



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

*"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"*

DISPOSICIÓN Nº **5287**

BUENOS AIRES, **05 SEP 2012**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008118-12-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada VALIXA / VALGANCICLOVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg - POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 50 mg, aprobada por Certificado Nº 50.430.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° 5287

Que a fojas 384 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada VALIXA / VALGANCICLOVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg - POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 50 mg, aprobada por Certificado N° 50.430 y Disposición N° 4032/02, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., cuyos textos constan de fojas 81 a 239.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4032/02 los prospectos autorizados por las fojas 81 a 133, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **5 2 8 7**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.430 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

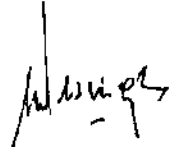
ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008118-12-6

DISPOSICION N°

js

**5 2 8 7**

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

97





"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**5.287**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.430 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: VALIXA / VALGANCICLOVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 450 mg -  
POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 50 mg.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1288/11.-	Prospectos de fs. 81 a 239, corresponde desglosar de fs. 81 a 133.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., Titular del Certificado de Autorización



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

05 SEP 2012

Nº 50.430 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes  
de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-008118-12-6

DISPOSICIÓN Nº

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

js

5287



523  
PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE  
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)



Valixa®  
Valganciclovir  
Roche

**Comprimidos recubiertos 450 mg**  
**Polvo para solución oral 50 mg**

Industria Canadiense  
Expendio bajo receta archivada

### Composición

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

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

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

### Acción terapéutica


Agente antiviral de uso sistémico.


### Indicaciones

#### Pacientes adultos

Tratamiento de la retinitis causada por Cytomegalovirus (CMV)

Valixa comprimidos recubiertos está indicado para el tratamiento de la retinitis causada por Cytomegalovirus (CMV) en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas; Ensayos clínicos).

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

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

5287



Prevención de la enfermedad causada por Cytomegalovirus (CMV)

Valixa comprimidos recubiertos está indicado para la prevención de la enfermedad causada por Cytomegalovirus (CMV) en pacientes con alto riesgo sometidos a trasplantes de riñón, corazón, o riñón-páncreas (donante CMV seropositivo/receptor CMV seronegativo [D+/R-]) (véase Características farmacológicas - Propiedades; Propiedades farmacodinámicas; Ensayos clínicos).

Pacientes pediátricos

Prevención de la enfermedad causada por Cytomegalovirus (CMV)

Valixa comprimidos recubiertos y polvo para solución oral están indicados para la prevención de la enfermedad causada por Cytomegalovirus (CMV) en pacientes (de 4 meses hasta 16 años de edad) con alto riesgo sometidos a trasplantes de riñón o corazón (véase Características farmacológicas - Propiedades; Propiedades farmacodinámicas; Ensayos clínicos).

Limitaciones de uso

Valixa no está indicado para el tratamiento de pacientes adultos o pediátricos sometidos a trasplantes hepático (véase Características farmacológicas - Propiedades; Propiedades farmacodinámicas; Ensayos clínicos).

No se ha demostrado la seguridad y eficacia de Valixa para:

- Prevención de la enfermedad causada por Cytomegalovirus (CMV) en trasplantes de órganos distintos a los mencionados (véase Características farmacológicas - Propiedades; Propiedades farmacodinámicas; Ensayos clínicos).
- Prevención de la enfermedad causada por Cytomegalovirus (CMV) en pacientes pediátricos menores de 4 meses de edad, sometidos a trasplantes de órganos sólidos (véase Características farmacológicas - Propiedades; Propiedades farmacodinámicas; Ensayos clínicos).
- Tratamiento de la enfermedad congénita causada por Cytomegalovirus (CMV) (véase Precauciones y advertencias; Pacientes pediátricos).

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

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

5287



## Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: J05A B14.

Grupo farmacoterapéutico: Agente antiviral de uso sistémico.

### Propiedades farmacodinámicas

#### Mecanismo de acción

Valganciclovir es un L-valil éster (profármaco) de ganciclovir que se obtiene por la combinación de dos diasterómeros. Después de la administración por vía oral, ambos diasterómeros se convierten rápidamente a ganciclovir mediante las esterasas intestinales y hepáticas. Ganciclovir es un análogo sintético de la 2'-desoxiguanosina, que inhibe la replicación del CMV humano en cultivos celulares e *in vivo*.

En células infectadas por CMV, ganciclovir es fosforilado inicialmente en monofosfato de ganciclovir por la proteína quinasa viral, pUL97. Las quinasa celulares median el proceso de fosforilación para producir trifosfato de ganciclovir, que luego se metaboliza lentamente por vía intracelular (vida media de 18 horas). Debido a que la fosforilación depende considerablemente de la quinasa viral, la fosforilación de ganciclovir suele ocurrir especialmente en células infectadas por el virus. La acción virostática de ganciclovir se debe a la inhibición de síntesis la polimerasa del ADN viral, pUL54, síntesis por el trifosfato de ganciclovir.

#### Acción antiviral

No se ha establecido la relación cuantitativa entre la susceptibilidad del cultivo celular de los virus de herpes humanos a los agentes antivirales y la respuesta clínica al tratamiento antiviral y no se ha ajustado la prueba de sensibilidad viral. Los resultados de la prueba de sensibilidad, expresados como la concentración del medicamento necesaria para inhibir el crecimiento del virus en el cultivo celular en un 50% (EC<sub>50</sub>) varían considerablemente en función de múltiples factores entre los que se encuentra el tipo de ensayo. Por lo tanto, los valores EC<sub>50</sub> de ganciclovir observados que inhiben la replicación del CMV humano en el cultivo celular (cepas aisladas de laboratorio y clínicas) han oscilado entre 0,08 y 22,94  $\mu\text{m}$  (0,02 a 5,75  $\mu\text{g/ml}$ ). La distribución y el rango de susceptibilidad observados en un ensayo que evaluó a 130 cepas clínicas aisladas fue 0 a 1  $\mu\text{m}$  (35%), 1,1 a 2  $\mu\text{m}$  (20%), 2,1 a 3  $\mu\text{m}$  (27%), 3,1 a 4  $\mu\text{m}$  (13%), 4,1 a 5  $\mu\text{m}$  (5%), > 5  $\mu\text{m}$  (< 1%). Ganciclovir inhibe la proliferación de células de mamíferos (CIC<sub>50</sub>) en el cultivo celular con concentraciones más altas que se extienden desde 40 hasta > 1.000  $\mu\text{m}$  (10,21 a > 250  $\mu\text{g/ml}$ ). Las colonias de células provenientes de la médula ósea son más sensibles [CIC<sub>50</sub> = 2,7 a 12  $\mu\text{m}$  (0,69 a 3,06  $\mu\text{g/ml}$ )].

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

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



### Resistencia viral

Se han seleccionado cepas aisladas de CMV con susceptibilidad reducida a ganciclovir de un cultivo celular. El crecimiento de las cepas de CMV ante la presencia de ganciclovir indujo la selección de sustituciones de aminoácidos de pUL97 (M460I, M460V, L595S y K599T) y sustituciones de aminoácidos de pUL54 (D301N, N410K, F412V, L516R, L545S, V812L, P829S y D879G). No existen datos suficientes sobre el desarrollo de resistencia a ganciclovir y se han observado numerosas vías de resistencia sin una vía predominante. Los virus que presentan resistencia al tratamiento con ganciclovir pueden manifestarse después de un período de tratamiento prolongado o profilaxis con valganciclovir mediante la selección de sustituciones de aminoácidos ya sea en la quinasa viral de la proteína pUL97, responsable de la monofosforilación de ganciclovir y/o en la polimerasa del ADN viral, pUL54. Un virus con mutaciones en el gen UL97 presenta resistencia a ganciclovir en monoterapia, mientras que un virus con mutaciones en el gen UL54 puede presentar resistencia cruzada a otros agentes antivirales dirigidos contra la polimerasa del ADN viral. La Tabla 1 presenta las sustituciones de aminoácidos observadas en individuos que no responden al tratamiento o a la profilaxis.

**Tabla 1. Enumeración de las sustituciones de aminoácidos asociadas con la resistencia al tratamiento y observadas en el CMV de pacientes que no respondieron al tratamiento con ganciclovir o a la profilaxis administrada.**

<u>UL97</u>	<u>L405P, A440V, M460I/V, V466G/M, H520Q, del 590-593, A591D/V, C592G, A594G/T/V/P, L595F/S/T/W, del 595, del 595-603, E596D/G, K599E/M, del 600-601, del 601-603, C603W/R/Y, C607F/Y</u>
<u>UL54</u>	<u>E315D, N408D/K/S, F412C, D413A/E, L501F/I, T503I, K513E/N/R, I521T, P522A/L/S, L545S, D588E/N, G629S, S695T, E756K, V781I, V787L, L802M, A809V, T813S, T821I, A834P, G841A/S, D879G, A972V, del 981-982, A987G</u>

Nota: Es posible que existan otras vías de resistencia a ganciclovir.

Se evaluó la presencia de sustituciones de aminoácidos asociados a la resistencia a ganciclovir en un estudio que prolongaba el período de profilaxis para CMV de 100 días a 200 días postrasplante en pacientes adultos que recibieron trasplantes de riñón y que presentaban un alto riesgo a desarrollar enfermedad CMV (D+/R-) (véase *Características farmacológicas - Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad*). Se detectaron sustituciones de aminoácidos asociados a resistencia conocida a ganciclovir en cinco sujetos del grupo de 100 días y en cuatro sujetos del grupo de 200 días que cumplían con los criterios del análisis de resistencia. En seis sujetos, se detectaron las siguientes sustituciones de aminoácidos asociadas con la resistencia al tratamiento en pUL97: grupo de 100 días: A440V, M460V, C592G; grupo de 200 días: M460V, C603W. En tres sujetos, se detectaron las siguientes sustituciones de aminoácidos asociadas con la resistencia al tratamiento en pUL54: grupo de 100 días: E315D, grupo de 200 días: E315D, P522S. En general, se observó que la detección de sustituciones de aminoácidos con resistencia conocida a ganciclovir en los pacientes ocurría con mayor frecuencia en pacientes durante la administración de profilaxis que después de finalizar dicho tratamiento (5/12 [42%]: durante el tratamiento comparado con 4/58 [7%] después del tratamiento). Se prevé resistencia viral potencial en pacientes que presentan respuesta clínica pobre o que experimentan excreción viral persistente durante el tratamiento.

528



Resistencia cruzada

Se han observado casos de resistencia cruzada en sustituciones de aminoácidos seleccionadas de un cultivo celular de ganciclovir, cidofovir o foscarnet. La Tabla 2 presenta las sustituciones de aminoácidos que se observaron como consecuencia de la susceptibilidad reducida a ganciclovir y cidofovir y/o foscarnet.

Tabla 2. Enumeración de las sustituciones de aminoácidos UL54 con resistencia cruzada entre ganciclovir, cidofovir y/o foscarnet.

<u>Resistencia cruzada a cidofovir</u>	<u>D301N, N408D/K, N410K, F412C/V, D413E, L501I, T503I, K513E/N, L516R, I521T, P522S/A, L545S, D588N, E756K, V787L, V812L, T813S, A834P, G841A, del 981-982, A987G</u>
<u>Resistencia cruzada a foscarnet</u>	<u>F412C, D588N, E756K, V781I, V787L, L802M, A809V, V812L, A834P, T813S, 7821I, G841A, del 981-982</u>

Ensayos clínicos

Pacientes adultos

Tratamiento de inducción para retinitis CMV: En un estudio aleatorizado, con fase de extensión abierta, controlado, en 160 pacientes con SIDA y nuevo diagnóstico de retinitis CMV que fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir tratamiento con Valixa comprimidos recubiertos (900 mg dos veces por día durante 21 días, y luego 900 mg una vez por día durante 7 días) o con la solución intravenosa de ganciclovir (5 mg/kg dos veces por día durante 21 días, y luego 5mg/kg una vez por día durante 7 días). Los participantes del estudio eran: hombres (91%), caucásicos (53%), hispanicos (31%) y afroamericanos (11%). La mediana de edad era 39 años, la mediana del ARN VIH-1 inicial era 4,9 log<sub>10</sub>, y la mediana del recuento celular CD4 era 23 células/mm<sup>3</sup>. La progresión de la retinitis CMV observada en la revisión enmascarada de fotografías de la retina tomadas al inicio y en la semana 4 fue el criterio de valoración primario del tratamiento de inducción a 3 semanas. La Tabla 3 presenta los resultados obtenidos hasta la semana 4.

