



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-1772-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 5 de Marzo de 2021

Referencia: 1-0047-2001-000558-20-5

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000558-20-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones IVAX 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 transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

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 ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 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 VALGARD 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 IVAX 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_VERSION02.PDF / 0 - 04/02/2021 14:34:27, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 04/02/2021 14:34:27, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 04/02/2021 14:34:27, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 04/02/2021 14:34:27, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 04/02/2021 14:34:27 .

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 y de control correspondiente.

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

ARTICULO 6º - 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°: 1-0047-2001-000558-20-5

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.03.05 11:47:38 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Valgard®
Valganciclovir 450 mg
Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA CHECA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA:

Cada comprimido recubierto de Valgard® contiene:

Valganciclovir (equivalente a clorhidrato de valganciclovir 496,300 mg) 450 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina; Manitol, Estearato de Magnesio, Sílice coloidal anhidro, Crospovidona tipo A, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910; lactosa monohidrato; dióxido de titanio E 171, triacetina, Óxido de hierro rojo E172 c.s.

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORMESELO A SU MEDICO

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

Este medicamento ha sido prescrito solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

Valganciclovir pertenece al grupo de medicamentos, que actúan directamente para evitar 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 se usa:

- Para el tratamiento de infecciones de la retina del ojo producida por el citomegalovirus en pacientes adultos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La infección de CMV en la retina del ojo, puede causar problemas en la visión e incluso ceguera
- Para la prevención de infecciones por citomegalovirus (CMV) en adultos y niños que no han sido infectados por CMV, pero que han recibido un trasplante de órgano sólido de un donante que estaba infectado por CMV.

¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR VALGARD® Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

¿Quiénes no deben tomar Valgard®?

No tome Valgard®

- Si es alérgico al valganciclovir o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si es alérgico al ganciclovir, aciclovir o valaciclovir, que son medicamentos usados para el tratamiento de otras infecciones víricas.
- Si está dando el pecho a su bebé.

¿Puedo tomar Valgard® con otros medicamentos?

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Si no está seguro pregunte a su médico o farmacéutico la lista de estos medicamentos. Es

importante que usted conozca y pueda describir todos los medicamentos que usted toma.

Si usted toma otros medicamentos a la vez que toma Valganciclovir, 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 Valgard® puede provocar convulsiones (ataques)
- zidovudina, didanosina o medicamentos similares para el tratamiento del SIDA
- probenecid (medicamento para el tratamiento de la gota). Tomar probenecid y Valganciclovir a la vez puede incrementar la cantidad de ganciclovir en sangre
- micofenolato mofetilo (se utiliza después de los trasplantes)
- vincristina, vinblastina, adriamicina, hidroxiurea o medicamentos similares para el tratamiento del cáncer
- cidofovir, foscarnet o análogos de nucleósidos utilizados para el tratamiento de infecciones virales
- 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)

¿CÓMO DEBO TOMAR VALGARD®?

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

Debe tener cuidado cuando manipule sus comprimidos. 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. Si el polvo de los comprimidos ha entrado en contacto con sus ojos, lávelos con agua estéril, o agua limpia 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, siempre que sea posible, se deben 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 CMV en pacientes con SIDA (también llamado tratamiento de inducción)

La dosis habitual de Valganciclovir 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. 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 Valgard® en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado Valgard® 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 el niño ha recibido un trasplante de riñón, su médico le puede recomendar que tome la dosis prescrita hasta 200 días.

¿QUÉ DEBO HACER SI DEJO DE TOMAR UNA DOSIS?

Si olvidó tomar Valgard®

Si olvidó 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 los comprimidos olvidados.

Si interrumpe el tratamiento con Valgard®

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

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

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?

Si toma más Valgard® del que debiera

Contacte inmediatamente con su médico u hospital si usted ha tomado o cree que ha tomado más comprimidos de Valgard® 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 concurra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

¿QUÉ PRECAUCIONES DEBO TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

Advertencias y precauciones

Tenga especial cuidado con Valgard®

- 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 Valgard® y le realizarán más análisis mientras esté tomando los comprimidos.
- 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. **Es importante que no tome más que el número de comprimidos prescrito por su médico o podría tener riesgo de una sobredosis.**

Toma de Valgard® con alimentos y bebidas



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

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

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

Lactancia

NO debe tomar Valganciclovir durante el período de lactancia. Si su médico quiere que empiece el tratamiento con Valganciclovir, DEBE DEJAR de dar el pecho antes de iniciar la toma de este medicamento.

Fertilidad

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil DEBEN usar métodos anticonceptivos efectivos mientras toman Valganciclovir.

Hombres

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

Conducción y uso de máquinas

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

Valgard® contiene lactosa

Este producto contiene lactosa. Si posee intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o absorción insuficiente de glucosa o galactosa, no debe consumir este producto.

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER VALGARD®?

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

Reacciones alérgicas

En 1 de cada 100 personas, puede ocurrir una reacción alérgica repentina y severa al valganciclovir (choque anafiláctico). **DEJE** de tomar Valgard® y **vaya al servicio de urgencias del hospital más cercano** cuando experimente cualquiera de los siguientes efectos:

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

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

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

- Efectos en la sangre: disminución en el número de células blancas en sangre (neutropenia), lo cual hará más probable que tenga infecciones, una disminución del pigmento de la sangre que lleva el oxígeno (anemia), lo cual puede producir cansancio y dificultad al respirar cuando se realiza algún ejercicio.
- Efectos en la respiración: sentirse sin aliento y dificultad al respirar (disnea).
- Efectos en el estómago y el aparato digestivo: diarrea

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

- Efectos en la sangre: disminución en el número de leucocitos (células sanguíneas que luchan contra la infección) en sangre (leucopenia), disminución del número de plaquetas en sangre (trombocitopenia), lo cual puede causar cardenales y sangrado y una disminución del número de varios tipos de células sanguíneas al mismo tiempo (pancitopenia)
- Efectos en el sistema nervioso central: dolor de cabeza, dificultad para dormir (insomnio), trastorno del gusto (disgeusia), disminución de la sensibilidad al tocar (hipoestesia), hormigueo o sarpullido en la piel (parestesia), pérdida de sensibilidad en manos o pies (neuropatía periférica), mareos y ataques (convulsiones).
- Efectos en los ojos: dolor ocular, inflamación dentro del ojo (edema), separación de la parte de atrás del ojo (desprendimiento de la retina) y moscas volantes.
- Efectos en los oídos: dolor de oídos.
- Efectos en la respiración: tos.
- Efectos en el estómago y en la digestión: náuseas y vómitos, dolor de estómago, estreñimiento, gases, indigestión (dispepsia) y dificultad al tragar (disfagia).
- Efectos en la piel: inflamación de la piel (dermatitis), picores (prurito) y sudoración nocturna.
- Efectos en los músculos, articulaciones y huesos: dolor de espalda, dolor en los músculos (mialgia), dolor de las articulaciones (artralgia), rigidez de los músculos y calambres musculares.
- Infecciones: infección fúngica en la boca (candidiasis oral), infecciones causadas por bacterias o virus en la sangre, inflamación de las células de la piel (celulitis), inflamación o infección de los riñones o de la vejiga.
- Efectos en el hígado: aumento de algunas enzimas del hígado, las cuales sólo se pueden ver en los análisis de sangre.
- Efectos en los riñones: cambios en el funcionamiento normal de los riñones.
- Efectos en la alimentación: pérdida de apetito (anorexia) y pérdida de peso.
- Efectos generales: cansancio, fiebre, dolor, dolor de pecho, pérdida de energía (astenia), malestar general.
- Efectos en el humor y el comportamiento: depresión, ansiedad, confusión y pensamientos perturbados.

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

- Efectos en el corazón: cambios en el ritmo cardíaco (arritmias).
- Efectos en la circulación: presión sanguínea baja (hipotensión), lo que puede causar que sientas un ligero desmayo o debilidad.
- Efectos en la sangre: un descenso en la producción de células sanguíneas en la médula ósea.
- Efectos en los nervios: agitación o temblores.
- Efectos en los ojos: enrojecimiento e inflamación de los ojos (conjuntivitis) y visión anormal.
- Efectos en los oídos: sordera.
- Efectos en el estómago y la digestión: inflamación del estómago, úlceras en la boca e inflamación del páncreas (pancreatitis) con la que se puede notar un dolor fuerte en el estómago y la espalda.
- Efectos en la piel: pérdida de pelo (alopecia), picor o hinchazón (urticaria) y piel seca.
- Efectos en los riñones: sangre en la orina (hematuria) y fallo renal.
- Efectos en el hígado: un aumento de la enzima del hígado llamada alanina aminotransferasa (la cual sólo se detectará en los análisis de sangre).
- Efectos en la fertilidad: infertilidad en el hombre.
- Efectos en el humor y el comportamiento: cambios inesperados en el humor y en el comportamiento, pérdida de contacto con la realidad como escuchar voces o ver cosas que no están ahí, agitación.



Efectos adversos raros (puede afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas):

- Efectos en la sangre: fallo en la producción de todo tipo de células de la sangre (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) en la médula ósea.

Únicamente en pacientes con SIDA tratados con Valgard® 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.

Comunicación de efectos adversos:

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 o farmacéutico.

“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”.

¿CÓMO DEBO CONSERVAR VALGARD®?

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 25°C.

Solo para Frascos:

El medicamento se debe utilizar dentro de los 9 meses después de la apertura del frasco.

PRESENTACIONES

Blisters:

Envases conteniendo 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos cada uno.

Frascos:

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos cada uno.

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

Elaborado en: Teva Czech Industries s.r.o.; Ostravska 29, c.p. 305, 74770, Opava-Komarov, República Checa.

Empaque secundario alternativo: Ivax Argentina S.A., Juan Jose Castelli 6701, Villa Adelina, Buenos Aires, Argentina.

IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Para mayor información contactarse al 0800-666-3342.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Fecha de última revisión:/.....

