdominal.

Raramente: dolor faríngeo, sensación de saciedad, constipación y hematemesis.

~~JULIO SCARFAGLIA~~
APODERADO

INSTITUTO BIOLÓGICO Y FARMACÉUTICO S.A.
Dr. ROBERTO TAMAYANA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO - M.A. 4711

1
1981



También se han reportado: dispepsia, disfagia, reflujo gastroesofágico, incontinencia fecal, flatulencia, ulceraciones bucales, pancreatitis y alteraciones a nivel de la lengua. Niveles elevados de amilasa y lipasa, esofagitis y gastritis.

Trastornos hepato-biliares:

Ocasionalmente: aumento de la SGOT y de la bilirrubina.

Raramente: aumento de la SGTP, modificación de parámetros hepáticos, hepatitis e ictericia.

Trastornos cutáneos y de los tejidos subcutáneos:

Ocasionalmente: erupción cutánea, prurito y urticaria.

Raramente: alopecia y fotosensibilidad.

En casos aislados se ha observado el Síndrome de Stevens-Johnson.

También se han reportado: acné, herpes simplex, erupciones máculo-papulosas, prurito sudoración, celulitis y sequedad cutánea.

Trastornos musculoesqueléticos:

Mialgia, miastenia, artralgia, lumbalgias, dolores óseos y calambres en las piernas.

Trastornos renales y urinarios:

Ocasionalmente: aumento del nitrógeno residual y de la creatinina debido a una disminución en el clearance de creatinina, en particular en aquellos casos con insuficiencia renal pre-existente, hiponatremia.

Raramente: hematuria, incontinencia urinaria.

En casos aislados se ha observado acidosis tubular renal.

Trastornos de la función renal, disminución del clearance de creatinina, aumento del nitrógeno ureico sanguíneo (BUN), insuficiencia renal, polaquiuria, infección del tracto urinario y modificación de la frecuencia de micción.

Trastornos en los órganos reproductivos:

Impotencia. Dolor mamario.

Trastornos generales y en el sitio de administración:

Distensión abdominal, falta de apetito, alteraciones de sabor, astenia, dolor torácico, escalofríos, edema, fiebre, cefalea, migraña, sensación de malestar, pérdida de peso. En el sitio de inyección: absesos, edema, sangrado, inflamación, dolor y flebitis.

Basándose en estudios experimentales, es probable que el ganciclovir cause inhibición temporaria o definitiva de la espermatogénesis. Dichos estudios indican que la fertilidad del hombre puede verse comprometida. Por esta razón el hombre no debe concebir un hijo durante el tratamiento en tanto que la mujer debe tomar medidas contraceptivas.

SOBREDOSIS

Se han informado sobredosis de corta duración en 11 casos y neutropenia reversible en tres pacientes. No existe ningún tratamiento específico para las sobredosis. Medidas sistémicas y de mantenimiento, entre ellas hemodilátesis y diuresis forzada, pueden resultar eficaces para acelerar la eliminación de ganciclovir. Se deberán tomar medidas para prevenir la neutropenia hasta tanto la regeneración de la médula haya sido asegurada. Los efectos indeseables de una sobredosis de solución intravenosa de ganciclovir son: pancitopenia irreversible, aplasia medular persistente, neutropenia o granulocitopenia reversible, efectos indeseables en el hígado y los riñones, crisis convulsivas.

~~JULIO SCARDINO~~
APODERADO

INSTITUTO BIOLÓGICO TEMPOREMED S.A.
DR. ROBERTO TAMAYANA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO N.º 1711

1981



Evitar el contacto directo con piel y mucosas. Ante algún accidente de este tipo, lavar la zona afectada con abundante agua y preferentemente con agua y jabón.

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

CENTRO DE INTOXICACIONES

Atención especializada para niños en Capital Federal:
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (011) 4962-2247 / 6666

Atención especializada para adultos en Capital Federal:
Hospital Fernández: (011) 4801-5555
Hospital Alejandro Posadas. (011) 4654-6648 ó 4658-7777

CONSERVACION

Conservar a temperatura controlada de 25 °C (15 - 30 °C).

Reconstituido en agua para inyectable a temperatura ambiente (15 - 25 °C) 12 hs.