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

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

5287



**Tabla 3. Revisión enmascarada de las fotografías de la retina en el estudio para retinitis CMV en la semana 4.**

	<b>Ganciclovir por vía intravenosa</b>	<b>Valixa comprimidos recubiertos</b>
<b>Progresión de la retinitis CMV en la semana 4</b>	<b>n = 80</b>	<b>n = 80</b>
<b>Pacientes con progresión</b>	<b>7</b>	<b>7</b>
<b>Pacientes sin progresión</b>	<b>63</b>	<b>64</b>
<b>Muerte</b>	<b>2</b>	<b>1</b>
<b>Interrupción por evento adverso</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Sin recurrencia</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>CMV no confirmada al inicio o fotografías no aptas para interpretación al inicio</b>	<b>6</b>	<b>5</b>

Tratamiento de mantenimiento para retinitis CMV: No existen datos clínicos comparativos sobre la eficacia de Valixa comprimidos recubiertos para el tratamiento de mantenimiento de la retinitis CMV ya que todos los pacientes del estudio para retinitis CMV recibieron Valixa comprimidos recubiertos en la fase de extensión abierta después de la semana 4. No obstante, después de administrar 900 mg de Valixa comprimidos recubiertos una vez por día y 5 mg/kg de ganciclovir por vía intravenosa una vez por día, la ABC para ganciclovir es similar. Si bien la  $C_{máx}$  de ganciclovir es menor después de administrar Valixa comprimidos recubiertos en comparación con ganciclovir por vía intravenosa, es superior a la  $C_{máx}$  posterior a la administración de ganciclovir por vía oral (véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas). De este modo, el perfil del tiempo de concentración plasmática similar al de los productos farmacológicos aprobados para la terapia de mantenimiento de la retinitis CMV justifica el uso de Valixa comprimidos recubiertos como terapia de mantenimiento.

Prevención de la enfermedad CMV en pacientes que recibieron trasplantes de corazón, riñón, riñón-páncreas o hígado: Se realizó un estudio doble-ciego, de doble simulación, con comparador activo en 372 pacientes que recibieron trasplantes de corazón, hígado, riñón, o riñón-páncreas con alto riesgo de enfermedad CMV (D+/R-). Los pacientes fueron distribuidos en forma aleatoria (2 Valixa : 1 ganciclovir por vía oral), empazando en los 10 días desde el trasplante hasta el día 100 postrasplante. La proporción de pacientes que desarrollaron enfermedad CMV, incluyendo síndrome CMV y/o enfermedad invasiva del tejido durante los primeros 6 meses postrasplante fue similar entre el grupo tratado con Valixa comprimidos recubiertos (12,1%; n = 239) y el grupo tratado con ganciclovir por vía oral (15,2%, n = 125). Sin embargo, en pacientes que recibieron trasplantes de hígado, la incidencia de la enfermedad CMV invasiva del tejido fue significativamente superior en el grupo tratado con Valixa en comparación con el grupo tratado con ganciclovir. La Tabla 4 presenta estos resultados.

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

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

28/7



La mortalidad a los seis meses fue 3,7% (9/244) en el grupo tratado con Valixa y 1,6% (2/126) en el grupo tratado con ganciclovir por vía oral.

**Tabla 4. Porcentaje de pacientes con enfermedad CMV, enfermedad CMV invasiva del tejido o síndrome CMV según tipo de órgano: Comité de evaluación, población ITT a 6 meses.**

Organos	Enfermedad CMV <sup>1</sup>		Enfermedad CMV invasiva del tejido		Síndrome CMV <sup>2</sup>	
	VGCV (n = 239)	GCV (n = 125)	VGCV (n = 239)	GCV (n = 125)	VGCV (n = 239)	GCV (n = 125)
Hígado (n = 177)	19% (22/118)	12% (7/59)	14% (16/118)	3% (2/59)	5% (6/118)	9% (5/59)
Riñón (n = 120)	6% (5/81)	23% (9/39)	1% (1/81)	5% (2/39)	5% (4/81)	18% (7/39)
Corazón (n = 56)	6% (2/35)	10% (2/21)	0% (0/35)	5% (1/21)	6% (2/35)	5% (1/21)
Riñón/páncreas (n = 11)	0% (0/5)	17% (1/6)	0% (0/5)	17% (1/6)	0% (0/5)	0% (0/6)

GCV = ganciclovir por vía oral; VGCV = valganciclovir.

<sup>1</sup> Cantidad de pacientes con enfermedad CMV = Cantidad de pacientes con enfermedad CMV invasiva del tejido o síndrome CMV.

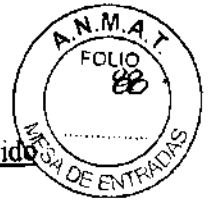
<sup>2</sup> El síndrome CMV se definió como la evidencia de viremia por CMV acompañada por fiebre  $\geq 38^\circ \text{C}$ . en dos o más oportunidades con un intervalo de por lo menos 24 horas en un período de 7 días, y uno o más de los siguientes síntomas: malestares, leucopenia, linfocitosis atípica, trombocitopenia, y aumento de las transaminasas hepáticas.

Prevención de la enfermedad CMV en pacientes con trasplantes de riñón: Se realizó un estudio doble-ciego, controlado con placebo en 326 pacientes con trasplante de riñón con alto riesgo de enfermedad CMV (D+/R-) para evaluar la eficacia y la seguridad de prolongar la profilaxis para CMV con Valixa de 100 a 200 días postrasplante. Los pacientes fueron distribuidos en forma aleatoria (en una proporción 1 : 1) para recibir Valixa comprimidos recubiertos (900 mg una vez por día) en los 10 días desde el trasplante ya sea el día 200 postrasplante o hasta el día 100 postrasplante seguido por 100 días de tratamiento con placebo. La prolongación del período de profilaxis para CMV con Valixa hasta el día 200 postrasplante demostró superioridad en la prevención de la enfermedad CMV en los primeros 12 meses postrasplante en pacientes con alto riesgo que recibieron trasplante de riñón en comparación con el régimen de dosificación de 100 días (criterio de valoración primario). La Tabla 5 presenta estos resultados.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 11.336.789  
DIRECTOR TECNICO

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

5287



**Tabla 5. Porcentaje de pacientes con enfermedad CMV, enfermedad CMV invasiva del tejido o síndrome CMV que recibieron trasplante de riñón, población ITT a los 12 meses.**

	<u>Enfermedad CMV<sup>1</sup></u>		<u>Enfermedad CMV Invasiva del tejido</u>		<u>Síndrome CMV<sup>2</sup></u>	
	<u>100 días VGCV (n=163)</u>	<u>200 días VGCV (n=155)</u>	<u>100 días VGCV (n=163)</u>	<u>200 días VGCV (n=155)</u>	<u>100 días VGCV (n=163)</u>	<u>200 días VGCV (n=155)</u>
<u>Casos</u>	<u>36,8% (60/163)</u>	<u>16,8% (26/155)</u>	<u>1,8% (3/163)<sup>3</sup></u>	<u>0,6% (1/155)</u>	<u>35,0% (57/163)</u>	<u>16,1% (25/155)</u>

VGCV = valganciclovir.

<sup>1</sup> Cantidad de pacientes con enfermedad CMV = Cantidad de pacientes con enfermedad CMV invasiva del tejido o síndrome CMV.

<sup>2</sup> El síndrome CMV se definió como la evidencia de viremia por CMV acompañada por al menos uno de los siguientes síntomas: fiebre ( $\geq 38^\circ \text{C}$ ), malestares severos, leucopenia, linfocitosis atípica, trombocitopenia, y aumento de las transaminasas hepáticas.

<sup>3</sup> Dos pacientes del grupo de 100 días presentó enfermedad CMV invasiva del tejido y síndrome CMV; sin embargo, en estos pacientes sólo se consideró la enfermedad CMV invasiva del tejido.

El porcentaje de pacientes con trasplante de riñón que desarrollaron enfermedad CMV a los 24 meses postrasplante fue 38,7% (63/163) para el régimen de dosificación de 100 días y 21,3% (33/155) para el régimen de dosificación de 200 días.

#### Pacientes pediátricos

Prevención de CMV en pacientes pediátricos que recibieron trasplantes de órganos sólidos: Un estudio farmacocinético con fase de extensión abierta para evaluar la seguridad de la administración oral de Valixa (Valixa polvo para solución oral o comprimidos recubiertos) reclutó a sesenta y tres niños, de entre 4 meses y 16 años de edad, que recibieron trasplantes de órganos sólidos (riñón, 33; hígado, 17; corazón, 12; y riñón/hígado, 1) y en riesgo de desarrollar enfermedad CMV. Los pacientes que recibieron Valixa una vez por día inmediatamente después del trasplante hasta un máximo de 100 días postrasplante. Las dosis diarias de Valixa se calcularon en cada visita de estudio en función del área de superficie corporal y de la depuración de creatinina modificada (véase Posología y formas de administración).

La farmacocinética de ganciclovir fue similar en todos los tipos de órganos trasplantados y rangos etarios. Las exposiciones promedio diarias a ganciclovir en pacientes pediátricos fueron similares a las observadas en pacientes adultos que recibieron trasplantes de órganos sólidos y 900 mg de Valixa una vez por día (*Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*). No se registraron casos de enfermedad CMV durante el estudio. Se observó viremia CMV en 7 (11%) pacientes durante el estudio. No obstante, ninguno de estos eventos se ajustaba a la definición propuesta para el síndrome CMV.

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

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

57207



De acuerdo con los datos farmacocinéticos, de seguridad y eficacia de este estudio y de los datos de eficacia extrapolados obtenidos en un estudio realizado en adultos, el tratamiento con Valixa por vía oral está indicado para la prevención de la enfermedad CMV en niños de entre 4 meses y 16 años de edad que recibieron trasplantes de riñón y corazón y que están en riesgo de desarrollar enfermedad CMV. No se ha aprobado el tratamiento con Valixa para prevenir CMV en adultos que recibieron trasplantes hepáticos. De este modo, no se recomienda administrar Valixa como profilaxis para CMV en pacientes pediátricos que recibieron trasplantes hepáticos, ya que la eficacia de este tratamiento no puede extrapolarse de los datos obtenidos en la población de pacientes adultos.

**Propiedades farmacocinéticas**


Debido a que ganciclovir se elimina principalmente en los riñones, será necesario reducir las dosis de Valixa comprimidos recubiertos y polvo para solución oral, en función de la depuración de creatinina (véase Posología y formas de administración).

**Farmacocinética en pacientes adultos**

Se ha evaluado la farmacocinética de valganciclovir y ganciclovir después de administrar comprimidos recubiertos de valganciclovir en pacientes con VIH y CMV seropositivo, pacientes con SIDA y retinitis CMV y en pacientes que recibieron trasplantes de órganos sólidos.

La Tabla 6 presenta los parámetros farmacocinéticos de ganciclovir después de administrar 900 mg de Valixa comprimidos recubiertos y 5 mg/kg de ganciclovir por vía intravenosa y 1.000 mg de ganciclovir tres veces por día por vía oral en pacientes con VIH positivo/CMV positivo.