[LOGO]



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

Valgard®
Valganciclovir 450 mg
Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA CHECA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA:

Cada comprimido recubierto de Valgard® contiene:

Valganciclovir (equivalente a clorhidrato de valganciclovir 496,300 mg) 450 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina; Manitol, Estearato de Magnesio, Sílice coloidal anhidro, Crospovidona tipo A, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910; lactosa monohidrato; dióxido de titanio E 171, triacetina, Óxido de hierro rojo E172 c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Agente viral de uso sistémico.

Grupo farmacoterapéutico: Código ATC: J05A B14 (antiinfecciosos para uso sistémico, antivirales para uso sistémico, antivirales de acción directa).

INDICACIONES

Valgard® está indicado para el tratamiento de inducción y mantenimiento de la retinitis por citomegalovirus (CMV, por sus siglas en inglés) en adultos con síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Valgard® está indicado para la prevención de la enfermedad de CMV en adultos y niños CMV negativos (desde el nacimiento hasta los 18 años) que han recibido un trasplante de órgano sólido de un donante CMV positivo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción:

Valganciclovir es un éster de L-valilo (profármaco) de ganciclovir. Después de la administración por vía oral, valganciclovir se metaboliza rápida y extensamente a ganciclovir mediante esterasas intestinales y hepáticas. Ganciclovir es un análogo sintético de 2-desoxiguanosina e inhibe la replicación de los virus del herpes *in vitro* e *in vivo*. Los virus humanos sensibles incluyen el citomegalovirus humano (HCMV), el virus del herpes simple-1 y -2 (HSV-1 y HSV-2), el virus del herpes humano -6, -7 y -8 (HHV-6, HHV-7, HHV8). El virus Epstein-Barr (EBV), el virus de la varicela-zoster (VZV) y el virus de la hepatitis B (HBV).

En las células infectadas con CMV, el ganciclovir se fosforila inicialmente en el monofosfato de ganciclovir por la proteína quinasa viral, pUL97. La fosforilación adicional se produce por las quinasas celulares para producir trifosfato de ganciclovir, que luego se metaboliza lentamente intracelularmente. Se ha demostrado que el metabolismo de trifosfático se produce en células infectadas por HSV y HCMV con vidas medias de 18 y entre 6 y 24 horas respectivamente, después de la eliminación del ganciclovir extracelular. Como la fosforilación depende mucho de la quinasa viral, la fosforilación de ganciclovir se produce preferencialmente en células infectadas por el virus.

La actividad virustática del ganciclovir se debe a la inhibición de la síntesis de ADN viral por:

- inhibición de la incorporación de desoxiguanosina -trifosfato en el ADN por la polimerasa viral de ADN y
- incorporación de trifosfato de ganciclovir en el ADN viral que causa la terminación o una muy limitada elongación del ADN viral.

Actividad antiviral

La actividad antiviral *in-vitro*, medida como IC₅₀ de ganciclovir contra CMV, se encuentra en el rango de 0,08 µM (0,02 µg/ml) a 14 µM (3,5 µg/ml).



El efecto clínico antiviral de valganciclovir se ha demostrado en el tratamiento de pacientes con SIDA con retinitis por CMV recién diagnosticada (estudio clínico WV15376). La eliminación de CMV disminuyó en la orina del 46 % (32/69) de los pacientes al inicio del estudio al 7% (4/55) de los pacientes después de cuatro semanas de tratamiento con Valganciclovir.

Eficacia clínica

Adultos

Tratamiento de la retinitis por CMV:

Se asignaron de manera aleatoria a los pacientes con retinitis por CMV recién diagnosticada en un estudio para la terapia de inducción con valganciclovir 900 mg b.i.d (dos veces al día). o ganciclovir intravenosa 5 mg/kg b i d. La proporción de pacientes con progresión fotográfica de retinitis por CMV en la semana 4 fue comparable en ambos grupos de tratamiento, 7/70 y 7/71 pacientes progresaron en los grupos de tratamiento con ganciclovir intravenosa y valganciclovir respectivamente.

Después de la dosis del tratamiento de inducción, todos los pacientes en este estudio recibieron tratamiento de mantenimiento con valganciclovir administrado a una dosis de 900 mg diarios, el tiempo promedio (media) desde la aleatorización hasta la progresión de la retinitis por CMV en el grupo que recibió tratamiento de inducción y mantenimiento con valganciclovir fue de 226 (160) días y en el grupo que recibió tratamiento de inducción con ganciclovir intravenoso y el tratamiento de mantenimiento con valganciclovir fue de 219 (125) días.

Prevención de la enfermedad CMV en trasplantes

Se realizó un estudio clínico comparativo de doble ciego, doble simulación en pacientes de trasplante de corazón, hígado y riñón (no se incluyeron en el estudio a pacientes de trasplante de pulmón y gastrointestinal) con alto riesgo de enfermedad por CMV (D+/R-) que recibieron valganciclovir (900 mg od – al día -) o ganciclovir oral (1000 mg t.i.d. – tres veces al día) comenzando dentro de los 10 días del trasplante hasta el Día 100 después del trasplante. La incidencia de la enfermedad por CMV (síndrome CMV + enfermedad invasiva del tejido) durante los primeros 6 meses después del trasplante fue de 12,1 % en el grupo con valganciclovir (n=239) en comparación con 15,2% en el grupo con ganciclovir oral (n=125). La gran mayoría de los casos ocurrieron después de la finalización de la profilaxis (después del día 100) con casos en el grupo con valganciclovir que ocurrieron en promedio más tarde que los del grupo con ganciclovir oral. La incidencia de rechazo agudo en los primeros 6 meses fue del 29,7% en pacientes aleatorizados que tomaron valganciclovir en comparación con el 36,0% en el grupo de ganciclovir oral, y la incidencia de pérdida de injerto fue equivalente, lo que ocurre en el 0,8% de los pacientes, en cada grupo.

Se ha realizado un estudio controlado de doble ciego con placebo en 326 pacientes de trasplante de riñón con alto riesgo de enfermedad por CMV (D+/R-) para evaluar la eficacia y seguridad de extender la profilaxis de valganciclovir para CMV de 100 a 200 días después del trasplante. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir comprimidos de valganciclovir (900 mg od – al día -) dentro de los 10 días posteriores al trasplante, ya sea hasta el día 200 después del trasplante o hasta el día 100 después del trasplante seguido de 100 días de placebo.

La proporción de pacientes que desarrollaron enfermedad por CMV durante los primeros 12 meses después del trasplante se muestra en la tabla a continuación.

Porcentaje de pacientes de trasplante de riñón con enfermedad por CMV¹, Población ITT de 12 meses^A

	Valganciclovir 900 mg od 100 días (N = 163)	Valganciclovir 900 mg od 200 días (N = 155)	Entre Diferencia de grupo de tratamiento
--	--	--	---

Paciente con enfermedad por CMV confirmado o asumido ²	71 (43,6%) [35,8% ; 51,5%]	36 (23,2%) [16,8%; 30,7%]	20,3%. [9,9%; 30,8%]
Pacientes con enfermedad CMV confirmada	60 (36,8%) [29,4%. 44,7%]	25(16,1%) [10,7%; 22,9%]	20,7%. [10,9%; 30,4%]

¹La enfermedad por CMV se define como el síndrome CMV o CMV invasivo del tejido. CMV confirmado es una enfermedad por CMV clínicamente confirmada, ²La enfermedad por CMV se define como el síndrome CMV o CMV invasivo del tejido, ² CMV confirmado es una enfermedad clínicamente confirmada de enfermedad por CMV. Se supuso que los pacientes tenían enfermedad por CMV si no había una evaluación de la semana 52 y no había confirmación de la enfermedad por CMV antes de este momento.

^A Los resultados encontrados hasta 24 meses estuvieron en línea con los resultados de hasta 12 meses La enfermedad por CMV confirmada o asumida fue del 48,5% en el grupo de tratamiento de 100 días versus 34,2% en el grupo de tratamiento de 200 días; la diferencia entre los grupos de tratamiento fue del 14,3% [3,2 %; 25,3%].

Significativamente menos pacientes de trasplante de riñón de alto riesgo desarrollaron enfermedad por CMV después de la profilaxis de CMV con valganciclovir hasta el Día 200 después del trasplante en comparación con los pacientes que recibieron profilaxis de CMV con valganciclovir hasta el Día 100 después del trasplante.

La tasa de supervivencia del injerto y la incidencia del rechazo agudo comprobado por biopsia fue similar en ambos grupos de tratamiento. La tasa de supervivencia del injerto a los 12 meses después del trasplante fue de 98,2% (160/163) para el régimen de dosis de 100 días y 98,1% (152/155) para el régimen de dosis de 200 días. Hasta 24 meses después del trasplante, se informaron cuatro casos adicionales de pérdida el injerto, todos en el grupo de dosis de 100 días. La incidencia del rechazo agudo comprobado por biopsia a los 12 meses después del trasplante fue del 17,2% (28/163) para el régimen de dosis de 100 días y 11,0% (17/155) para el régimen de dosis de 200 días. Hasta 24 meses después del trasplante, se informó un caso más en el grupo de dosis de 200 días.

Resistencia viral

El virus resistente a ganciclovir puede surgir después de la dosis crónica con valganciclovir mediante una selección de mutaciones en el gen de quinasa viral (UL97) responsable de la monofosforilación del ganciclovir o el gen de la polimerasa viral (UL54). Los virus que contienen mutaciones en el gen UL97 son resistentes al ganciclovir solo, mientras que los virus con mutaciones en el gen UL54 son resistentes al ganciclovir pero pueden mostrar resistencia cruzada a otros antivirales que también se dirigen a la polimerasa viral.

Tratamiento de la retinitis por CMV

El análisis genotípico de CMV en leucocitos polimorfonucleares (PMNL) aislado de 148 pacientes con retinitis por CMV inscriptos en un estudio clínico ha demostrado que 2,2%, 6,5%, 12.8%. y 15.3% contienen mutaciones de UL97 después de 3, 6, 12 y 18 meses, respectivamente, de tratamiento con valganciclovir.