Diluido para infusión 2 - 8 °C 24 hs.

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

Mantener fuera del alcance de los niños

PRESENTACIONES

GANCICLOVIR PHARMAVIAL: Envases con 1, 5, 10, 25, 50, 100 y 500 frasco-ampollas, siendo los últimos cuatro para Uso Hospitalario Exclusivo.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°


Director Técnico: Dr. Roberto Tamanaha – Farmacéutico – MN: 7711

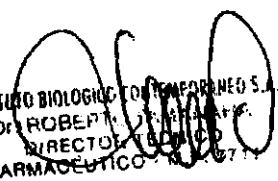
Instituto Biológico Contemporáneo S.A.

Chivilcoy 304 - Bogotá 3921/25 – CABA

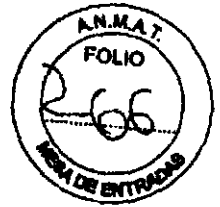
Gral. Martín Rodríguez 4085/93 – Itzaingó – Buenos Aires.

Fecha de última revisión: __/__/__


JULIO SCARDIGLI
APODERADO


INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
Dr. ROBERTO TAMANAHA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO - N.º 7711

1981



Proyecto de rótulos:

**GANCICLOVIR PHARMAVIAL
GANCICLOVIR 500 mg
Polvo Liofilizado para Inyectable**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla contiene:

Ganciclovir (como sal sódica)500,00 mg

Hidroxido de Sodio c.s.p.pH 11

Presentación: Envase conteniendo 1, 5 y 10 frascos ampolla

Posología: Ver prospecto adjunto

Conservar a temperatura controlada de 25 °C (15 - 30 °C).

Reconstituido en agua para inyectable a temperatura ambiente (15 - 25 °C) 12 hs.

Diluido para infusión 2 - 8 °C 24 hs.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°.....

Lote N°

Fecha de vencimiento:

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


Mantener fuera del alcance de los niños

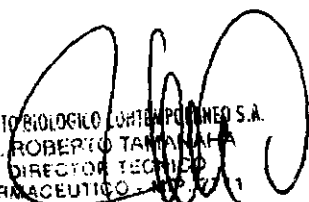
Establecimiento elaborador: Instituto Biológico Contemporáneo S.A.

Chivilcoy 304 - Bogotá 3921/25 - CABA

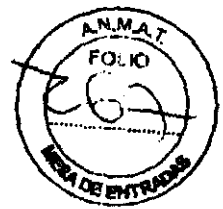
Gral. Martín Rodríguez 4085/93 - Ituzaingó - Buenos Aires.

Director Técnico: Dr. Roberto Tamanaha - Farmacéutico - MN: 7711


JULIO SCARDIGLI
APODERADO


INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
Dr. ROBERTO TAMANAHA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO - MN 7711

1981



GANCICLOVIR PHARMAVIAL
GANCICLOVIR 500 mg
Poivo liofilizado para inyectable
Uso hospitalario exclusivo

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla contiene:

- Ganciclovir (como sal sódica)500,00 mg
- Hidroxido de Sodio c.s.p.pH 11

Presentación: Envase conteniendo 25, 50, 100 y 500 frascos ampolla

Posología: Ver prospecto adjunto

Conservar a temperatura controlada de 25 °C (15 - 30 °C).
Reconstituido en agua para inyectable a temperatura ambiente (15 - 25 °C) 12 hs.
Diluido para infusión 2 - 8 °C 24 hs.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.


Certificado N°.....
 Lote N°
 Fecha de vencimiento:


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

Mantener fuera del alcance de los niños

Establecimiento elaborador: Instituto Biológico Contemporáneo S.A.
 Chivilcoy 304 – Bogotá 3921/25 – CABA
 Gral. Martín Rodríguez 4085/93 – Ituzaingó – Buenos Aires.

Director Técnico: Dr. Roberto Tamanaha – Farmacéutico – MN: 7711


 JULIO SEBASTIÁN
 PROGERADO


 INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.
 DR. ROBERTO TAMANAHA
 DIRECTOR TÉCNICO
 FARMACÉUTICO M.N. 7711