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

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

26

52



**Tabla 6. Parámetros farmacocinéticos promedio de ganciclovir\* en voluntarios sanos y en adultos con VIH positivo/CMV positivo con la dosis de mantenimiento.**

<u>Formulación</u>	<u>Valixa comprimidos recubiertos</u>	<u>Ganciclovir por vía intravenosa</u>	<u>Ganciclovir comprimidos</u>
<u>Dosis</u>	900 mg una vez por día con las comidas	5 mg/kg una vez por día	1.000 mg tres veces por día con las comidas
<u>ABC<sub>0-24h</sub> (µg•h/ml)</u>	29,1 ± 9,7 (3 estudios, n = 57)	26,5 ± 5,9 (4 estudios, n = 68)	Rango de promedios de 12,3 a 19,2 (6 estudios, n = 94)
<u>C<sub>máx</sub> (µg/ml)</u>	5,61 ± 1,52 (3 estudios, n = 58)	9,46 ± 2,02 (4 estudios, n = 68)	Rango de promedios de 0,955 a 1,40 (6 estudios, n = 94)
<u>Biodisponibilidad absoluta (%)</u>	59,4 ± 6,1 (2 estudios, n = 32)	No aplicable	Rango de promedios de 6,22 a 1,29 a 8,53 ± 1,53 (2 estudios, n = 32)
<u>Vida media de eliminación (hr)</u>	4,08 ± 0,76 (4 estudios, n = 73)	3,81 ± 0,71 (4 estudios, n = 69)	Rango de promedios de 3,86 a 5,03 (4 estudios, n = 61)
<u>Depuración renal (ml/min/kg)</u>	3,21 ± 0,75 (1 estudio, n = 20)	2,99 ± 0,67 (1 estudio, n = 16)	Rango de promedios de 2,67 a 3,98 (3 estudios, n = 30)

\* Datos recolectados en estudios de dosis única y múltiples en voluntarios sanos, pacientes con VIH positivo y pacientes con VIH positivo/CMV positivo con y sin retinitis. En los pacientes con retinitis CMV, se observó una tendencia de concentraciones plasmáticas mayores de ganciclovir en comparación con los pacientes sin retinitis CMV.

El ABC de ganciclovir administrado como Valixa comprimidos recubiertos (900 mg una vez por día) es similar al ABC de ganciclovir después de la administración de ganciclovir por vía intravenosa (5 mg/kg una vez por día). La C<sub>máx</sub> de ganciclovir después de administrar Valixa es 40% inferior a la C<sub>máx</sub> posterior a la administración de ganciclovir por vía intravenosa. Durante la dosis de mantenimiento, el ABC<sub>0-24h</sub> y la C<sub>máx</sub> de ganciclovir después de su administración por vía oral (1.000 mg tres veces por día) son inferiores en comparación a Valixa y ganciclovir por vía intravenosa. La C<sub>mín</sub> de ganciclovir después de administrar ganciclovir por vía intravenosa y Valixa es inferior a la C<sub>mín</sub> después de la administración de ganciclovir por vía oral. Se desconoce la significancia clínica de las diferencias en los parámetros farmacocinéticos de ganciclovir posterior a la administración de Valixa comprimidos recubiertos, de ganciclovir cápsulas y ganciclovir por vía intravenosa.

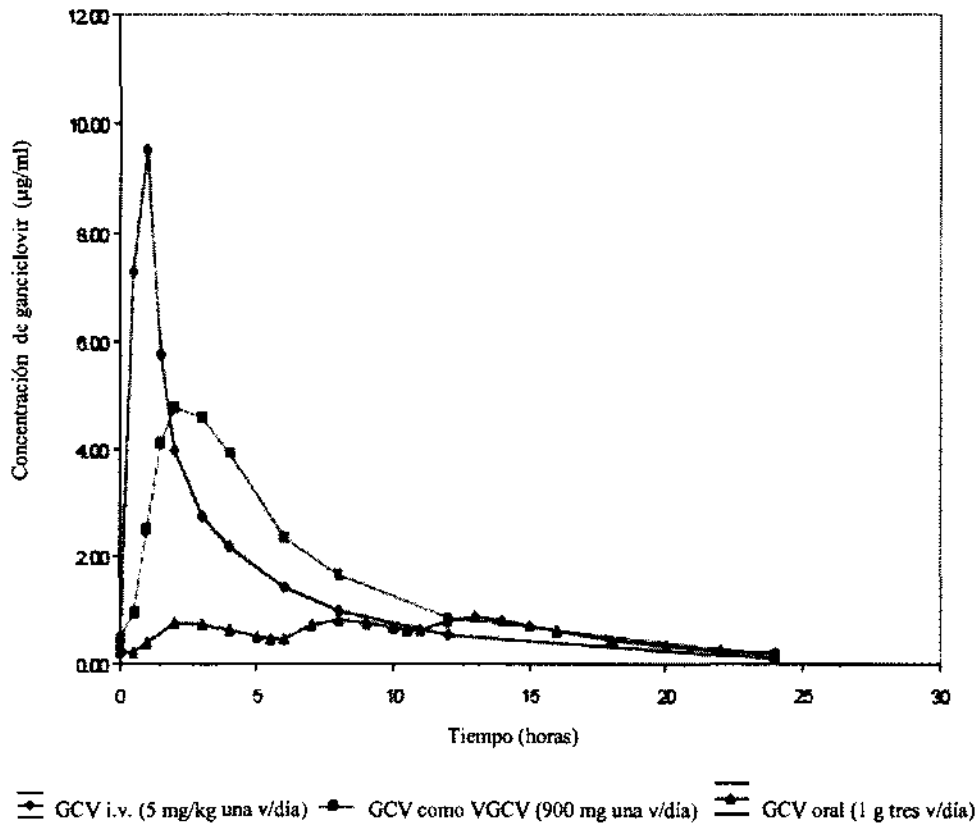
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.316.789  
DIRECTOR TECNICO

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

5287



**Figura 1. Perfiles del tiempo de concentración plasmática de ganciclovir en pacientes con VIH positivo/CMV positivo\***



\* Los perfiles del tiempo de concentración plasmática de ganciclovir (GCV) como valganciclovir (VGCV) y ganciclovir por vía intravenosa se observaron en un estudio con dosis múltiples (n = 21 y n = 18, respectivamente) en pacientes con VIH positivo/CMV positivo con retinitis CMV. El perfil del tiempo de concentración plasmática para ganciclovir por vía oral se observó en un estudio con dosis múltiples (n = 24) en pacientes con VIH positivo/CMV positivo sin retinitis CMV.

En pacientes que recibieron trasplantes de órganos sólidos, la exposición sistémica promedio a ganciclovir fue 1,7 veces mayor después de administrar 900 mg de Valixa comprimidos recubiertos una vez por día en comparación con 1.000 mg de ganciclovir en cápsulas tres veces por día, administrando ambos medicamentos de acuerdo con los algoritmos de dosificación de la función renal. Las exposiciones sistémicas a ganciclovir que se alcanzaron fueron similares en todos los pacientes que recibieron trasplantes de riñón, corazón e hígado según una evaluación farmacocinética poblacional (Tabla 7).

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

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



**Tabla 7. Parámetros farmacocinéticos promedio según tipo de trasplante de órgano.**

<u>Parámetro</u>	<u>Ganciclovir cápsulas</u>	<u>Valixa comprimidos recubiertos</u>
<u>Dosis</u>	<u>1.000 mg tres veces por día con las comidas</u>	<u>900 mg una vez por día con las comidas</u>
<u>Pacientes con trasplantes de corazón</u>	<u>n = 13</u>	<u>n = 17</u>
<u>ABC<sub>0-24h</sub> (µg•h/ml)</u>	<u>26,6 ± 11,6</u>	<u>40,2 ± 11,8</u>
<u>C<sub>máx</sub> (µg/ml)</u>	<u>1,4 ± 0,5</u>	<u>4,9 ± 1,1</u>
<u>Vida media de eliminación (hora)</u>	<u>8,47 ± 2,84</u>	<u>6,58 ± 1,50</u>
<u>Pacientes con trasplantes de hígado</u>	<u>n = 33</u>	<u>n = 75</u>
<u>ABC<sub>0-24h</sub> (µg•h/ml)</u>	<u>24,9 ± 10,2</u>	<u>46,0 ± 16,1</u>
<u>C<sub>máx</sub> (µg/ml)</u>	<u>1,3 ± 0,4</u>	<u>5,4 ± 1,5</u>
<u>Vida media de eliminación (hora)</u>	<u>7,68 ± 2,74</u>	<u>6,18 ± 1,42</u>
<u>Pacientes con trasplantes de riñón*</u>	<u>n = 36</u>	<u>n = 68</u>
<u>ABC<sub>0-24h</sub> (µg•h/ml)</u>	<u>31,3 ± 10,3</u>	<u>48,2 ± 14,6</u>
<u>C<sub>máx</sub> (µg/ml)</u>	<u>1,5 ± 0,5</u>	<u>5,3 ± 1,5</u>
<u>Vida media de eliminación (hora)</u>	<u>9,44 ± 4,37</u>	<u>6,77 ± 1,25</u>

\* Incluye riñón-páncreas.

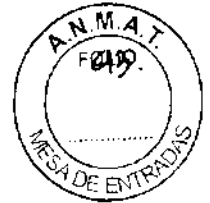
Los parámetros farmacocinéticos de ganciclovir después de administrar Valixa durante 200 días a pacientes con alto riesgo que recibieron trasplantes de riñón son similares a los observados anteriormente en pacientes que recibieron trasplantes de órganos sólidos que recibieron tratamiento con Valixa durante 100 días.

En un estudio farmacocinético realizado en pacientes que recibieron trasplantes de hígado, el ABC<sub>0-24h</sub> de ganciclovir alcanzado con 900 mg de valganciclovir fue 41,7 ± 9,9 µg•h/ml (n = 28) y el ABC<sub>0-24h</sub> alcanzado con la dosis aprobada de 5 mg/kg de ganciclovir por vía intravenosa fue 48,2 ± 17,3 µg•h/ml (n = 27).

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.388.789  
DIRECTOR TÉCNICO

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

5287



### Absorción

Valganciclovir, un profármaco de ganciclovir, es bien absorbido en el tracto gastrointestinal y se metaboliza rápidamente a ganciclovir en la pared intestinal y en el hígado. La biodisponibilidad absoluta de ganciclovir como Valixa comprimidos recubiertos después de las comidas fue de aproximadamente 60% (3 estudios, n = 18; n = 16; n = 28). La mediana de  $T_{max}$  de ganciclovir después de administrar entre 450 mg y 2.625 mg de Valixa comprimidos recubiertos osciló entre 1 y 3 horas. La proporcionalidad de la dosis en relación al ABC de ganciclovir después de administrar Valixa comprimidos recubiertos se demostró únicamente con la ingesta de alimentos. La exposición sistémica al profármaco, valganciclovir, es temporal y baja, mientras que los valores del  $ABC_{24}$  y de  $C_{max}$  son aproximadamente el 1% y el 3% de los valores de ganciclovir, respectivamente.

### Efectos nutricionales

Al administrar Valixa comprimidos recubiertos con comidas con alto contenido graso que tienen alrededor de 600 calorías en total (grasas, 31,1 g; carbohidratos, 51,6 g y proteínas 22,2g) con una dosis de 875 mg una vez por día a 16 pacientes con VIH positivo, el equilibrio del ABC de ganciclovir se incrementó en un 30% (IC 95%, 12% a 51%) y la  $C_{max}$  se incrementó en un 14% (IC 95%, -5% a 36%), sin observar extensión alguna en el tiempo hasta la concentración plasmática máxima ( $T_{max}$ ). Valixa debe administrarse con las comidas (véase Posología y formas de administración).

### Distribución

Debido a la rápida conversión de valganciclovir a ganciclovir, no fue posible establecer la unión a las proteínas plasmáticas de valganciclovir. Esta unión es entre 1% y 2% mayor a las concentraciones de 0,5 y 51  $\mu$ g/ml. Al administrar ganciclovir por vía intravenosa, el equilibrio del volumen de distribución de ganciclovir fue  $0,703 \pm 0,134$  l/kg (n = 69).

Después de administrar Valixa comprimidos recubiertos, no se encontró correlación alguna entre el ABC de ganciclovir y el peso recíproco; no es necesario calcular la dosis oral de Valixa comprimidos recubiertos en función del peso corporal.

### Metabolismo

Valganciclovir es rápidamente hidrolizado a ganciclovir; no se han detectado otros metabolitos. Ningún metabolito de ganciclovir oral radiomarcado (dosis única de 1.000 mg) representó más del 1% y el 2% de la radioactividad recuperada en heces u orina.

### Eliminación

La principal vía de eliminación de valganciclovir es la excreción renal como ganciclovir mediante filtración glomerular y secreción tubular activa. La depuración sistémica de ganciclovir por vía intravenosa fue  $3,07 \pm 0,64$  ml/min/kg (n = 68) mientras que la depuración renal fue  $2,99 \pm 0,67$  ml/min/kg (n = 16).