Prevención de la enfermedad por CMV en trasplantes:

Estudio comparativo activo

Se estudió la resistencia mediante análisis genotípico de CMV en muestras de PMNL recolectadas i) el Día 100 (profilaxis farmacológica al final del estudio) y ii) en casos de sospecha de enfermedad por CMV hasta 6 meses después del trasplante. De los 245 pacientes asignados de manera aleatoria para recibir valganciclovir, 198 muestras del Día 100 estaban disponibles para la prueba y no se observaron mutaciones de resistencia a ganciclovir.

Esto se compara con las mutaciones de resistencia a ganciclovir detectadas en las 103 muestras analizadas (1,9%) para los pacientes en el grupo comparativo de ganciclovir oral.

De los 245 pacientes asignados de manera aleatoria para recibir valganciclovir, se analizaron muestras de 50 pacientes con sospecha de enfermedad por CMV y no se observaron mutaciones de resistencia. De los 127 pacientes asignados de manera aleatoria en el grupo comparativo con ganciclovir, se analizaron muestras de 29 pacientes con sospecha de enfermedad por CMV, de las cuales se observaron dos mutaciones de resistencia, dando una incidencia de resistencia de 6,9%.

Estudio de profilaxis extendido de 100 a 200 días después del trasplante

Se realizó el análisis genotípico en los genes UL54 y UL97 derivados del virus extraído de 72 pacientes que cumplían los criterios de análisis de resistencia: pacientes que experimentaron una carga viral positiva (> 600 copias/ml) al final de la profilaxis o pacientes que con enfermedad por CMV confirmada hasta 12 meses (52 semanas) después del trasplante. Tres pacientes en cada grupo de tratamiento tenían una mutación de resistencia a ganciclovir.

Población pediátrica

Prevención de la enfermedad CMV en trasplantes

Un estudio de farmacocinética y de seguridad de fase II en receptores pediátricos de trasplante de órgano sólido (de 4 meses a 16 años, n = 63) que recibieron valganciclovir una vez por día por hasta 100 días de acuerdo con un algoritmo de dosis produjo exposiciones similares a las de los adultos (Ver sección **Propiedades farmacocinéticas**). El seguimiento después del tratamiento fue de 12 semanas. El estado de serología CMV D/R en el punto de referencia fue D+/R- en 40%, D+R- en 38%, D-/R+ en 19% y D-.R- en 3% de los casos. La presencia del virus CMV se informó en 7 pacientes. Las reacciones adversas medicamentosas observadas fueron de naturaleza similar que las de los adultos (Ver sección **Efectos Adversos**).

Un estudio de tolerabilidad de fase IV en receptores pediátricos de trasplante de riñón (de 1 a 16 años, n=57) que recibieron valganciclovir una vez por día por hasta 200 días de acuerdo con un algoritmo de dosis (Ver sección **Posología y forma de administración**) resultó en una incidencia baja de CMV. El seguimiento después del tratamiento fue de 24 semanas. El estado de serología CMV D/R en el punto de referencia fue D+/R+ en 45%, D+/R- en 39%, D-/R+ en 7%, D-/R- en 7% y ND R+ en 2% de los casos. Se informó viremia por CMV en 3 pacientes y se sospechó un caso de síndrome de CMV en un paciente, pero el laboratorio central no confirmó la PCR de CMV. Las reacciones adversas medicamentosas observadas fueron de naturaleza similar que las de los adultos (Ver sección **Efectos Adversos**).

Estos datos apoyan la extrapolación de los datos de eficacia de los adultos a niños y brindan recomendaciones de posología para pacientes pediátricos.

En un estudio de farmacocinética y de seguridad de fase I en pacientes de trasplante de corazón (3 semanas a 125 días, n=14) que recibieron una dosis única diaria de valganciclovir de acuerdo con el algoritmo de dosis pediátrica (Ver sección **Posología y forma de administración**) en 2 días consecutivos produjo exposiciones similares a las de los adultos (Ver sección **Propiedades farmacocinéticas**). El seguimiento después del tratamiento fue de 7 días. El perfil de seguridad fue consistente con otros estudios pediátricos y adultos, aunque los números de pacientes y la exposición a valganciclovir fue limitada en este estudio.

CMV congénito

Se estudió la eficacia y seguridad de ganciclovir o valganciclovir en neonatos y bebés con infección por CMV congénita sintomática en dos estudios.

En el primer estudio, se estudió la farmacocinética y la seguridad de una dosis única de valganciclovir (rango de dosis 14-16-20 mg/kg/dosis) en 24 neonatos (de 8 a 34 días) con enfermedad por CMV congénita sintomática (Ver sección **Propiedades farmacocinéticas**). Los neonatos recibieron 6 semanas de tratamiento antiviral, mientras que 19 de los 24

pacientes recibieron hasta 4 semanas de tratamiento con valganciclovir oral, en las 2 semanas restantes recibieron ganciclovir intravenosa. Los 5 pacientes restantes recibieron ganciclovir intravenosa durante la mayor parte del período del estudio. En el segundo estudio, se estudió la eficacia y seguridad de seis semanas versus seis meses de tratamiento con valganciclovir en 109 bebés de 2 a 30 días con enfermedad por CMV congénita sintomática. Todos los bebés recibieron valganciclovir oral a una dosis de 16 mg/kg/ b.i.d (dos veces al día) durante 6 semanas. Después de 6 semanas de tratamiento, los bebés fueron asignados de manera aleatoria 1:1 para continuar el tratamiento con valganciclovir a la misma dosis o recibir un placebo correspondiente para completar los 6 meses de tratamiento.

Esta indicación de tratamiento no se recomienda actualmente para valganciclovir. El diseño de los estudios y los resultados obtenidos son demasiado limitados para permitir conclusiones apropiadas de seguridad y eficacia sobre valganciclovir.

Propiedades farmacocinéticas

Se han evaluado las propiedades farmacocinéticas de valganciclovir en pacientes VIH y CMV positivos, pacientes con SIDA y retinitis por CMV y en pacientes de trasplante de órgano sólido.

Absorción

Valganciclovir es un profármaco de ganciclovir. Se absorbe bien desde el tracto gastrointestinal y se metaboliza de manera rápida y extensa en la pared intestinal y el hígado a ganciclovir. La exposición sistémica a valganciclovir es transitoria y baja. La biodisponibilidad absoluta de ganciclovir a partir de valganciclovir es aproximadamente del 60% en todas las poblaciones de pacientes estudiadas y la exposición resultante a ganciclovir es similar a la que se obtiene después de su administración intravenosa (ver a continuación). Para comparación, la biodisponibilidad de ganciclovir después de la administración de 1000 mg de ganciclovir oral (como cápsulas) es 6 - 8%.

Valganciclovir en pacientes con VIH+, CMV+:

La exposición sistémica de los pacientes con VIH+, CMV+ después de la administración dos veces por día de ganciclovir y valganciclovir por una semana es:

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

Se ha demostrado que la eficacia de ganciclovir para aumentar el tiempo de progresión de la retinitis por CMV se correlaciona con la exposición sistémica (AUC).

Valganciclovir en pacientes de trasplante de órgano sólido.

La exposición sistémica en estado estable de los pacientes de trasplante de órgano sólido a ganciclovir después de la administración por vía oral diaria de ganciclovir y valganciclovir es:

Parámetro	Ganciclovir (1000mg, tid) n=82	Valganciclovir (900mg, od) n=161 n=25	
		Ganciclovir	Valganciclovir
AUC(0 - 24 h) (µg.h/ml)	28,6 ± 10,9	46,3 ± 15,2	
C _{max} (µg/ml)	1,4 ± 0,5	5,3 ± 1,5	



La exposición sistémica de ganciclovir a trasplantados de corazón, riñones e hígado fue similar luego de la administración oral de valganciclovir de acuerdo al algoritmo de dosis para la función renal

Efecto de la comida

Se demostró la proporcionalidad de dosis con respecto al AUC de ganciclovir después de la administración de valganciclovir en el rango de dosis de 450 a 2625mg solo en condiciones postprandiales. Cuando se administró valganciclovir con comida a la dosis recomendada de 900 mg, se observaron valores más altos en el AUC medio de ganciclovir (aproximadamente 30%) y los valores Cmax medios de ganciclovir (aproximadamente 14%) que en condiciones de ayuno. Además, la variación interindividual en la exposición de ganciclovir disminuye cuando se toma Valganciclovir con comida. Valganciclovir solo se ha administrado con comida en estudios clínicos. Por lo tanto, se recomienda que Valganciclovir se administre con comida (Ver sección **Posología y forma de administración.**).

Distribución:

Debido a la conversión rápida de valganciclovir a ganciclovir, no se determinó la unión a proteínas de valganciclovir. La unión a proteínas plasmáticas de ganciclovir fue 1-2% sobre concentraciones de 0,5 y 51 µg/ml. El volumen de estado estable de distribución de ganciclovir después de la administración intravenosa fue $0,680 \pm 0,161$ l/kg (n=114).

Biotransformación

Valganciclovir se metaboliza de rápida y extensamente a ganciclovir; no se han detectado otros metabolitos. Ningún metabolito de ganciclovir marcado radiactivamente administrado por vía oral (dosis única de 1000 mg) representó más del 1 - 2% de la radiactividad recuperada en las heces o la orina.

Eliminación

Después de la dosis con valganciclovir, la excreción renal, como ganciclovir, por filtración glomerular y secreción tubular activa es la principal vía de eliminación de valganciclovir. La eliminación renal representa el $81,5 \% \pm 22 \%$ (n=70) de la eliminación sistémica de ganciclovir. La vida media de ganciclovir de valganciclovir es $4,1 \pm 0,9$ horas en pacientes VIH y CMV cero positivos.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

Insuficiencia renal

La disminución de la función renal resultó en la disminución de la eliminación de ganciclovir de valganciclovir con un aumento correspondiente en la vida media terminal. Por lo tanto, se requiere un ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal (Ver secciones **Posología y forma de administración y Advertencias y Precauciones**).