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

ANDREA R. MARGARIDA  
CD-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

5287




La vida media terminal ( $t_{1/2}$ ) de ganciclovir después de administrar Valixa comprimidos recubiertos por vía oral, ya sea a sujetos sanos o sujetos con VIH positivo/CMV positivo fue  $4,08 \pm 0,76$  horas ( $n = 73$ ) y  $3,81 \pm 0,71$  horas ( $n = 69$ ) después de administrar ganciclovir por vía intravenosa. En pacientes que recibieron trasplantes de corazón, riñón, riñón-páncreas e hígado, la vida media de eliminación terminal de ganciclovir después de administrar Valixa por vía oral fue  $6,48 \pm 1,38$  horas, y  $8,56 \pm 3,62$  horas después de administrar ganciclovir en cápsulas por vía oral.


### Farmacocinética en poblaciones especiales

#### Pacientes pediátricos

Se evaluó la farmacocinética de ganciclovir después de administrar valganciclovir a 63 pacientes pediátricos de entre 4 meses y 16 años de edad que recibieron trasplantes de órganos sólidos. En este estudio, los pacientes recibieron dosis orales de valganciclovir (Valixa polvo para solución oral o comprimidos recubiertos) para alcanzar una exposición equivalente a la dosis de 900 mg administrada a los pacientes adultos (véanse Posología y formas de administración; Reacciones adversas; Precauciones y advertencias; Características farmacológicas - Propiedades, Propiedades farmacodinámicas, Ensayos Clínicos).

La farmacocinética de ganciclovir fue similar en todos los tipos de órganos y rangos etarios. El modelo de farmacocinética poblacional indicó una biodisponibilidad de aproximadamente 60%. La depuración se vio positivamente influenciada por el área de superficie corporal y la función renal. La depuración total promedio fue 5,3 l/h (88,3 ml/min) para un paciente con depuración de creatinina de 70,4 ml/min. La Tabla 8 presenta la  $C_{máx}$  y el ABC promedio según la edad y el tipo de órgano.

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.36.789  
DIRECTOR TÉCNICO

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

5287



**Tabla 8. Farmacocinética promedio única dosis de ganciclovir por edad en pacientes pediátricos que recibieron trasplantes de órganos sólidos.**

Organos	Parámetro farmacocinético	Grupo etario (en años)		
		$\leq 2$ (n = 2)	$> 2$ a $< 12$ (n = 10) <sup>a,b</sup>	$\geq 12$ (n = 19)
<b>Riñón</b> (n = 31)	$ABC_{0-24h}$ ( $\mu g \cdot h/ml$ )	67,6 (13,0)	55,9 (12,1)	47,8 (12,4)
	$C_{máx}$ ( $\mu g/ml$ )	10,4 (0,4)	8,7 (2,1)	7,7 (2,1)
	$t_{1/2}$ (h)	4,5 (1,5)	4,8 (1,0)	6,0 (1,3)
<b>Hígado</b> (n = 17)	$ABC_{0-24h}$ ( $\mu g \cdot h/ml$ )	69,9 (37,0)	59,4 (8,1)	35,4 (2,8)
	$C_{máx}$ ( $\mu g/ml$ )	11,9 (3,7)	9,5 (2,3)	5,5 (1,1)
	$t_{1/2}$ (h)	2,8 (1,5)	3,8 (0,7)	4,4 (0,2)
<b>Corazón</b> (n = 12)	$ABC_{0-24h}$ ( $\mu g \cdot h/ml$ )	55,4 (22,8)	59,6 (21,0)	60,6 (25,0)
	$C_{máx}$ ( $\mu g/ml$ )	8,2 (2,5)	12,5 (1,2)	9,5 (3,3)
	$t_{1/2}$ (h)	3,8 (1,7)	2,8 (0,9)	4,9 (0,8)

<sup>a</sup> Un paciente de este grupo etario recibió un trasplante de riñón y otro de hígado. El perfil farmacocinético de este paciente no se ha incluido en este cuadro ya que no es posible establecer si los efectos observados corresponden al trasplante renal/hepático o a ninguno de ellos.

<sup>b</sup> Los perfiles farmacocinéticos de dos pacientes de este grupo etario que recibieron trasplantes renales no se han incluido en este cuadro ya que se determinó que los datos no eran aptos para evaluación.

#### Pacientes de edad avanzada

No se han establecido las características farmacocinéticas de Valixa en pacientes de edad avanzada. Debido a que los pacientes de edad avanzada suelen presentar una tasa de filtración glomerular reducida, deberá evaluarse la función renal antes y durante la administración de Valixa (véanse Posología y formas de administración, y Precauciones y advertencias).

#### Pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética de ganciclovir con una única dosis oral de 900 mg de Valixa comprimidos recubiertos se evaluó en 24 pacientes sanos con insuficiencia renal.

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

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

3/7



**Tabla 9. Farmacocinética de ganciclovir con una única dosis oral de 900 mg de Valixa comprimidos recubiertos.**

<u>Clearance de creatinina estimada (ml/min)</u>	<u>n</u>	<u>Clearance posible (ml/min) promedio ± única dosis</u>	<u>ABC<sub>0-8h</sub> (µgoh/ml) promedio ± única dosis</u>	<u>Vida media (horas) promedio ± única dosis</u>
51 - 70	6	249 ± 99	49,5 ± 22,4	4,85 ± 1,4
21 - 50	6	136 ± 64	91,9 ± 43,9	10,2 ± 4,4
11 - 20	6	45 ± 11	223 ± 46	21,8 ± 5,2
≤10	6	12,8 ± 8	366 ± 66	67,5 ± 34

La insuficiencia renal produce una disminución en la depuración de ganciclovir como valganciclovir y el consiguiente aumento de la vida media terminal. Por lo tanto, será necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

La hemodiálisis reduce las concentraciones plasmáticas de ganciclovir en aproximadamente 50% después de administrar Valixa. Los pacientes adultos que reciben tratamiento de hemodiálisis (CrCl < 10 ml/min) no pueden recibir comprimidos de Valixa ya que la dosis diaria de los comprimidos recubiertos de Valixa para estos pacientes debe ser menor a 450 mg (véanse Posología y formas de administración; y Precauciones y advertencias).

Interacciones farmacológicas

No se realizaron estudios in vivo de interacción entre medicamentos para ganciclovir. No obstante, debido a que valganciclovir se transforma rápida y considerablemente a ganciclovir, se prevén interacciones asociadas a ganciclovir para Valixa (véase Interacciones).

Los estudios de interacción farmacológica incluyeron a pacientes con función renal normal. Es posible que los pacientes con insuficiencia renal hayan registrado un aumento en las concentraciones de ganciclovir y el medicamento coadministrado después de recibir tratamiento combinado con Valixa y medicamentos que se excretan por la misma vía que el ganciclovir. Por consiguiente, deberá controlarse estrictamente a estos pacientes para detectar signos de toxicidad de ganciclovir y el medicamento coadministrado.

Las Tablas 10 y 11 enumeran los estudios de interacción farmacológicos realizados con ganciclovir. La Tabla 10 presenta los efectos del medicamento coadministrado en los parámetros farmacocinéticos de ganciclovir en plasma, mientras que la Tabla 11 describe los efectos de ganciclovir en los parámetros farmacocinéticos del medicamento coadministrado en plasma.

LUIS ALBERTO BRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.338.789  
DIRECTOR TÉCNICO

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

5200



**Tabla 10. Resultados de los estudios de interacción farmacológica con ganciclovir: efectos del medicamento coadministrado en los parámetros farmacocinéticos de ganciclovir.**

<u>Fármaco coadministrado</u>	<u>Dosis de ganciclovir</u>	<u>n</u>	<u>Parámetro farmacocinético de ganciclovir</u>
<u>100 mg de zidovudina cada 4 horas</u>	<u>1.000 mg cada 8 horas</u>	<u>12</u>	<u>ABC ↓ 17 ± 25%</u> <u>(rango: -52% a 23%)</u>
<u>500 mg de probenecida cada 6 horas</u>	<u>1.000 mg cada 8 horas</u>	<u>10</u>	<u>ABC ↑ 53 ± 91%</u> <u>(rango: -14% a 299%)</u> <u>Clearance renal de ganciclovir ↓ 22 ± 20%</u> <u>(rango: -54% a -4%)</u>
<u>1,5 g de micofenolato mofetil dosis única</u>	<u>5 mg/kg de ganciclovir i.v. dosis única</u>	<u>12</u>	<u>No se ha observado efecto alguno en los parámetros farmacocinéticos de ganciclovir (pacientes con función renal normal)</u>
<u>200 mg de didanosina cada 12 horas administrada 2 horas antes de ganciclovir</u>	<u>1.000 mg cada 8 horas</u>	<u>12</u>	<u>ABC ↓ 21 ± 17%</u> <u>(rango: -44% a 5%)</u>
<u>200 mg de didanosina cada 12 horas administrada simultáneamente con ganciclovir</u>	<u>1.000 mg cada 8 horas</u>	<u>12</u>	<u>No se observó efecto alguno en los parámetros farmacocinéticos de ganciclovir</u>
	<u>5 mg/kg de ganciclovir i.v. dos veces por día</u>	<u>11</u>	<u>No se observó efecto alguno en los parámetros farmacocinéticos de ganciclovir</u>
	<u>5 mg/kg de ganciclovir i.v. una vez por día</u>	<u>11</u>	<u>No se observó efecto alguno en los parámetros farmacocinéticos de ganciclovir</u>
<u>200 mg de trimetoprima una vez por día</u>	<u>1.000 mg cada 8 horas</u>	<u>12</u>	<u>Clearance renal de ganciclovir ↓ 16,3%</u> <u>Vida media ↑ 15%</u>

26  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 13.338.189  
 DIRECTOR TECNICO

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

5287



**Tabla 11.** Resultados de los estudios de interacción farmacológica con ganciclovir: efectos de ganciclovir en los parámetros farmacocinéticos del medicamento coadministrado.

<u>Fármaco coadministrado</u>	<u>Dosis de ganciclovir</u>	<u>n</u>	<u>Parámetro farmacocinético de ganciclovir</u>
<u>100 mg de zidovudina cada 4 horas</u>	<u>1.000 mg cada 8 horas</u>	<u>12</u>	<u><math>ABC_{0-4} \uparrow 19 \pm 27\%</math> (rango: -11% a 74%)</u>
<u>1,5 g de micofenolato mofetil dosis única</u>	<u>5 mg/kg de ganciclovir i.v. dosis única</u>	<u>12</u>	<u>No se observó interacción farmacocinética (pacientes con función renal normal)</u>
<u>200 mg de didanosina cada 12 horas administrada 2 horas antes o simultáneamente con ganciclovir</u>	<u>1.000 mg cada 8 horas</u>	<u>12</u>	<u><math>ABC_{0-12} \uparrow 111 \pm 114\%</math> (rango: 10% a 493%)</u>
<u>200 mg de didanosina cada 12 horas</u>	<u>5 mg/kg de ganciclovir i.v. dos veces por día</u>	<u>11</u>	<u><math>ABC_{0-12} \uparrow 70 \pm 40\%</math> (rango: 3% a 121%) <math>C_{máx} \uparrow 49 \pm 48\%</math> (rango: -28% a 125%)</u>
<u>200 mg de didanosina cada 12 horas</u>	<u>5 mg/kg de ganciclovir i.v. una vez por día</u>	<u>11</u>	<u><math>ABC_{0-12} \uparrow 50 \pm 26\%</math> (rango: 22% a 110%) <math>C_{máx} \uparrow 36 \pm 36\%</math> (rango: -27% a 94%)</u>
<u>200 mg de trimetoprima una vez por día</u>	<u>1.000 mg cada 8 horas</u>	<u>12</u>	<u>Aumento (12%) en <math>C_{min}</math></u>

### Datos preclínicos sobre seguridad

#### Carcinogénesis, mutagénesis, Fertilidad disminuida

No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo para Valixa. No obstante, después de la administración por vía oral, valganciclovir se transforma rápida y considerablemente a ganciclovir. Por lo tanto, al igual que ganciclovir, valganciclovir presenta potencial carcinogénico.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.355.789  
DIRECTOR TÉCNICO

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

5287



En ratones, la carcinogenicidad de ganciclovir se observó con dosis orales que registraron exposiciones 0,1 y 1,4, respectivamente, la exposición farmacológica promedio en humanos después de administrar la dosis recomendada de 5 mg/kg por vía intravenosa, en base a las comparaciones del área debajo de la curva de concentración plasmática (ABC). Con una dosis más elevada, se observó un incremento significativo en la incidencia de tumores de la glándula preputial en machos, (mucosa no glandular) en machos y hembras, y tejidos reproductivos (ovarios, útero, glándula mamaria, glándula clitorídea y vagina) e hígado en hembras. Con una dosis reducida, se observó un leve incremento en la incidencia de tumores en las glándulas preputial y harderiana en machos, estómago anterior en machos y hembras e hígado en hembras. Debe considerarse el potencial carcinogénico de ganciclovir en humanos.

Valganciclovir aumenta las mutaciones en células de linfoma en ratones. En el ensayo de micronucleosis en ratones, se observó que valganciclovir era clastogénico. Valganciclovir no fue mutagénico en el ensayo Ames de Salmonella. Ganciclovir elevó las mutaciones en células de linfoma en ratones y el daño del ADN en linfocitos humanos *in vitro*. En el ensayo de micronucleosis en ratones, se demostró que ganciclovir era clastogénico. Ganciclovir no fue mutagénico en el ensayo Ames de Salmonella.

Dado que valganciclovir se transforma en ganciclovir, se esperan efectos de toxicidad reproductiva similares a los observados para ganciclovir (véase Precauciones y advertencias). Ganciclovir limitó la conducta de apareamiento, redujo la fertilidad e incrementó la incidencia de embrioletalidad en ratones hembras después de la administración de dosis por vía intravenosa que registraron una exposición 1,7 veces de la exposición farmacológica promedio en humanos posterior a la dosis de 5 mg/kg en base a las comparaciones de ABC. Ganciclovir redujo la fertilidad en ratones machos y la hipoespermatogénesis en ratones y perros después de recibir la dosis diaria por vía oral o intravenosa. En esta especie, la exposición farmacológica sistémica (ABC) con la dosis más baja que produjo toxicidad osciló entre 0,03 y 0,01 veces de la ABC de la dosis intravenosa recomendada para humanos. Valganciclovir produjo efectos similares en la espermatogénesis de ratones, ratas y perros. Se cree que ganciclovir (y valganciclovir) puede inhibir la espermatogénesis en humanos.

#### Toxicología reproductiva y de desarrollo

Valganciclovir se transforma en ganciclovir y, como consecuencia, se esperan efectos de toxicidad reproductiva similares a los de ganciclovir. Se ha demostrado la embriotoxicidad de ganciclovir en conejos y ratones después de la administración por vía intravenosa, y la teratogenicidad en conejos. Se observaron reabsorciones fetales en al menos el 85% de los conejos y los ratones que recibieron dosis cuya exposición fue 2 veces la exposición en humanos según las comparaciones de ABC (todas las comparaciones presentadas se basan en el ABC humana posterior a la infusión única de 5 mg/kg de ganciclovir por vía intravenosa). Algunos de los efectos observados en conejos son: retraso en el crecimiento fetal, embrioletalidad, teratogenicidad y/o toxicidad maternal. Las alteraciones teratogénicas incluyeron: paladar hendido, anftalmia/microftalmia, órganos aplásicos (riñón y páncreas), hidrocefalia y braquignatia. En ratones, los efectos observados fueron toxicidad maternal/fetal y embrioletalidad.

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

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.057  
APODERADA



3 2 8 7



Las dosis intravenosas administradas por día a ratones hembras antes del apareamiento, durante la gestación y durante el período de lactancia, produjeron hipoplasia de los testículos y vesículas seminales en crías machos de un mes de edad, así como alteraciones patológicas en la región no glandular del estómago (véase Precauciones y advertencias). Según el ABC, la exposición al medicamento en ratones fue de aproximadamente 1,7 veces el ABC humana.

Los datos obtenidos utilizando un modelo de placenta humana ex vivo indican que ganciclovir atraviesa la barrera placentaria y que el mecanismo de transferencia más común podría ser la difusión simple. La transferencia no fue saturable con un rango de concentración de 1 a 10 mg/ml mediante la difusión pasiva.

## **Posología y formas de administración**

### **Información general**

- La solución oral y los comprimidos recubiertos de Valixa deben administrarse con las comidas (véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas).
- La solución oral de Valixa (50 mg/ml) deberá ser preparada por un profesional de la salud antes de suministrar el medicamento al paciente (véase Preparación de Valixa para solución oral).
- La biodisponibilidad de ganciclovir para Valixa es significativamente superior a las cápsulas de ganciclovir. Por lo tanto, no es posible reemplazar los comprimidos recubiertos de Valixa por las cápsulas de ganciclovir en un régimen de uno a uno (véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).
- Los pacientes adultos deben recibir los comprimidos recubiertos de Valixa en lugar de la solución oral.

### **Pacientes adultos con función renal normal**

Para dosis recomendadas en pacientes adultos con insuficiencia renal (véase Pacientes con insuficiencia renal).

### **Tratamiento de la retinitis causada por Cytomegalovirus (CMV)**

#### • Inducción

La dosis recomendada es de 900 mg (dos comprimidos recubiertos de 450 mg) dos veces por día durante 21 días.

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

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

- Mantenimiento

Después del tratamiento de inducción, o en pacientes adultos con retinitis CMV inactiva, la dosis recomendada es de 900 mg (dos comprimidos recubiertos de 450 mg) una vez por día.

Prevención de la enfermedad causada por Cytomegalovirus (CMV)

- La dosis recomendada para pacientes adultos que recibieron trasplantes de corazón o riñón-páncreas es de 900 mg (dos comprimidos recubiertos de 450 mg) una vez por día comenzando en los 10 días del trasplante hasta los 100 días postrasplante.
- La dosis recomendada para los pacientes adultos que recibieron trasplante de riñón es de 900 mg (dos comprimidos de 450 mg) una vez por día comenzando en los 10 días del trasplante hasta los 200 días postrasplante.

Pacientes pediátricos

Prevención de la enfermedad causada por Cytomegalovirus (CMV)

En el caso de los pacientes pediátricos de 4 meses a 16 años de edad que recibieron un trasplante renal o de corazón, se recomienda administrar Valixa una vez por día a partir de los 10 días del trasplante hasta los 100 días postrasplante. Esta dosis se ha calculado en función del área de superficie corporal (BSA – body surface area) y la depuración de creatinina (CrCl) obtenida con la fórmula de Schwartz modificada y se calcula utilizando la ecuación que aparece a continuación:

Dosis pediátrica (mg):  $7 \times \text{BSA} \times \text{CrCl}$  (calculada con la fórmula de Schwartz modificada). Si la depuración de creatinina calculada con la fórmula de Schwartz excede los  $150 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , entonces deberá utilizarse un valor máximo de  $150 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  en la ecuación.

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

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



En donde k =

0,45 para pacientes de 4 meses de edad a < 1 año,

0,45 para pacientes de 1 a < 2 años de edad (obsérvese que el valor k es 0,45 en lugar del valor habitual de 0,55).

0,55 para niños de 2 a < 13 años de edad y niñas de 2 a 16 años de edad, y

0,7 para niños de 13 a 16 años de edad.

Todas las dosis calculadas deben redondearse al incremento de 25 mg más próximo para la dosis real que ha de suministrarse. Si la dosis calculada excede los 900 mg, deberá administrarse una dosis máxima de 900 mg. La solución oral de Valixa es la formulación preferida ya que permite administrar una dosis calculada en función de la fórmula anterior. No obstante, los cromprimidos de Valixa pueden administrarse si las dosis calculadas se encuentran dentro del 10% de la concentración disponible para los comprimidos (450 mg). A modo de ilustración, si la dosis calculada es entre 405 mg y 495 mg, deberá administrarse un comprimido de 450 mg.

#### Preparación de Valixa para solución oral

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

- Medir 91 ml de agua purificada en un cilindro graduado.
- Agitar el frasco de Valixa para disolver el polvo. Retirar el precinto de seguridad para niños e introducir aproximadamente la mitad del total de agua para reconstitución al frasco y agitar con la tapa cerrada durante 1 minuto. Agregar el resto del agua y agitar con la tapa cerrada durante 1 minuto. Esta solución contiene 50 mg de base libre de valganciclovir por 1 ml.
- Retirar el precinto de seguridad para niños y presionar el adaptador hacia el cuello del frasco.
- Cerrar correctamente el frasco con el precinto de seguridad para niños. Este procedimiento permitirá asegurar la correcta posición del adaptador del frasco y el sistema de seguridad para niños de la tapa.
- Almacenar la solución oral reconstituida a una temperatura de 2° C a 8° C por un periodo de tiempo que no exceda los 49 días. No congelar.
- Escribir la fecha de vencimiento de la solución oral reconstituida en la etiqueta del frasco.

El paciente deberá recibir la Información para el Paciente, que incluye las instrucciones de administración para pacientes junto con 2 dispensadores orales (véase Información para el Paciente).

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

ANDREA R. MARGARITE  
CD-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

**Pacientes con insuficiencia renal**

La Tabla 12 enumera las dosis recomendadas para pacientes adultos con función renal reducida. En el caso de los pacientes adultos en hemodiálisis (CrCl < 10 ml/min), no es posible especificar la dosis recomendada de Valixa (véanse Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).

**Tabla 12. Dosis recomendadas para pacientes adultos con insuficiencia renal.**

<b>Valixa comprimidos recubiertos 450 mg</b>		
<b>CrCl* (ml/min)</b>	<b>Dosis de inducción</b>	<b>Dosis de mantenimiento/prevenión</b>
≥60	900 mg dos veces por día	900 mg una vez por día
40 – 59	450 mg dos veces por día	450 mg una vez por día
25 – 39	450 mg una vez por día	450 mg cada dos días
10 – 24	450 mg cada dos días	450 mg dos veces por semana
< 10 (en hemodiálisis)	No se recomienda	No se recomienda

\* La depuración de creatinina estimada se calcula a partir de la creatinina sérica mediante las siguientes fórmulas:

$$\text{Hombres} = \frac{(140 - \text{edad [años]}) \times (\text{peso corporal [kg]})}{(72) \times (\text{creatinina sérica [mg/dl]})}$$

$$\text{Mujeres} = 0,85 \times \text{el valor correspondiente al hombre}$$

En los pacientes pediátricos con insuficiencia renal, la dosis podrá determinarse utilizando las ecuaciones recomendadas ya que CrCl es un componente del cálculo (véase Pacientes pediátricos).

**Contraindicaciones**

Valixa está contraindicado para pacientes que demostraron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas (por ejemplo, anafilaxis) al tratamiento con valganciclovir, ganciclovir o cualquier componente de la formulación (véase Reacciones adversas).

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

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

5207



## Precauciones y advertencias

### Efectos hematológicos

Se han observado casos de leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, aplasia de la médula ósea y anemia aplásica en pacientes que recibieron tratamiento con Valixa o ganciclovir. No administrar Valixa a pacientes con recuentos absolutos de neutrófilos inferiores a 500 células/μl, recuento de plaquetas inferior a 25.000/μl o hemoglobina inferior a 8 g/dl.

Valixa también debe administrarse con precaución a pacientes con citopenia preexistentes o que recibieron o reciben tratamiento con medicamentos mielosupresores o irradiación. Las citopenias pueden manifestarse en cualquier momento durante el tratamiento y agravarse si continúa administrándose la dosis. Los recuentos de células suelen iniciar la recuperación entre los 3 y 7 días posteriores a la discontinuación del tratamiento.

En virtud de la frecuencia de los casos de neutropenia, anemia y trombocitopenia en pacientes tratados con Valixa (véase Reacciones adversas) deberán realizarse recuentos en sangre entera con recuentos diferenciales y plaquetarios regularmente, en especial para aquellos pacientes que hubieren desarrollado leucopenias anteriormente como consecuencia del tratamiento con ganciclovir u otros análogos nucleósidos o cuyos recuentos de neutrófilos fuesen inferiores a 1.000 células/μl al inicio del tratamiento. Deberá incrementarse el control de citopenias en caso de reemplazar el tratamiento con ganciclovir por vía oral por Valixa ante el aumento de concentraciones plasmáticas de ganciclovir después de la administración de Valixa (véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas).