Hemodiálisis

Para los pacientes que reciben hemodiálisis, no se pueden administrar las recomendaciones de dosis de Valganciclovir en comprimidos recubiertos de 450 mg. Esto es porque una dosis individual de valganciclovir requerida para estos pacientes es menos que la concentración del comprimido de 450 mg. Por lo tanto, no se debe usar valganciclovir en estos pacientes (Ver secciones **Posología y forma de administración y Advertencias y Precauciones**).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de los comprimidos de Valganciclovir en pacientes con insuficiencia hepática. La insuficiencia hepática no debería afectar la farmacocinética de farmacocinética ya que se excreta de manera renal y, por lo tanto, no se realiza una recomendación específica de dosis.

Población pediátrica

En el estudio de farmacocinética y seguridad de fase II en receptores pediátricos de trasplante de órgano sólido (de 4 meses a 16 años, n=63), se administró valganciclovir una vez al día por hasta 100 días. Los parámetros farmacocinéticos fueron similares en todo tipo de órgano y rango de edad y comparables con los adultos. El modelo farmacocinético de la población sugirió que la biodisponibilidad era aproximadamente del 60%. La eliminación fue influenciada positivamente por el área de superficie corporal y la función renal.

En el estudio de farmacocinética y seguridad de fase II en receptores pediátricos de trasplante de corazón (de 3 semanas a 125 días, n-14), se administró valganciclovir una vez al día durante dos días del estudio. La farmacocinética de la población estimó que la biodisponibilidad media era del 64%.

Una comparación de los resultados de estos dos estudios y los resultados farmacocinéticos de la población adulta muestra que los rangos de AUC_{0-24h} fueron muy similares en todos los grupos de edad, incluso adultos.

Los valores medios de AUC_{0-24h} y C_{max} también fueron similares en los grupos de edad pediátrica <12 años, aunque hubo una tendencia de disminuir los valores medio para AUC_{0-24h} y C_{max} en todo el rango de edad pediátrica, lo que pareció correlacionarse con el aumento de la edad. Esta tendencia fue más evidente para los valores medios de eliminación y vida media (1/2); sin embargo, esto es esperable ya que la eliminación se ve influida por los cambios de peso, altura y función renal asociados con el crecimiento del pacientes, como lo indica el modelo farmacocinético de la población.

La siguiente tabla resume los rangos modelo estimados de AUC_{0-24h} para ganciclovir de estos dos estudios, y los valores de desviación estándar y media para AUC_{0-24h}, C_{max} CL y t_{1/2} para los grupos de edad pediátrica relevantes en comparación los datos de adultos:

Parámetro PK	Adultos*	Pediátrica			
	> 18 años (n=160)	< 4 meses (n=14)	4 meses - ≤ 2 años (n=17)	>2-< 12 años (n=21)	≥ 12 años - 16 años (n=25)
AUC _{0-24h} (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 _{0-24h}	15,4- 116,1	34-124	34 – 152	36 – 108	22 – 93
C _{max} (µg/ml)	5,3 ±1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ±3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ±2,4
Eliminación (l/h)	12,7 ± 4,5	1,25 ±0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
t _{1/2} (h)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ±1,4	4,1 ± 1,3	5,5± 1,1

*Extraído del informe del estudio PV 16000

La dosis única diaria de valganciclovir en ambos estudios que se describen arriba se basó en el área de superficie corporal (BSA) y la eliminación de creatinina (CrCl) derivada de una fórmula modificada de Schwartz, y se calculó utilizando el algoritmo de dosis presentado en la sección **Posología y forma de administración**.

También se evaluó la farmacocinética de ganciclovir después de la administración de valganciclovir en dos estudios en neonatos y bebés con enfermedad por CMV congénita sintomática. En el primer estudio, 24 neonatos de 8 a 34 días recibieron 6mg/kg de ganciclovir intravenosa dos veces al día. Los pacientes luego fueron tratados con valganciclovir oral donde la dosis en polvo de valganciclovir para la solución oral osciló entre 14 mg/kg y 20 mg/kg dos veces al día: la duración total de tratamiento fue de 6 semanas. Una dosis de 16 mg/kg dos veces al día de valganciclovir en polvo para la solución oral presidió una exposición comparable de ganciclovir como 6 mg/kg de ganciclovir intravenosa dos veces al día en neonatos, y también alcanzó una exposición a ganciclovir similar a la dosis intravenosa adulta de 5 mg/kg.

En el segundo estudio, 109 neonatos de 2 a 30 días recibieron 16 mg/kg de valganciclovir en polvo para la solución oral a diario por 6 semanas y posteriormente 96 de 109 pacientes inscriptos fueron asignados de manera aleatoria para seguir recibiendo valganciclovir o placebo por 6 meses. Sin embargo, la AUC_{0-24h} media fue menor en comparación con los valores de AUC_{0-24h} del primer estudio. La siguiente tabla muestra los valores medios de AUC, C_{max} y t_{1/2} incluso las desviaciones estándar en comparación con los datos adultos:

Parámetro PK	Adultos	Población pediátrica (neonatos y bebés)		
	5 mg/kg GAN Dosis única (n=8) <n=8>	6 mg/kg GAN Dos veces por día (n=19)	16 mg/kg VAL. Dos veces por día (n=19)	16 mg/kg Dos veces por día (n=100)
AUC _{0-*} (mg.h/l)	25,4 ± 4,32			
AUC _{12h} (mgh/l)		38,2 5 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
AUC _{12h} (mgh/l)		38,2 5 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C _{max} (µg/ml)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	
t _{1/2} (h)	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0,55	2,98 ± 1,26	2,98 ± 1,12

GAN= Ganciclovir, i.v

VAL= Valganciclovir, oral

Estos datos son demasiado limitados como para llegar a conclusiones con respecto a la eficacia o recomendaciones de posología para pacientes pediátricos con infección CMV congénita.

Datos de seguridad preclínicos

Valganciclovir es un profármaco de ganciclovir y, por lo tanto, los efectos observados con ganciclovir aplican de igual forma a valganciclovir. La toxicidad de valganciclovir en estudios de seguridad preclínicos fue la misma que la observada con ganciclovir y se indujo a niveles de exposición a ganciclovir comparables o inferiores a los de los humanos que recibieron 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 células mucosas), que fueron reversibles.

Estudios adicionales han demostrado que ganciclovir es mutagenético *in vitro* en el linfoma de ratón y en estudios de micronúcleos de ratón. Ganciclovir aumentó la incidencia de tumores de la glándula prepujal en los ratones machos, el antestómago en ratones hembras y machos y los tejidos reproductivos y el hígado en ratones hembras.

Además, en el ratón y conejo, ganciclovir aumentó la incidencia de resorciones y malformaciones fetales (por ej., paladar hendido, anoftalmia/microftalmia e hidrocefalia). Ganciclovir también ha demostrado afectar la fertilidad de los ratones machos y causar hipo espermatogénesis en el perro. Estos efectos tóxicos cancerígenos y reproductivos se produjeron con una exposición sistémica inferior o solo ligeramente superior a la prevista clínicamente.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Precaución: es esencial el cumplimiento estricto con las recomendaciones de dosis para evitar la sobredosis; ver las secciones *Advertencias y Precauciones* y *Sobredosificación*



Valganciclovir se metaboliza rápida y extensamente a ganciclovir después de la administración oral. Valganciclovir oral de 900 mg b.i.d (dos veces al día) es terapéuticamente equivalente a ganciclovir intravenoso de 5 mg/kg b.i.d. (dos veces al día).

Tratamiento de la retinitis por citomegalovirus (CMV)

Adultos

Tratamiento de inducción de la retinitis por CMV

Para los pacientes con retinitis por CMV activo, la dosis recomendada es 900 mg de valganciclovir (dos comprimidos de 450 mg de Valgard®) dos veces al día durante 21 días y, si es posible, ingerir con comida. El tratamiento de inducción prolongado puede aumentar el riesgo de toxicidad de médula ósea (Ver sección **Advertencias y Precauciones**).

Tratamiento de mantenimiento de la retinitis por CMV

Después del tratamiento de inducción, o en pacientes con retinitis por CMV inactivo, la dosis recomendada es 900 mg de valganciclovir (dos comprimidos de 450 mg de Valgard®) una vez por día y, si es posible, ingerir con comida. Los pacientes cuya retinitis empeora pueden repetir el tratamiento de inducción; sin embargo, se debe considerar la posibilidad de resistencia viral al fármaco.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Valganciclovir en pacientes pediátricos para el tratamiento de la retinitis por CMV en estudios clínicos adecuados y bien controlados. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección **Efectos Adversos, Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas**, pero no se puede hacer una recomendación con respecto a la posología.

Prevención de la enfermedad CMV en trasplantes de órgano sólido

Adultos

Para pacientes de trasplante de riñón, la dosis recomendada es 900 mg (dos comprimidos de 450 mg de Valgard®) una vez por día, comenzando dentro de los 10 días del trasplante y continuando hasta 100 días después de trasplante. La profilaxis puede continuar hasta 200 días después del trasplante (Ver secciones **Advertencias y Precauciones; Efectos Adversos y Propiedades farmacodinámicas**).

Para pacientes que han recibido un trasplante de órgano sólido que no sea un riñón, la dosis recomendada es 900 mg (dos comprimidos de 450mg de Valgard®) una vez por día, comenzando dentro de los 10 días del trasplante y continuando hasta 100 días después del trasplante.

Dentro de lo posible, los comprimidos se deben tomar con comida.

Población pediátrica

En pacientes pediátricos de trasplante de órgano sólido, desde el nacimiento, que tienen riesgo de desarrollar la enfermedad CMV, la dosis diaria recomendada de Valgard® se basa en el área de superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés) y la eliminación de creatinina (CrCL) derivada de la fórmula Schwartz (CrCLS) y se calcula utilizando la siguiente ecuación:

Dosis pediátrica (mg) = 7 x BSA x CrCLS (consultar la fórmula BSA de Mosteller y la fórmula de eliminación de creatinina de Schwartz a continuación).