### Teratogénesis y mutagénesis

Los estudios en animales demuestran el potencial teratogénico y mutagénico de ganciclovir. Por consiguiente, Valixa puede producir defectos congénitos y distintos tipos de cáncer en humanos. Deberá informarse a las mujeres en edad fértil sobre los métodos anticonceptivos que deberán utilizar durante el tratamiento y al menos en los 30 días posteriores al tratamiento con Valixa. Asimismo, los hombres deberán utilizar métodos de barrera anticonceptivos durante el tratamiento y en al menos los 90 días posteriores al tratamiento con Valixa (véanse Posología y formas de administración; y Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad).

### Carcinogénesis

Los datos obtenidos en animales indican que ganciclovir es carcinogénico. Por lo tanto, deberá considerarse el potencial carcinogénico de Valixa en humanos (véanse Posología y formas de administración; y Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad).

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.708  
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: B.139.067  
APODERADA

3287



### Insuficiencia renal aguda

Los casos de insuficiencia renal aguda pueden presentarse en:

- Pacientes de edad avanzada con o sin función renal reducida. El tratamiento con Valixa deberá administrarse con precaución a pacientes de edad avanzada, y se recomienda reducir la dosis para aquellos pacientes con función renal disminuida (véase Posología y formas de administración).
- Pacientes que reciben medicamentos nefrotóxicos potenciales. El tratamiento con Valixa deberá administrarse con precaución a pacientes que reciben medicamentos nefrotóxicos potenciales.
- Pacientes con hidratación adecuada. Todos los pacientes deberán ser hidratados correctamente.

### Pacientes con insuficiencia renal

Se recomienda reducir la dosis al administrar Valixa a pacientes con insuficiencia renal (véanse Posología y formas de administración; Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).

No deben administrarse comprimidos recubiertos de Valixa a pacientes adultos en hemodiálisis (CrCl < 10 ml/min). Los pacientes adultos en hemodiálisis deben recibir ganciclovir en función del algoritmo para la reducción de la dosis (véanse Posología y formas de administración; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).

### Pacientes pediátricos

El tratamiento con Valixa, como solución oral o en comprimidos, está indicado para la prevención de la enfermedad causada por Cytomegalovirus (CMV) en pacientes pediátricos de 4 meses a 16 años de edad que recibieron trasplantes renales o de corazón y que están en riesgo de desarrollar la enfermedad causada por CMV (véanse Indicaciones; y Posología y formas de administración).

La indicación del tratamiento con Valixa, como solución oral o en comprimidos recubiertos, para la prevención de la enfermedad causada por CMV en pacientes pediátricos de 4 meses a 16 años de edad que recibieron trasplantes de riñón o corazón se basa en los datos de la farmacocinética, seguridad y eficacia procedentes de un ensayo clínico con fase de extensión abierta para Valixa por vía oral (Valixa solución oral o en comprimidos recubiertos) en pacientes pediátricos que recibieron trasplantes de órganos sólidos y que están en riesgo de desarrollar enfermedad causada por CMV. La confirmación de los resultados de este estudio fue posible gracias a la demostración previa de la eficacia en la población de pacientes adultos (véanse Reacciones adversas; Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas, y Propiedades farmacodinámicas).

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.338.789  
DIRECTOR TÉCNICO

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

5287



No se ha demostrado la seguridad y eficacia de Valixa para solución oral y en comprimidos recubiertos en niños para:

- La prevención de la enfermedad causada por CMV en pacientes que recibieron trasplantes hepáticos.
- La prevención de la enfermedad causada por CMV en pacientes que recibieron trasplantes de órganos sólidos distintos a los mencionados anteriormente.
- La prevención de la enfermedad causada por CMV en pacientes pediátricos que recibieron trasplantes de órganos sólidos < 4 meses de edad.
- El tratamiento de la enfermedad causada por CMV congénita.

En dos estudios con fase de extensión abierta se estudió el perfil farmacocinético y la seguridad del tratamiento con Valixa para solución oral en niños.

El Estudio 1 consistía en un ensayo con fase de extensión abierta para la administración de Valixa por vía oral (Valixa para solución oral o en comprimidos recubiertos) en pacientes pediátricos que recibieron trasplantes de órganos sólidos y en riesgo de desarrollar la enfermedad causada por CMV (véase *Características farmacológicas - Propiedades, Propiedades farmacocinéticas y Propiedades farmacodinámicas*).

El Estudio 2 era una evaluación del perfil farmacocinético y farmacodinámico de Valixa para solución oral en recién nacidos con infección causada por CMV congénita que comprometía al sistema nervioso central. En el estudio se reclutaron veinticuatro recién nacidos. Todos los pacientes recibieron tratamiento durante 6 semanas en combinación con 6 mg/kg de ganciclovir administrado por vía intravenosa dos veces por día y Valixa para solución oral con dosis que oscilaban entre 14 mg/kg y 20 mg/kg dos veces por día. Los resultados farmacocinéticos demostraron que en los recién nacidos > 7 días a 3 meses de edad, las exposiciones sistémicas a ganciclovir (mediana de  $ABC_{0-12h} = 23.6$  [en un rango de 16,8 - 35,5]  $\mu g \cdot h/ml$ ;  $n = 6$ ) después de la administración de una dosis de 16 mg/kg de Valixa para solución oral dos veces por día eran similares a las exposiciones observadas en recién nacidos de hasta 3 meses con una dosis de 6 mg/kg de ganciclovir administrada por vía intravenosa dos veces por día ( $ABC_{0-12h} = 25.3$  [en un rango de 2,4 - 89,7]  $\mu g \cdot h/ml$ ;  $n = 18$ ) o a las exposiciones sistémicas a ganciclovir en adultos con una dosis de 900 mg de Valixa en comprimidos administrados dos veces por día.

No se ha demostrado la seguridad y eficacia de ganciclovir por vía intravenosa para el tratamiento de la infección causada por CMV congénita en niños y no se ha observado enfermedad similar en pacientes adultos; por lo tanto, no es posible extrapolar los resultados de eficacia a partir de la experiencia del tratamiento con ganciclovir administrado por vía intravenosa a pacientes adultos.



59/8/07

### Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios de Valixa para solución oral o en comprimidos recubiertos en pacientes adultos mayores de 65 años de edad. Los estudios clínicos de Valixa no incluyeron la cantidad de pacientes de 65 años de edad y más necesaria para determinar si la respuesta de esta población de pacientes era distinta a la de los sujetos más jóvenes. En general, la dosis para los pacientes de edad avanzada deberá seleccionarse con suma precaución, comenzando normalmente con una dosis baja del rango de dosificación que refleje la mayor frecuencia de la insuficiencia hepática, renal o cardíaca y de medicamentos concomitantes u otros tipos de tratamiento. Se ha demostrado que Valixa se excreta principalmente en los riñones, y el riesgo de reacciones tóxicas de este medicamento puede ser mayor para los pacientes con insuficiencia renal.

Debido a que el riesgo de insuficiencia renal es mayor para los pacientes de edad avanzada, la dosis deberá seleccionarse con suma precaución. Además, deberá controlarse la función renal y ajustar la dosis según corresponda (véanse Posología y formas de administración; Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).

### Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Valixa en pacientes con insuficiencia hepática.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

### Fertilidad, embarazo y lactancia

#### Fertilidad disminuida

Los datos obtenidos en estudios realizados en animales indican que ganciclovir inhibe la espermatogénesis y puede producir infertilidad posteriormente. Estos efectos pueden revertirse con dosis menores, no así con las dosis superiores (véase Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad). En los hombres, las dosis recomendadas de Valixa pueden provocar la inhibición temporal o permanente de la espermatogénesis. Los datos obtenidos en animales también sugieren que el tratamiento puede suprimir la fertilidad en las mujeres.



### Embarazo

Categoría C: Después de la administración por vía oral, valganciclovir (profármaco) se transforma a ganciclovir (principio activo) y, por lo tanto, se espera que los efectos de toxicidad reproductiva sean similares a los de ganciclovir. No se han realizado estudios adecuados y debidamente controlados con valganciclovir o ganciclovir en mujeres embarazadas. En estudios de ganciclovir realizados en animales, se observó toxicidad embrionaria/fetal y malformaciones estructurales. El tratamiento con valganciclovir sólo debe administrarse durante el embarazo si el posible beneficio para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

En estudios realizados en animales, las hembras embarazadas de ratones y conejos recibieron ganciclovir en dosis 2 veces mayor a la exposición del tratamiento en humanos (según una comparación de la ABC). Los conejos que recibieron tratamiento presentaron un aumento en las tasas de reabsorción fetal, retraso del crecimiento fetal, embriofetalidad, toxicidad maternal, paladar hendido, anoftalmia/microftalmia, órganos aplásicos (riñón y páncreas), hidrocefalia y braquignatia. En ratones, los casos de reabsorción fetal aumentada y embriofetalidad estuvieron acompañados de toxicidad maternal/fetal.

Las dosis intravenosas administradas por día 1,7 veces la exposición humana (según ABC) a ratones hembras antes del apareamiento, durante la gestación y durante el período de lactancia, produjeron hipoplasia de los testículos y las vesículas seminales en crías de un mes, así como cambios patológicos en la región no glandular del estómago. Los datos de un modelo placentario humano *ex vivo* demostraron que ganciclovir atraviesa la placenta humana. La transferencia se desarrolló por difusión pasiva y no fue saturable con un rango de concentración de 1 a 10 mg/ml (véase *Características farmacológicas - Propiedades: Datos preclínicos sobre seguridad*).

### Lactancia

Se desconoce si valganciclovir (profármaco) o ganciclovir (principio activo) se excretan en la leche materna. Debido a que valganciclovir produjo granulocitopenia, anemia y trombocitopenia en los ensayos clínicos y a que los estudios realizados en animales demostraron el potencial mutagénico y carcinogénico de ganciclovir, es posible que los lactantes experimenten eventos adversos serios a raíz de la exposición a ganciclovir (véanse *Efectos hematológicos; Teratogénesis y mutagénesis; y Carcinogénesis*). En virtud del potencial de eventos adversos serios para los lactantes, deberá determinarse si es necesario interrumpir la lactancia o el medicamento, considerando la importancia del tratamiento para la madre. Los Centros para el Control y la Prevención de la Enfermedad (*Centers for Disease Control and Prevention*) sugieren que las madres con infección por VIH no amamenten a los recién nacidos para evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH.

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

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

5 2 8/17



**Interacciones**

No se realizaron estudios de interacción farmacológica *in vivo* para valganciclovir. Sin embargo, debido a que valganciclovir se metaboliza rápida y considerablemente para transformarse en ganciclovir, es posible observar interacciones farmacológicas asociadas a ganciclovir para Valixa. La Tabla 13 enumera interacciones farmacológicas conocidas y otras potencialmente significativas asociadas a ganciclovir.

**Tabla 13. Interacciones farmacológicas conocidas o potencialmente significativas con ganciclovir.**

<u>Nombre del medicamento concomitante</u>	<u>Cambio en la concentración de ganciclovir o del medicamento concomitante</u>	<u>Observación clínica</u>
<u>Zidovudina</u>	<u>↓ Ganciclovir</u> <u>↑ Zidovudina</u>	<u>Zidovudina y Valixa puede causar neutropenia y anemia.</u>
<u>Probenecida</u>	<u>↑ Ganciclovir</u>	<u>Debe controlarse a los pacientes que reciben probenecida y Valixa para detectar signos de toxicidad por ganciclovir.</u>
<u>Micofenolato mofetil</u>	<u>↔ Ganciclovir (en pacientes con función renal normal).</u> <u>↔ Micofenolato mofetil (en pacientes con función renal normal).</u>	<u>Debe controlarse estrictamente a los pacientes con insuficiencia renal en caso de aumento de los niveles de los metabolitos de micofenolato mofetil y ganciclovir.</u>
<u>Didanosina</u>	<u>↓ Ganciclovir</u> <u>↑ Didanosina</u>	<u>Debe controlarse estrictamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad por didanosina.</u>

**Interacciones medicamentosas con Valixa**

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

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

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

ANDREA R. MARGARIDE  
CD-DIRECTORA TECNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APDOERADA

5 2 8 / 7



### Interacciones medicamentosas con ganciclovir

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

#### Imipenem-cilastatina

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

#### Zalcitabina

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

#### Estavudina

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

#### Trimetoprima

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

#### Ciclosporina

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

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

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

5287



Otras potenciales interacciones medicamentosas

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

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

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

**Reacciones adversas**

**Experiencia con Valixa**

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

**Tratamiento de la retinitis por CMV en los pacientes con SIDA**

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

LUIS ALBERTO ORESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.784  
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARITE  
CO-DIRECTORA TECNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
ARCHIVADA

5287



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

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

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

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

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

Los eventos adversos notificados con mayor frecuencia (% de pacientes), independientemente de su gravedad o relación de causalidad con el tratamiento informados en estos dos estudios clínicos (n = 370) en pacientes que recibieron Valixa fueron: diarrea (38%), pirexia (26%), náuseas (25%), neutropenia (24%) y anemia (22%). Los eventos adversos graves más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) - independientemente de su gravedad o relación de causalidad con el tratamiento - fueron: diarrea (4,3%), fiebre (4,6%), neutropenia (11,6%), anemia (7,8%), trombocitopenia (2,2%), neumonía (2,7%), neumonía por *Pneumocystis carinii* (3,0%) y desprendimiento de la retina (3,2%).

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

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

La incidencia global de eventos adversos que amenazaron la vida de los pacientes – independientemente de su gravedad o relación de causalidad con el tratamiento – fue baja: solamente anemia (2,1%) con una incidencia de  $\geq 2\%$ . Las reacciones adversas registradas con mayor frecuencia (% de pacientes), independientemente de la gravedad, que fueron considerados (remota, posible o probablemente) relacionados con el tratamiento con Valixa por los investigadores fueron: neutropenia (21%), anemia (14%), diarrea (13%) y náuseas (9%).


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


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

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

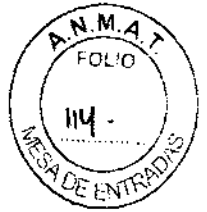
Las reacciones adversas registradas con mayor frecuencia (% de pacientes, independientemente de su gravedad) en pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos tratados hasta el día 100 postransplante considerados por el investigador como (remota, posible o probablemente) relacionados con la administración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

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

  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 13.336.784  
 DIRECTOR TECNICO

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

5287



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

Eventos adversos por sistema orgánico	Pacientes con retinitis por CMV	Pacientes con transplantes de órganos sólidos Administración hasta día 100 p.t.	
	Valganciclovir n = 370 (%)	Valganciclovir n = 244 (%)	Ganciclovir oral n = 126 (%)
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Candidiasis oral	20	3	3
Faringitis/nasofaringitis	12	4	8
Sinusitis	10	3	--
Infección de las vías respiratorias superiores	9	7	7
Gripe	9	--	--
Gripe	6	--	1
Bronquitis	6	4	2
Neumonía	5	--	--
Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>		11	9
Infección de las vías urinarias			
<b>Trastornos del sistema hematológico y linfático</b>			
Neutropenia	24	8	3
Neutropenia	22	12	15
Anemia	5	5	5
Trombocitopenia	4	14	7
Leucopenia	--	--	--

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.700  
DIRECTOR TECNICO

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

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

Eventos adversos por sistema orgánico	Pacientes con retinitis por CMV	Pacientes con transplantes de órganos sólidos Administración hasta día 100 p.t.	
	Valganciclovir n = 370 (%)	Valganciclovir n = 244 (%)	Ganciclovir oral n = 126 (%)
<b>Trastornos del sistema inmune</b> Rechazo al órgano transplantado	--	24	30
<b>Trastornos en el metabolismo y la nutrición</b>	9	3	3
Pérdida de peso	1	10	14
Aumento de la creatinina en sangre	8	4	5
Disminución del apetito	6	5	6
Deshidratación	5	--	--
Caquexia	5	3	--
Anorexia	<1	14	14
Hipercalemia	2	8	8
Hipocaliemia	<1	8	8
Hipomagnesemia	1	6	7
Hiperglucemia	<1	4	6
Hipocalcemia	<1	9	6
Hipofosfatemia			
<b>Trastornos psiquiátricos</b> Depresión	9	7	6
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Cefalea	18	22	27
Alteraciones del sueño	14	20	16
Mareos (excepto el vértigo)	9	10	6
Neuropatía periférica	7	1	1
Parestesia	6	5	5
Temblores	2	28	25
<b>Trastornos de la visión</b>			
Desprendimiento de la retina	13	--	--
Visión borrosa	6	1	4
Edema macular	4	--	--



5207



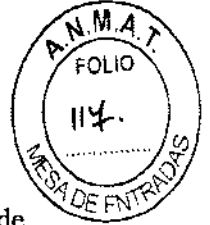
**Tabla 9.** Porcentaje de pacientes con retinitis por CMV y de receptores de trasplantes de órganos sólidos en los que ocurrieron eventos adversos en los estudios clínicos realizados con valganciclovir. (Continuación).

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

  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 13.336.189

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

5287



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

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

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

*Sistema hemático y linfático*

Pancitopenia, depresión de la médula ósea, anemia aplásica.

*Sistema urogenital*

Disminución del *clearance* de creatinina.

*Complicaciones hemorrágicas*

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

*Sistema nervioso central y periférico*

Convulsiones, trastornos psicóticos, alucinaciones, confusión, agitación.

*Generales*

Hipersensibilidad al valganciclovir.

*Hallazgos hematológicos y clínicoquímicos anormales*

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

**Tabla 10.** Anormalidades en los parámetros de laboratorio.

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

5287



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

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

#### *Experiencia con ganciclovir*

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

#### *Trastornos del sistema gastrointestinal*

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

#### *Trastornos generales*

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

#### *Trastornos del sistema inmune*

Celulitis, herpes simple.

#### *Trastornos hepatobiliares*

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

#### *Trastornos de la piel y anexos*

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

#### *Trastornos del sistema nervioso central y periférico*

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

#### *Trastornos psiquiátricos*

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

LUIS ALBERTO CHESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.338.789

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 19.139.067

57 2817



*Trastornos del sistema musculoesquelético*  
Dolor óseo,, mialgias, síndrome miasténico.

*Trastornos de las vías urinarias*  
Aumento de urea en sangre, presencia de hematuria, insuficiencia renal, poliuria, disfunción renal.

*Trastornos del sistema reproductivo*  
Dolor de las mamas, impotencia.

*Trastornos nutricionales y del metabolismo*  
Aumento de los niveles de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre, hipoglucemia, aumento de los niveles de dehidrogenasa láctica en sangre, diabetes mellitus, hipoproteinemia.

*Trastornos de la visión*  
Ambliopía, ceguera, conjuntivitis, sangrado ocular, glaucoma, retinitis, anomalías de la visión, alteración del vítreo

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

*Sentidos especiales*  
Trastornos del gusto.


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


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

*Trastornos del sistema respiratorio*  
Bloqueo de los senos paranasales.

### *Pacientes pediátricos*

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

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.318.789

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

5287



### Experiencia poscomercialización

#### *Experiencia con ganciclovir y/o valganciclovir*

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

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

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

### **Sobredosificación**

#### Experiencia con Valixa comprimidos recubiertos


Un adulto experimentó depresión de la médula ósea fatal (aplasia medular) varios días después de la administración de la dosis que fue al menos 10 veces mayor a la dosis recomendada para el grado estimado de insuficiencia renal de los pacientes.


Una sobredosis de Valixa puede producir un aumento en la toxicidad renal (véanse Posología y formas de administración; y Precauciones y advertencias).

Debido a que ganciclovir puede dializarse, el tratamiento de diálisis puede reducir eficazmente las concentraciones séricas en pacientes que han recibido una sobredosis de Valixa (véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas). Mantener la hidratación adecuada. Debe considerarse el tratamiento con factores de crecimiento hematopoyéticos (véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas).

#### Experiencia con ganciclovir por vía intravenosa

Se han notificado casos de sobredosis con ganciclovir por vía intravenosa en los ensayos clínicos y durante el período poscomercialización. La mayoría de los pacientes experimentó uno o más de los eventos adversos que se enumeran a continuación:

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 42.286.789

  
ANDREA R. MARGARTIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 48.139.067

5287



*Toxicidad hematológica*

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

*Hepatotoxicidad*

Hepatitis, trastornos de la función hepática.

*Toxicidad renal*

Hematuria agravada en un paciente con insuficiencia renal preexistente, insuficiencia renal aguda, creatinina elevada.

*Toxicidad gastrointestinal*

Dolor abdominal, diarrea, vómitos.

*Neurotoxicidad*

Temblores generalizados, convulsiones.

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

**Observaciones particulares**

**Periodo de validez**

Comprimidos recubiertos: 36 meses.

Polvo para solución oral: 24 meses.

**Precauciones especiales de conservación**

**Comprimidos recubiertos:**

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

**Polvo para solución oral:**

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

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

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO

  
ANDREA E. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I. 18.139.067

523



**Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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

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

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

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


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


Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

**Presentación**

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

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

  
LUIS ALBERTO ORESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.749  
DIRECTOR TÉCNICO

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



529





**Elaborado por:** Patheon Ind.,  
Mississauga, Canadá

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

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

Fecha de última revisión: Marzo 2012.  
NI Ped + CDS: 5.0C

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

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



### INFORMACION PARA EL PACIENTE

#### Valixa® comprimidos recubiertos y polvo para solución oral Valganciclovir

Lea toda la Información para el paciente detenidamente antes de iniciar el tratamiento y cada vez que deba reponerlo. Es posible que haya nuevos datos. No utilice esta Información para el paciente en lugar de consultar a su médico sobre su afección clínica o su tratamiento.

#### ¿Qué debo saber sobre Valixa?

- Valixa puede afectar los glóbulos y la médula ósea produciendo problemas graves y potencialmente fatales. Valixa puede reducir la cantidad de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas que usted posee. Su médico realizará exámenes de sangre regulares para controlar el estado de sus glóbulos durante el tratamiento con Valixa. De acuerdo con estos exámenes, su médico podrá ordenar la modificación de la dosis o la interrupción del tratamiento con Valixa.
- Valixa puede causar cáncer. Valixa produce cáncer en animales. Se desconoce si los pacientes humanos que reciben Valixa pueden desarrollar cáncer.
- Valixa puede causar defectos congénitos. Valixa produce efectos congénitos en animales. Se desconoce si Valixa puede causar efectos congénitos en humanos. Si usted está embarazada, consulte a su médico antes de iniciar el tratamiento con Valixa.
  - Informe a su médico de inmediato si ha quedado embarazada durante el tratamiento con Valixa.
  - Si usted es una mujer en edad fértil, debe utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con Valixa y durante al menos 30 días después del tratamiento.
  - Los hombres deben utilizar preservativos durante el tratamiento con Valixa, y durante al menos 90 días después del tratamiento, si su pareja femenina puede quedar embarazada. En caso de dudas sobre los métodos anticonceptivos, consulte a su médico.
- Valixa puede reducir la cantidad de espermatozoides en el cuerpo de un hombre y afectar la fertilidad.

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

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

- Valixa puede afectar sus riñones, y producir problemas serios tales como falla renal. Su médico podrá solicitar exámenes de sangre periódicos para controlar su función renal durante el tratamiento con Valixa y ajustar la dosis en función de los resultados de estas pruebas.
- Una vez que ha ingresado al cuerpo, Valixa se transforma en el medicamento ganciclovir. Ganciclovir es además el principio activo de Cymevene® intravenoso y cápsulas. No ingerir las cápsulas de ganciclovir o Cymevene® intravenoso si usted recibe Valixa. La dosis de los comprimidos de Valixa y las cápsulas de ganciclovir es distinta. Un comprimido de Valixa posee mayor contenido farmacológico que una cápsula de ganciclovir. Ello quiere decir que no es posible reemplazar un comprimido recubierto de Valixa por una cápsula de ganciclovir. Usted puede estar en riesgo de sobredosis y enfermarse si recibe Valixa con las cápsulas de ganciclovir o Cymevene® intravenoso. En caso de dudas sobre el medicamento, consulte a su médico.

### ¿Qué es Valixa?

Valixa es un agente antiviral de uso sistémico.