Si la eliminación de creatinina de Schwartz calculada excede 150 ml/min/1,73m², entonces se debe usar un valor máximo de 150 ml/min 1,73m² en la ecuación:

$$\text{Mosteller BSA (m}^2\text{)} = \frac{\sqrt{\text{Altura (cm)} \times \text{Peso (kg)}}}{3600}$$



$$\text{Eliminación de Creatinina de Schwartz (ml / mm}^2\text{ / 1,73m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{Altura (cm)}}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)}}$$

donde $k=0,45^*$ para pacientes de <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. Consulte la dosis adulta para pacientes mayores de 16 años. Los valores k provistos se basan en el método Jaffe para medir la creatinina sérica y pueden requerir corrección cuando se utilizan métodos enzimáticos.

* Para subpoblaciones apropiadas, también puede ser necesario bajar el valor k (por ej., pacientes pediátricos; con bajo peso al nacer).

Para pacientes pediátricos de trasplante de riñón, la dosis mg diaria recomendada ($7 \times \text{BSA} \times \text{CrCLS}$) debe comenzar de los 10 días después del trasplante y continuar hasta 200 días después del trasplante.

Para pacientes pediátricos que han recibido un trasplante de órgano sólido que no sea un riñón, la dosis mg diaria recomendada ($7 \times \text{BSA} \times \text{CrCLS}$) debe comenzar dentro de los 10 días después del trasplante y continuar hasta 100 días después del trasplante.

Todas las dosis calculadas deben redondearse al incremento de 25 mg más cercano para la dosis administrable real. Si la dosis calculada excede 900 mg, se debe administrar una dosis máxima de 900 mg. La solución oral es la formulación preferida ya que brinda la capacidad de administrar una dosis calculada de acuerdo con la fórmula de arriba; sin embargo, se puede utilizar Valgard® si las dosis calculadas están dentro del 10% de las dosis de comprimidos disponibles, y el paciente puede tragar los comprimidos. Por ejemplo, si la dosis calculada es entre 405 mg y 495 mg, se puede tomar un comprimido de 450 mg.

Se recomienda monitorear los niveles de creatinina sérica con regularidad y considerar los cambios de altura y peso corporal y adaptar la dosis según corresponda durante el período de profilaxis.

Instrucciones especiales de dosis

Insuficiencia renal

Los niveles de creatinina sérica o la eliminación de creatinina se deben monitorear con cuidado. Se requiere un ajuste de dosis de acuerdo con la eliminación de creatinina, como se muestra en la tabla a continuación (Ver secciones **Advertencias y Precauciones** y **Propiedades farmacocinéticas**).

Una eliminación de creatinina estimada (nil/min) se puede relacionar con la creatinina sérica mediante la siguiente fórmula:

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

Para mujeres, $0,85$ % el valor de los hombres

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

< 10	no se recomienda	no se recomienda
------	------------------	------------------

Hemodiálisis:

Para pacientes en hemodiálisis (CrCl < 10 ml/min), no se puede dar una recomendación de dosis. Por lo tanto, no se debe usar Valgard® en estos pacientes (Ver secciones **Advertencias y Precauciones** y **Propiedades farmacocinéticas**).

Insuficiencia hepática:

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Valganciclovir en pacientes con insuficiencia hepática (Ver sección **Propiedades farmacocinéticas**)

Población pediátrica:

La dosis para los pacientes pediátricos de trasplante de órgano sólido (SOT, por sus siglas en inglés) se debe personalizar de acuerdo con la función renal del paciente y el largo y el peso del cuerpo.

Personas de edad avanzada:

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

Pacientes con leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia severa:

Ver la sección **Advertencias y Precauciones** antes de iniciar la terapia

Si hay un deterioro significativo del recuento de glóbulos rojos durante la terapia con Valgard®, se debe considerar el tratamiento con factores de crecimiento hematopoyético o la interrupción de la dosis (Ver secciones **Advertencias y Precauciones** y **Efectos Adversos**).

Forma de administración

Valgard® se administra de manera oral y, si es posible, se debe tomar con comida (ver sección **Propiedades farmacocinéticas**).

Se deben tomar precauciones antes de manejar o administrar el producto medicinal.

Los comprimidos no se deben romper o triturar. Como Valgard® se considera un teratógeno y carcinógeno en humanos, se debe tener precaución al manipular comprimidos rotos (Ver sección **Advertencias y Precauciones**). Evite el contacto directo de comprimidos rotos o triturados con la piel o las membranas mucosas. Si se produce dicho contacto, lávese con agua y jabón, enjuague los ojos profundamente con agua estéril o agua si no tiene agua estéril disponible.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a valganciclovir, ganciclovir o cualquiera de los excipientes.

Debido a la similitud de la estructura química de valganciclovir (el principio activo de Valgard®) y la de aciclovir y valaciclovir, es posible una reacción de hipersensibilidad entre estos fármacos. Por lo tanto, Valgard® está contraindicado para pacientes con hipersensibilidad al aciclovir y valaciclovir.

Valgard® está contraindicado durante la lactancia (Ver la sección **Fertilidad, embarazo y lactancia**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Antes de iniciar el tratamiento con valganciclovir, se debe informar a las pacientes sobre los riesgos potenciales para el feto. En estudios con animales, se descubrió que el ganciclovir es mutagénico, teratogénico, aspermatogénico y cancerígeno, y un supresor de la fertilidad femenina. Por lo tanto, Valgard® se debe considerar un posible teratógeno y carcinogénico en humanos con el potencial de causar defectos de nacimiento y cáncer (Ver la sección **Datos de seguridad preclínicos**). También se considera poco probable que valganciclovir cause inhibición temporal o permanente de la espermatogénesis. A las mujeres en edad reproductiva se les debe aconsejar el uso de anticonceptivos eficaces durante el tratamiento. A los hombres



se les debe aconsejar que usen anticonceptivos de barrera durante el tratamiento, y por al menos 90 días después, a menos que no haya dudas de que la mujer tenga riesgo de embarazo (Ver secciones **Fertilidad, embarazo y lactancia**, **Efectos Adversos** y **Datos de seguridad preclínicos**).

Valganciclovir tiene la posibilidad de causar carcinogenicidad y toxicidad reproductiva a largo plazo.

Se ha observado leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia depresión de la médula ósea y anemia aplásica severa en pacientes tratados con valganciclovir (y ganciclovir).

No se debe iniciar la terapia si el recuento de neutropenia es menos de 500 células/ μ l, o si el recuento de plaquetas es menos que 25000/ μ l, o si el nivel de hemoglobina es menos que 8 g/dl (Ver secciones **Posología y forma de administración**. y **Efectos Adversos**).

Al extender la profilaxis por más de 100 días, se debe tener en cuenta el posible riesgo de desarrollar leucopenia y neutropenia (Ver secciones **Posología y forma de administración**., **Efectos Adversos** y **Propiedades farmacodinámicas**).

Se debe usar Valgard® con precaución en pacientes con citopenia hematológica preexistente o antecedentes de citopenia hematológica relacionado con fármacos y en pacientes que reciben radioterapia.

Se recomienda monitorear los recuentos sanguíneos completos y recuentos de plaquetas durante la terapia. Es posible que se necesite un mayor monitoreo hematológico en pacientes con insuficiencia renal y pediátricos, como mínimo cada vez que el paciente asiste a la clínica de trasplante. En pacientes que desarrollan leucopenia, neutropenia, anemia o trombocitopenia severa, se recomienda considerar el tratamiento con factores de crecimiento hematopoyético o la interrupción de la dosis (Ver secciones **Posología y forma de administración**. y **Efectos Adversos**).

La biodisponibilidad de ganciclovir después de una dosis única de 900 mg de valganciclovir es de aproximadamente 60%, en comparación con aproximadamente 6% después de la administración de 1000 mg de ganciclovir oral (como cápsulas). La exposición excesiva de ganciclovir se puede asociar con reacciones adversas que amenazan la vida. Por lo tanto, se aconseja el cumplimiento cuidadoso de las recomendaciones de dosis al instituir la terapia, al cambiar de una terapia de inducción a una de mantenimiento y en pacientes que pueden cambiar de ganciclovir oral a valganciclovir, ya que Valgard® no puede reemplazarse con cápsulas de ganciclovir de forma individual. Se debe informar a los pacientes que cambian de cápsulas de ganciclovir sobre el riesgo de sobredosis si toman más que la cantidad indicada de comprimidos de Valgard® (Ver secciones **Posología y forma de administración**. y **Sobredosificación**).

En pacientes con función renal insuficiente, se requiere ajustes de dosis se basan en la eliminación de creatinina (consultar secciones **Posología y forma de administración**. y **Propiedades farmacocinéticas**).

No se debe usar Valgard® en pacientes en hemodiálisis (Ver secciones **Posología y forma de administración**. y **Propiedades farmacocinéticas**).

Se han informado convulsiones en pacientes que toman imipenem-cilastatina y ganciclovir. No se debe usar Valgard® de manera concomitante con imipenem-cilastatina a menos que los potenciales beneficios superen los potenciales riesgos (Ver sección **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**).



Los pacientes tratado con Valgard® y (a) didanosina, (b) fármacos que se sabe que son mielosupresores (por ej., zidovudina), o (c) sustancias que afectan la función renal, deben controlarse de cerca para detectar signos de toxicidad adicional (Ver sección **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**)

El estudio clínico controlado que usa valganciclovir para el tratamiento profiláctico de la enfermedad CMV en trasplantes, como se detalla en la sección **Propiedades farmacodinámicas**, no incluyó pacientes de trasplante de pulmón e intestinal. Por lo tanto, la experiencia en estos pacientes de trasplante es limitada.

Valgard® contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de la glucosa-galactosa no deben tomar este producto medicinal.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Interacciones medicamentosas con valganciclovir

No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas *in-vivo* con valganciclovir. Como valganciclovir se metaboliza rápida y extensamente en ganciclovir, se esperan las interacciones medicamentosas asociadas con ganciclovir para valganciclovir.

Efectos de otros productos medicinales en ganciclovir

Imipenem-cilastatina

Se han informado convulsiones en pacientes que toman ganciclovir e imipenem-cilastatina de manera concomitante. Estos fármacos no se deben usar de manera concomitante a menos que los potenciales beneficios superen los potenciales riesgos (Ver sección **Advertencias y Precauciones**).

Probenecid

Probenecid administrada con ganciclovir oral resultó en una reducción estadísticamente significativa de la eliminación de ganciclovir (20 %) lo que lleva a una disminución estadísticamente significativa de exposición (40%). Estos cambios fueron consistentes con un mecanismo de interacción que involucra la competencia para la secreción tubular renal. Por lo tanto, los pacientes que toman probenecid y Valgard® deben ser monitoreados de cerca en caso de toxicidad de ganciclovir.

Efectos de ganciclovir en otros productos medicinales

Zidovudina

Cuando se administró zidovudina en presencia de ganciclovir oral, hubo un pequeño (17%) aumento, pero estadísticamente significativo, en el AUC de zidovudina. También hubo una tendencia hacia concentraciones más bajas de ganciclovir cuando se administró con zidovudina, aunque no fue estadísticamente significativo. Sin embargo, como tanto zidovudina como ganciclovir tienen la posibilidad de causar neutropenia y anemia, algunos pacientes pueden no tolerar la terapia concomitante a dosis completas (Ver la sección **Advertencias y Precauciones**).

Didanosina

Se encontraron concentraciones plasmáticas de didanosina consistentemente elevadas cuando se administró con ganciclovir (tanto de manera intravenosa como oral). A dosis orales de ganciclovir de 3 y 6 g/día, se ha observado un aumento en el AUC de didanosina que oscila entre 84 y 124 % y, asimismo, en dosis intravenosas de 5 y 10 mg/kg/día, se ha observado un aumento en el AUC de didanosina que oscila entre 38 y 67%. No hubo un efecto clínicamente significativo en las concentraciones de ganciclovir. Se debe monitorear de cerca a los pacientes en caso de toxicidad de didanosina (Ver sección **Advertencias y Precauciones**).

Micofenolato mofetilo

Sobre la base de los resultados de un estudio de administración de dosis única de dosis recomendadas de micofenolato mofetilo (MMF) oral y ganciclovir intravenosa y los efectos conocidos de insuficiencia renal en la farmacocinética de MMF y ganciclovir, se anticipa que la coadministración de estos agentes (que tienen el potencial de competir para secreción tubular renal) resultará en aumentos del glucurónido fenólico de ácido micofenólico (MPAG) y concentración de ganciclovir. No se anticipa una alteración sustancial de la farmacocinética del ácido micofenólico (MPA), y no se requiere un ajuste de la dosis de MMF. En pacientes con disfunción renal a quienes se les coadministra MMF y ganciclovir, se debe observar la recomendación de dosis de ganciclovir y los pacientes deben ser monitoreados con cuidado. Como MMF y ganciclovir tienen la posibilidad de causar neutropenia y leucopenia, los pacientes deben ser monitoreados en caso de toxicidad aditiva.

Estavudina

No se observaron interacciones clínicamente significativas cuando se administró estavudina y ganciclovir oral en combinación.

Trimetoprima

No se observó una interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando se administró trimetoprima y ganciclovir oral en combinación. Sin embargo, hay una posibilidad de mayor toxicidad ya que se sabe que ambos fármacos son mielosupresores y, por lo tanto, ambos fármacos se deben usar de manera concomitante solo si los potenciales beneficios superan los riesgos.

Otros antirretrovirales

En concentraciones clínicamente relevantes, es poco probable que haya un efecto sinérgico o antagonista sobre la inhibición del VIH en presencia de ganciclovir o CMV en presencia de una variedad de fármacos antirretrovirales. Por ejemplo, las interacciones metabólicas con inhibidores de la proteasa e inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósida (NNRTI) son poco probable debido a la falta de metabolismo P450 de valganciclovir o ganciclovir.

Otras posibles interacciones medicamentosas

La toxicidad puede ser mayor cuando valganciclovir se coadministra o se administra inmediatamente antes o después de otros fármacos que inhiben la replicación de poblaciones de células que se dividen rápidamente como ocurren en la médula ósea, los testículos y las capas germinales de la piel y la mucosa gastrointestinal. Algunos ejemplos de este tipo de fármacos son dapsona, pentamidina, flucitosina, vincristina, vinblastina, adriamicina, anfotericina B, combinaciones de trimetoprima/sulfa, análogos de los nucleósidos e hidroxiurea.

Como ganciclovir se excreta a través del riñón (sección **Propiedades farmacocinéticas**), la toxicidad también puede ser mayor durante la coadministración de valganciclovir con fármacos que pueden reducir la eliminación renal de ganciclovir y, así, aumentar su exposición. La eliminación renal de ganciclovir se puede inhibir mediante dos mecanismos: (a) nefrotoxicidad, a causa de fármacos como cidofovir y foscarnet y (b) la inhibición competitiva de secreción tubular activo en el riñón, por ejemplo, otros análogos de nucleósidos.

Por lo tanto, se deben considerar todos estos fármacos para el uso concomitante con valganciclovir solo si los potenciales beneficios superan los potenciales riesgos (ver sección **Advertencias y Precauciones**)

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre el uso de valganciclovir en mujeres embarazadas. Su metabolito activo, ganciclovir, se difunde fácilmente en la placenta humana. Sobre la base de su mecanismo farmacológico de acción y toxicidad reproductiva que se observó en estudios con animales con ganciclovir (Ver sección **Datos de seguridad preclínicos**), hay un riesgo teórico de teratogenicidad en humanos.



No se debe usar Valgard® durante el embarazo a menos que el beneficio terapéutico para la madre supere el potencial riesgo de daño teratogénico para el bebé.

Lactancia

No se sabe si ganciclovir se excreta en la leche materna, pero no se puede descartar la posibilidad de que ganciclovir se excrete en la leche materna y cause reacciones adversas graves en el lactante. Por lo tanto, se debe discontinuar la lactancia (Ver sección **Contraindicaciones**).

Fertilidad

A las mujeres en edad reproductiva se les debe aconsejar el uso de anticonceptivos eficaces durante el tratamiento. A los hombres se les debe aconsejar que usen anticonceptivos de barrera durante el tratamiento y por al menos 90 días después, a menos que no haya dudas de que la mujer tenga riesgo de embarazo (Ver sección **Datos de seguridad preclínicos**).

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de manejar y usar máquinas. Se han informado convulsiones, sedación, mareo, ataxia o confusión con el uso de Valgard® o ganciclovir. Si estos efectos se presentan, pueden afectar las tareas que requieren un estado de alerta, incluso la habilidad del paciente para conducir y operar maquinaria.

EFECTOS ADVERSOS

Valganciclovir es un profármaco de ganciclovir, que se metaboliza rápida y extensamente a ganciclovir después de la administración por vía oral. Se puede esperar que los efectos no deseados que se sabe que se asocian con el uso de ganciclovir se presenten con valganciclovir. Todos los efectos no deseados observados con los estudios clínicos de valganciclovir han sido observados previamente con ganciclovir. Las reacciones adversas medicamentosas más comunes después de la administración de valganciclovir son neutropenia, anemia y diarrea.

Valganciclovir se asocia con un mayor riesgo de diarrea en comparación con ganciclovir intravenosa. Además, valganciclovir se asocia con un mayor riesgo de neutropenia y leucopenia en comparación con ganciclovir oral.

Se observa neutropenia grave ($< 500 \text{ ANC}/\mu\text{l}$) con más frecuencia en pacientes con retinitis por CMV que reciben tratamiento con valganciclovir que en pacientes de trasplante de órgano sólido que reciben valganciclovir.

La frecuencia de las reacciones adversas informada en los estudios clínicos con valganciclovir, ganciclovir oral o ganciclovir intravenosa se presenta en la tabla a continuación. Las reacciones adversas enumeradas fueron informadas en estudios clínicos en pacientes con SIDA para el tratamiento de inducción o mantenimiento de retinitis por CMV o en pacientes de trasplante de hígado, riñón o corazón para la profilaxis de enfermedad por CMV. El término (grave) entre paréntesis en la tabla indica que se ha informado la reacción adversa en pacientes con intensidad leve/moderada y grave/que amenaza la vida en esa frecuencia específica.

Dentro de cada agrupación de frecuencia, se presentan efectos no deseados en orden decreciente de gravedad.

Sistema corporal	Muy comunes ($\geq 1/10$)	Comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	No comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$)
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Candidiasis oral, sepsis (bacteriemia, viremia), celulitis, infección del tracto		

Sistema corporal	Muy comunes (≥1/10)	Comunes (≥1/100 a <1/10)	No comunes (≥1/1000 a < 1/100)	Raras (≥1/10,000 a < 1/1000)
		urinario		
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Netropenia (grave), anemia	Anemia grave, Trombocitopenia (grave), leucopenia (grave), pancitopenia (grave)	Falla de médula ósea	Anemia aplásica
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>			Reacción anafilactoide	
<i>Trastornos del metabolismo y nutricionales</i>		Disminución del apetito, anorexia		
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Depresión, ansiedad, confusión, razonamiento anormal	Agitación, trastorno psicótico, alucinaciones	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Dolor de cabeza, insomnio, disgeusia (trastorno del gusto), hipoactesia, parestesia, neuropatía periférica, mareo, convulsión	Temblores	
<i>Trastornos oculares</i>		Edema macular, desprendimiento de retina, flotadores vítreos, dolor ocular	Trastornos de la visión, conjuntivitis	
<i>Trastornos del oído y laberinto</i>		Dolor de oído	Sordera	
<i>Trastornos cardíacos</i>			Arritmia	
<i>Trastornos vasculares</i>			Hipotensión	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</i>	Disnea	Tos		
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea	Náuseas, vómitos, dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, constipación, flatulencia, dispepsia	Distensión abdominal, úlceras bucales, pancreatitis	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		Función hepática anormal (grave), aumento de fosfatasa alcalina en sangre, Aumento del aspartato aminotransferasa	Aumento de la Alanina aminotransferasa	

Sistema corporal	Muy comunes (≥1/10)	Comunes (≥1/100 a <1/10)	No comunes (≥1/1000 a < 1/100)	Raras (≥1/10,000 a < 1/1000)
<i>Trastornos de la piel y subcutáneos</i>		Dermatitis, sudores nocturnos, prurito	Alopecia, urticaria, piel seca	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo y óseos</i>		Dolor de espalda, mialgia, artralgia, espasmos musculares		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Disminución de la eliminación renal de creatinina, insuficiencia renal	Hematuria, insuficiencia renal	
<i>Trastornos del sistema reproductivo y de los pechos</i>			Infertilidad masculina	
<i>Trastornos generales y condiciones del lugar de administración</i>		Fatiga, pirexia, escalofríos, dolor, dolor de pecho, malestar, astenia		
<i>Investigaciones</i>		Disminución de peso, aumento de creatinina en sangre		

La trombocitopenia grave se puede asociar con un sangrado que representa potencialmente una amenaza para la vida.