En pacientes adultos, el tratamiento con Valixa comprimidos recubiertos está indicado para:

- Retinitis citomegalovírica (CMV) en personas con Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Cuando el virus CMV ataca a los ojos, esta enfermedad recibe el nombre de retinitis CMV. Si no se administra tratamiento, la retinitis CMV puede inducir ceguera.
- Enfermedad citomegalovírica (CMV) en personas que recibieron trasplantes de corazón, riñón, o riñón-páncreas y que presentan un alto riesgo de desarrollar enfermedad CMV.

En pacientes pediátricos (4 meses a 16 años de edad), el tratamiento con Valixa comprimidos recubiertos o polvo para solución oral está indicado para:

- Enfermedad citomegalovírica (CMV) en niños que recibieron trasplantes de corazón o riñón y que presentan alto riesgo de desarrollar enfermedad CMV.

Valixa no debe administrarse a adultos o niños que recibieron trasplantes de hígado.

Se desconoce la seguridad y eficacia del tratamiento con Valixa en los siguientes casos:

- Para prevenir la enfermedad CMV en personas que recibieron otros tipos de trasplantes de órganos tales como pulmón o intestino.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.788  
DIRECTOR TECNICO

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

- Para prevenir la enfermedad CMV en niños menores a los 4 meses de edad que recibieron un trasplante de órganos.
- Para tratar la enfermedad CMV en un recién nacido con (enfermedad CMV congénita).
- En adultos mayores de 65 años de edad.

Valixa no cura la retinitis CMV. Usted aún puede presentar retinitis o experimentar retinitis agravada durante o después del tratamiento con Valixa. Es importante que continúe atendiendo a las consultas con el médico y controle su vista periódicamente.

#### ¿Quiénes no deben recibir tratamiento con Valixa?

No tome Valixa si está en hemodiálisis. Se recomienda administrar cápsulas de ganciclovir en lugar de Valixa comprimidos recubiertos.

No tome Valixa si usted es alérgico a cualquiera de sus ingredientes o si alguna vez ha experimentado una reacción alérgica seria a las cápsulas de ganciclovir o a Cymevene® intravenoso. Algunos de los síntomas de una reacción alérgica a Valixa son: dificultad repentina para respirar, respiración sibilante, edemas en todo el cuerpo, inflamación alrededor de la boca o sensación de ansiedad.

#### ¿Qué debe saber su médico antes que usted tome Valixa?

Antes de iniciar el tratamiento con Valixa, informe a su médico en caso de:

- Problemas renales. Su médico le recetará una dosis menor de Valixa o realizará controles con mayor frecuencia durante el tratamiento con Valixa.
- Problemas en los glóbulos.
- Tratamiento con radiación.
- Otras afecciones clínicas.
- Está embarazada o tiene la intención de estarlo. Se desconoce si Valixa produce efectos congénitos en el feto. Informe a su médico inmediatamente si ha quedado embarazada durante el tratamiento con Valixa. Lea atentamente "¿Qué debo saber sobre Valixa?".
- Está amamantando o tiene la intención de hacerlo. Se desconoce si Valixa pasa a la leche materna y si puede provocar un daño al bebé. Usted no debe amamantar si tiene VIH positivo debido al riesgo de transmitir el virus del VIH a su bebé a través de la leche.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que recibe, incluyendo los medicamentos de venta bajo receta y sin prescripción, vitaminas y suplementos de hierbas. Valixa y otros medicamentos puede afectarse mutuamente y producir efectos secundarios graves. En particular, indique a su médico si recibe alguno de los siguientes:

- Didanosina.
- Zidovudina.
- Probenecida.
- Micofenolato mofetil.

**¿Cómo debo recibir Valixa?**

- Tome Valixa según la indicación exacta de su médico. Su dosis de Valixa dependerá de su afección clínica.
- Los adultos sólo deben recibir Valixa comprimidos recubiertos. Los niños pueden recibir Valixa tanto en comprimidos recubiertos como en solución oral.
- Tomar Valixa con las comidas.
- No romper o triturar los comprimidos de Valixa. Evite el contacto con la piel o con los ojos. En caso de contacto con el contenido de los comprimidos recubiertos o el polvo para solución oral, limpie su piel con abundante jabón y agua y enjuague sus ojos con abundante agua.
- Si su niño debe recibir Valixa como solución oral, su médico le suministrará los dispensadores necesarios para calcular la dosis de Valixa para solución oral. A fin de asegurarse que ha calculado debidamente la dosis indicada por el médico, es importante que utilice el dispensador que se le ha suministrado. Asegúrese de leer, comprender y seguir las instrucciones que aparecen a continuación sobre la forma de administración de Valixa como solución oral y el uso del dispensador. Ante la duda, consulte a su médico. Si extravía o daña los dispensadores y ya no puede utilizarlos, comuníquese con su médico.
- En caso de omitir la dosis de Valixa, tome el medicamento tan pronto como lo recuerde. Luego, tome la próxima dosis de acuerdo al cronograma de administración. Sin embargo, si es casi el momento de recibir la próxima dosis, no tome la dosis omitida.
- Solicite la reposición del frasco de Valixa. La cantidad de virus que se encuentra en su sangre puede incrementarse si interrumpe el tratamiento, aún por un breve lapso de tiempo.

5287



- Si ha ingerido una cantidad desmedida de Valixa, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777. Es posible que deba recibir tratamiento en un hospital.
- No reemplace los comprimidos recubiertos de Valixa por las cápsulas de ganciclovir. En caso de preguntas sobre el medicamento consulte a su médico.

**¿Qué debo evitar durante el tratamiento con Valixa?**

- **Valixa puede producir convulsiones, sueño, mareos, falta de equilibrio y confusión. Usted no podrá conducir o utilizar máquinas hasta saber que efectos produce Valixa en su organismo.**

**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios del tratamiento con Valixa?**

**Valixa puede causar efectos secundarios serios (véase ¿Qué debo saber sobre Valixa?).**

**Los efectos secundarios comunes del tratamiento con Valixa en adultos y niños incluyen:**

- Diarrea.
- Náuseas, vómitos.
- Fiebre.
- Movimientos vibratorios (temblores).
- Recuentos de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas en exámenes de sangre.
- Rechazo del órgano trasplantado (injerto).

**Otros efectos secundarios comunes en niños incluyen:**

- Constipación.
- Presión arterial elevada.
- Tos y resfrios.

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

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

5267



Si usted presenta algún efecto adverso que lo molesta o no desaparece, consulte a su médico.

No se incluyen todos los efectos secundarios posibles de Valixa. Para mayor información, consulte a su médico.

Contacte a su médico para recibir asesoramiento sobre los efectos secundarios y para informar sobre posibles efectos secundarios.

### ¿Cómo debo almacenar Valixa?

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

- Mantenga el polvo seco de Valixa a temperatura inferior a 30° C.

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

- Descarte los medicamentos vencidos o los que ya no necesita.

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

- Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

### Información general sobre Valixa

No utilice Valixa para tratar una afección que no se ha indicado. No administre Valixa a otras personas, aún si presentan sus mismos síntomas, ya que puede producir daños.

Si usted desea recibir más información sobre Valixa, consulte a su médico.

### ¿Qué ingredientes posee Valixa?

Principio activo: valganciclovir.

Excipientes para los comprimidos recubiertos: povidona K30, crospovidona, celulosa microcristalina, ácido esteárico en polvo y Opadry Pink YS-1-14551a\*.

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

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

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.667

5287



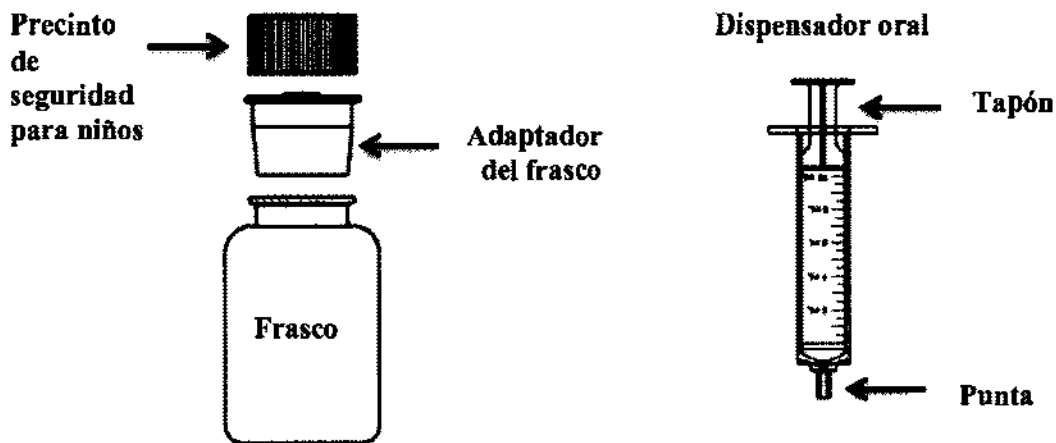
**Instrucciones de uso para el paciente**

**¿Cómo preparo la solución oral de Valixa?**

Un profesional de la salud mezclará la solución oral de Valixa para usted.

Asegúrese de leer, comprender y seguir estas instrucciones detenidamente para calcular la dosis exacta para la solución oral. Para tomar la dosis de Valixa solución oral, necesitará la tapa del frasco y un dispensador oral (véase Figura 1).

**Figura 1:**

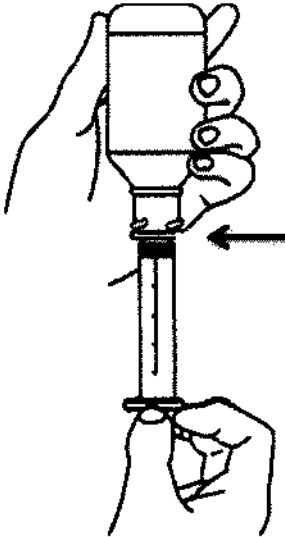


- Agite correctamente el frasco cerrado durante 5 segundos antes de cada uso.
- Retire el precinto de seguridad para niños.
- Antes de ingresar la punta del dispensador oral al adaptador del frasco, presione el tapón totalmente hacia la punta del dispensador oral.
- Introduzca la punta con firmeza para abrir el adaptador del frasco.
- Coloque toda la unidad (frasco y dispensador oral) al revés (véase Figura 2).

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

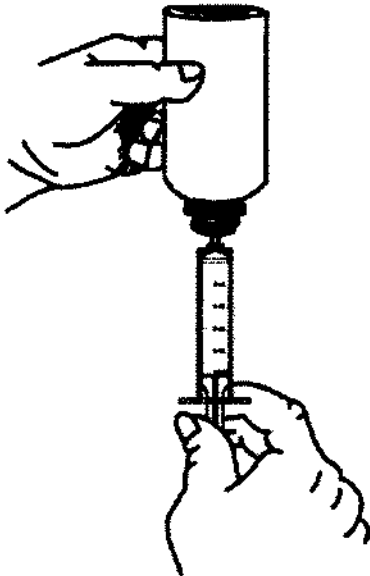
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TECNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA



**Figura 2:**

Verifique  
la posición  
del tapón  
antes de  
retirarlo

- Asegúrese de que el dispensador se haya sujetado correctamente al frasco. Lentamente, quite el tapón hasta extraer la cantidad de medicamento indicada e introdúcela en el dispensador oral (véase Figura 3).

**Figura 3:**

- Coloque toda la unidad hacia arriba y quite lentamente el dispensador oral del frasco.



- Coloque la dosis del medicamento directamente en la boca e ingiéralo. No mezclar con otros líquidos antes de administrar la dosis.
- Cierre el frasco con el precinto de seguridad para niños antes de cada uso.
- Después de tomar el medicamento, deseche (desarme) el dispensador oral de inmediato, enjuague con agua y luego seque antes de cada uso.

Evite el contacto de la piel con Valixa solución oral. En caso de contacto, higienice el área con jabón y agua abundante.

No utilice Valixa después de la fecha de vencimiento indicada en el frasco.


Comuníquese con su médico si ha extraviado o dañado su dispensador oral para recibir información sobre como continuar recibiendo su medicamento.


**Elaborado por:** Patheon Ind.,  
Mississauga, Canadá

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

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

Fecha de última revisión: Marzo 2012.  
NI Ped + CDS: 5.0C

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

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