El desprendimiento de retina solo se ha informado en pacientes con SIDA tratados con valganciclovir para la retinitis por CMV.

Población pediátrica

Se ha estudiado Valganciclovir en 179 pacientes pediátricos de trasplante de órgano sólido que tenían riesgo de desarrollar enfermedad CMV (de 3 semanas a 16 años de edad) y en 133 neonatos con enfermedad CMV congénita sintomática (de 2 a 31 días de edad), con una duración de la exposición a ganciclovir de 2 a 200 días.

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia sobre el tratamiento en estudios clínicos pediátricos fueron diarrea, náuseas, neutropenia, leucopenia y anemia.

En pacientes de trasplante de órgano sólido, el perfil de seguridad general fue similar en pacientes pediátricos en comparación con los adultos. Sin embargo, las tasas de ciertos eventos adversos, como infección del tracto respiratorio superior, pirexia, dolor abdominal y disuria, que pueden ser característicos de la población pediátrica, se informaron en mayor incidencia en pacientes pediátricos que adultos. También se informó neutropenia con una incidencia un poco mayor en dos estudios realizados en pacientes pediátricos de trasplante de órgano sólido en comparación con adultos, pero no hubo una correlación entre la neutropenia y los eventos adversos infecciosos en la población pediátrica.

En pacientes pediátricos de trasplante de riñón, la prolongación de la exposición a valganciclovir de hasta 200 días no se asoció con un aumento general en la incidencia de eventos adversos. La incidencia de neutropenia grave (ANC < 500/ μ l) fue mayor en pacientes pediátricos de trasplante de riñón tratados hasta el Día 200 en comparación con pacientes pediátricos tratados hasta el Día 100 y en comparación con pacientes adultos de trasplante de riñón tratados hasta el Día 100 o Día 200 (Ver sección **Advertencias y Precauciones**).



Solo hay datos limitados disponibles en neonatos o bebés con infección CMV congénita sintomática tratados con valganciclovir; sin embargo, la seguridad parece ser consistente con el valganciclovir/ganciclovir más seguro conocido.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas al Laboratorio Ivax Argentina SA a través del teléfono 0800-666-3342 o al correo electrónico: DepartamentoMedico.TEVAAR@tevapharm.com o al Sistema Nacional de Farmacovigilancia a través del teléfono (+54-11) 4340-0866 o la página web <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

SOBREDOSIFICACIÓN

Experiencia de sobredosis con Valganciclovir

Un adulto desarrolló depresión fatal de la médula ósea (aplasia medular) después de varios días de dosis que fue al menos 10 veces mayor que la recomendada para el grado de insuficiencia renal del paciente (disminución la eliminación de creatinina).

Se espera que una sobredosis de valganciclovir también pueda resultar en un aumento de la toxicidad renal (Ver secciones **Posología y forma de administración.** y **Advertencias y Precauciones**).

La hemodiálisis y la hidratación pueden ser beneficiosas para reducir los niveles plasmáticos en sangre en pacientes que reciben una sobredosis de valganciclovir (Ver sección **Propiedades farmacocinéticas**).

Experiencia de sobredosis con ganciclovir intravenosa

Se han recibido informes de sobredosis con ganciclovir intravenosa a partir de estudios clínicos y durante la experiencia posterior a la comercialización. En algunos de estos casos, no se informaron eventos adversos. La mayoría de los pacientes presentaron uno o más de los siguientes eventos adversos:

- **Toxicidad hematológica:** pancitopenia, depresión de la médula ósea, aplasia medular, leucopenia, neutropenia, granulocitopenia.
- **Toxicidad hepática:** hepatitis, trastorno de la función hepática.
- **Toxicidad renal:** empeoramiento de la hematuria en un paciente con insuficiencia renal preexistente, falla renal aguda, creatinina elevada.
- **Toxicidad gastrointestinal:** dolor abdominal, diarrea, vómitos.
- **Neurotoxicidad:** temblores generalizados, convulsión.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: - Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247 - Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 25°C.

Solo para Frascos:

El medicamento se debe utilizar dentro de los 9 meses después de la apertura del frasco.

PRESENTACIONES

Blisters:

Envases conteniendo 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos cada uno.

Frascos:

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos cada uno.



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

Elaborado en: Teva Czech Industries s.r.o.; Ostravska 29, c.p. 305, 74770, Opava-Komarov, República Checa.

Empaque secundario alternativo: Ivax Argentina S.A., Juan Jose Castelli 6701, Villa Adelina, Buenos Aires, Argentina.

IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)
Para mayor información contactarse al 0800-666-3342.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Fecha de última revisión:/.....

[LOGO]



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLISTERS

Valgard®
Valganciclovir 450 mg
Comprimidos recubiertos

IVAX ARGENTINA S.A

Lote N°:
Vencimiento:



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO: FRASCOS

INDUSTRIA CHECA

Contenido: 60 comprimidos recubiertos (*)

Valgard®
Valganciclovir 450 mg
Comprimidos recubiertos
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA:

Cada comprimido recubierto de Valgard® contiene:

Valganciclovir (equivalente a clorhidrato de valganciclovir 496,300 mg) 450 mg

Excipientes: c.s.

POSOLOGIA: Ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Vencimiento:

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 25°C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°
Elaborado en: Teva Czech Industries s.r.o.; Ostravska 29, c.p. 305, 74770, Opava-Komarov,
República Checa.

Empaque secundario alternativo: Ivax Argentina S.A., Juan Jose Castelli 6701, Villa Adelina,
Buenos Aires, Argentina.

IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Para mayor información contactarse al 0800-666-3342. www.teva.com.ar

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

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

(*) Este proyecto de rótulo será aplicable a los envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

[LOGO]



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Valgard®
Valganciclovir 450 mg
Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA CHECA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA:

Cada comprimido recubierto de Valgard® contiene:

Valganciclovir (equivalente a clorhidrato de valganciclovir 496,300 mg) 450 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina; Manitol, Estearato de Magnesio, Sílice coloidal anhidro, Crospovidona tipo A, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910; lactosa monohidrato; dióxido de titanio E 171, triacetina, Óxido de hierro rojo E172 c.s.

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORMESELO A SU MEDICO

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

Este medicamento ha sido prescrito solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

Valganciclovir pertenece al grupo de medicamentos, que actúan directamente para evitar 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 se usa:

- Para el tratamiento de infecciones de la retina del ojo producida por el citomegalovirus en pacientes adultos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La infección de CMV en la retina del ojo, puede causar problemas en la visión e incluso ceguera
- Para la prevención de infecciones por citomegalovirus (CMV) en adultos y niños que no han sido infectados por CMV, pero que han recibido un trasplante de órgano sólido de un donante que estaba infectado por CMV.

¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR VALGARD® Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

¿Quiénes no deben tomar Valgard®?

No tome Valgard®

- Si es alérgico al valganciclovir o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si es alérgico al ganciclovir, aciclovir o valaciclovir, que son medicamentos usados para el tratamiento de otras infecciones víricas.
- Si está dando el pecho a su bebé.

¿Puedo tomar Valgard® con otros medicamentos?

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Si no está seguro pregunte a su médico o farmacéutico la lista de estos medicamentos. Es

importante que usted conozca y pueda describir todos los medicamentos que usted toma.

Si usted toma otros medicamentos a la vez que toma Valganciclovir, 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 Valgard® puede provocar convulsiones (ataques)
- zidovudina, didanosina o medicamentos similares para el tratamiento del SIDA
- probenecid (medicamento para el tratamiento de la gota). Tomar probenecid y Valganciclovir a la vez puede incrementar la cantidad de ganciclovir en sangre
- micofenolato mofetilo (se utiliza después de los trasplantes)
- vincristina, vinblastina, adriamicina, hidroxiurea o medicamentos similares para el tratamiento del cáncer
- cidofovir, foscarnet o análogos de nucleósidos utilizados para el tratamiento de infecciones virales
- 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)

¿CÓMO DEBO TOMAR VALGARD®?

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

Debe tener cuidado cuando manipule sus comprimidos. 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. Si el polvo de los comprimidos ha entrado en contacto con sus ojos, lávelos con agua estéril, o agua limpia 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, siempre que sea posible, se deben 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 CMV en pacientes con SIDA (también llamado tratamiento de inducción)

La dosis habitual de Valganciclovir 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. 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 Valgard® en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado Valgard® 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 el niño ha recibido un trasplante de riñón, su médico le puede recomendar que tome la dosis prescrita hasta 200 días.

¿QUÉ DEBO HACER SI DEJO DE TOMAR UNA DOSIS?

Si olvidó tomar Valgard®

Si olvidó 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 los comprimidos olvidados.

Si interrumpe el tratamiento con Valgard®

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

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

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?

Si toma más Valgard® del que debiera

Contacte inmediatamente con su médico u hospital si usted ha tomado o cree que ha tomado más comprimidos de Valgard® 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 concurra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

¿QUÉ PRECAUCIONES DEBO TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

Advertencias y precauciones

Tenga especial cuidado con Valgard®

- 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 Valgard® y le realizarán más análisis mientras esté tomando los comprimidos.
- 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. **Es importante que no tome más que el número de comprimidos prescrito por su médico o podría tener riesgo de una sobredosis.**

Toma de Valgard® con alimentos y bebidas



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

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

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

Lactancia

NO debe tomar Valganciclovir durante el período de lactancia. Si su médico quiere que empiece el tratamiento con Vanganciclovir, DEBE DEJAR de dar el pecho antes de iniciar la toma de este medicamento.

Fertilidad

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil DEBEN usar métodos anticonceptivos efectivos mientras toman Valganciclovir.

Hombres

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

Conducción y uso de máquinas

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

Valgard® contiene lactosa

Este producto contiene lactosa. Si posee intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o absorción insuficiente de glucosa o galactosa, no debe consumir este producto.

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER VALGARD®?

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

Reacciones alérgicas

En 1 de cada 100 personas, puede ocurrir una reacción alérgica repentina y severa al valganciclovir (choque anafiláctico). **DEJE** de tomar Valgard® y **vaya al servicio de urgencias del hospital más cercano** cuando experimente cualquiera de los siguientes efectos:

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

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

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

- Efectos en la sangre: disminución en el número de células blancas en sangre (neutropenia), lo cual hará más probable que tenga infecciones, una disminución del pigmento de la sangre que lleva el oxígeno (anemia), lo cual puede producir cansancio y dificultad al respirar cuando se realiza algún ejercicio.
- Efectos en la respiración: sentirse sin aliento y dificultad al respirar (disnea).
- Efectos en el estómago y el aparato digestivo: diarrea

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

- Efectos en la sangre: disminución en el número de leucocitos (células sanguíneas que luchan contra la infección) en sangre (leucopenia), disminución del número de plaquetas en sangre (trombocitopenia), lo cual puede causar cardenales y sangrado y una disminución del número de varios tipos de células sanguíneas al mismo tiempo (pancitopenia)
- Efectos en el sistema nervioso central: dolor de cabeza, dificultad para dormir (insomnio), trastorno del gusto (disgeusia), disminución de la sensibilidad al tocar (hipoestesia), hormigueo o sarpullido en la piel (parestesia), pérdida de sensibilidad en manos o pies (neuropatía periférica), mareos y ataques (convulsiones).
- Efectos en los ojos: dolor ocular, inflamación dentro del ojo (edema), separación de la parte de atrás del ojo (desprendimiento de la retina) y moscas volantes.
- Efectos en los oídos: dolor de oídos.
- Efectos en la respiración: tos.
- Efectos en el estómago y en la digestión: náuseas y vómitos, dolor de estómago, estreñimiento, gases, indigestión (dispepsia) y dificultad al tragar (disfagia).
- Efectos en la piel: inflamación de la piel (dermatitis), picores (prurito) y sudoración nocturna.
- Efectos en los músculos, articulaciones y huesos: dolor de espalda, dolor en los músculos (mialgia), dolor de las articulaciones (artralgia), rigidez de los músculos y calambres musculares.
- Infecciones: infección fúngica en la boca (candidiasis oral), infecciones causadas por bacterias o virus en la sangre, inflamación de las células de la piel (celulitis), inflamación o infección de los riñones o de la vejiga.
- Efectos en el hígado: aumento de algunas enzimas del hígado, las cuales sólo se pueden ver en los análisis de sangre.
- Efectos en los riñones: cambios en el funcionamiento normal de los riñones.
- Efectos en la alimentación: pérdida de apetito (anorexia) y pérdida de peso.
- Efectos generales: cansancio, fiebre, dolor, dolor de pecho, pérdida de energía (astenia), malestar general.
- Efectos en el humor y el comportamiento: depresión, ansiedad, confusión y pensamientos perturbados.

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

- Efectos en el corazón: cambios en el ritmo cardíaco (arritmias).
- Efectos en la circulación: presión sanguínea baja (hipotensión), lo que puede causar que sientas un ligero desmayo o debilidad.
- Efectos en la sangre: un descenso en la producción de células sanguíneas en la médula ósea.
- Efectos en los nervios: agitación o temblores.
- Efectos en los ojos: enrojecimiento e inflamación de los ojos (conjuntivitis) y visión anormal.
- Efectos en los oídos: sordera.
- Efectos en el estómago y la digestión: inflamación del estómago, úlceras en la boca e inflamación del páncreas (pancreatitis) con la que se puede notar un dolor fuerte en el estómago y la espalda.
- Efectos en la piel: pérdida de pelo (alopecia), picor o hinchazón (urticaria) y piel seca.
- Efectos en los riñones: sangre en la orina (hematuria) y fallo renal.
- Efectos en el hígado: un aumento de la enzima del hígado llamada alanina aminotransferasa (la cual sólo se detectará en los análisis de sangre).
- Efectos en la fertilidad: infertilidad en el hombre.
- Efectos en el humor y el comportamiento: cambios inesperados en el humor y en el comportamiento, pérdida de contacto con la realidad como escuchar voces o ver cosas que no están ahí, agitación.



Efectos adversos raros (puede afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas):

- Efectos en la sangre: fallo en la producción de todo tipo de células de la sangre (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) en la médula ósea.

Únicamente en pacientes con SIDA tratados con Valgard® 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.

Comunicación de efectos adversos:

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 o farmacéutico.

“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”.

¿CÓMO DEBO CONSERVAR VALGARD®?

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 25°C.

Solo para Frascos:

El medicamento se debe utilizar dentro de los 9 meses después de la apertura del frasco.

PRESENTACIONES

Blisters:

Envases conteniendo 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos cada uno.

Frascos:

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos cada uno.

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

Elaborado en: Teva Czech Industries s.r.o.; Ostravska 29, c.p. 305, 74770, Opava-Komarov, República Checa.

Empaque secundario alternativo: Ivax Argentina S.A., Juan Jose Castelli 6701, Villa Adelina, Buenos Aires, Argentina.

IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Para mayor información contactarse al 0800-666-3342.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Fecha de última revisión:/.....

[LOGO]



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



Buenos Aires, 10 DE MARZO DE 2021.-

DISPOSICIÓN N° 1772

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59405**

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: IVAX ARGENTINA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6023

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: VALGARD

Nombre Genérico (IFA/s): VALGANCICLOVIR

Concentración: 450 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

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

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

VALGANCICLOVIR 450 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 70 mg NÚCLEO 1
MANITOL 86,23 mg NÚCLEO 1
SILICA COLOIDAL ANHIDRA 3,4 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 4,02 mg NÚCLEO 1
CROSPVIDONA(TIPO A) 10,05 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 10,72 mg CUBIERTA 1
LACTOSA MONOHIDRATO 6,7 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO E 171 6,218 mg CUBIERTA 1
TRIACETINA 2,948 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO E172 0,214 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA PP Y CIERRE SEGURO PARA NIÑOS + DESECANTE - BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)/PVC

Contenido por envase primario: FRASCOS:

CADA FRASCO CONTIENE 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

CADA FRASCO CONTIENE 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTERS:

CADA BLISTER CONTIENE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: FRASCOS:

CADA ENVASE CONTIENE 1 FRASCO CON 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

CADA ENVASE CONTIENE 1 FRASCO CON 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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



BLISTERS:

CADA ENVASE CONTIENE 1 BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN TOTAL

CADA ENVASE CONTIENE 3 BLISTERS CON 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN TOTAL

CADA ENVASE CONTIENE 6 BLISTERS CON 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN TOTAL

Presentaciones: 10, 30, 60

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, A TEMPERATURA NO MAYOR DE 25°C.

SOLO PARA FRASCOS:

EL MEDICAMENTO SE DEBE UTILIZAR DENTRO DE LOS 9 MESES DESPUÉS DE LA APERTURA DEL FRASCO.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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: Agente viral de uso sistémico.

Grupo farmacoterapéutico: Código ATC: J05A B14 (antiinfecciosos para uso sistémico, antivirales para uso sistémico, antivirales de acción directa).

Vía/s de administración: ORAL

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

Indicaciones: Valgard® está indicado para el tratamiento de inducción y mantenimiento de la retinitis por citomegalovirus (CMV, por sus siglas en inglés) en adultos con síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Valgard® está indicado para la prevención de la enfermedad de CMV en adultos y niños CMV negativos (desde el nacimiento hasta los 18 años) que han recibido un trasplante de órgano sólido de un donante CMV positivo.

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
TEVA CZECH INDUSTRIES S.R.O	OSTRAVSKA 305/29	OPAVA-KOMAROV	CHECA, REPÚBLICA (REPÚBLICA CHECA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TEVA CZECH INDUSTRIES S.R.O	OSTRAVSKA 305/29	OPAVA-KOMAROV	CHECA, REPÚBLICA (REPÚBLICA CHECA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
IVAX ARGENTINA S.A.	JUAN JOSE CASTELLI 6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
TEVA CZECH INDUSTRIES S.R.O	OSTRAVSKA 305/29	OPAVA-KOMAROV	CHECA, REPÚBLICA (REPÚBLICA CHECA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
--------------	-----------------------------------	------------------------	-----------	------

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



IVAX ARGENTINA SA	7737/16 Y 11047/16	JUAN JOSE CASTELLI N°6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
-------------------	--------------------	------------------------------	---------------------------------------	------------------------

País de elaboración: CHECA, REPÚBLICA (REPÚBLICA CHECA)

País de origen: CHECA, REPÚBLICA (REPÚBLICA CHECA)

País de procedencia del producto: CHECA, REPÚBLICA (REPÚBLICA CHECA)

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

Expediente N°: 1-0047-2001-000558-20-5



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

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