



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-1082-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 23 de Octubre de 2018

Referencia: 1-0047-0000-002750-17-9

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002750-17-9 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 e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VALIXA / VALGANCICLOVIR CLORHIDRATO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, VALGANCICLOVIR (COMO CLORHIDRATO) 450 mg; aprobada por Certificado N° 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 N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VALIXA / VALGANCICLOVIR CLORHIDRATO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, VALGANCICLOVIR (COMO

CLORHIDRATO) 450 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-33439888-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-33440778-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50.430, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002750-17-9

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.10.23 11:40:56 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.10.23 11:41:08 -03'00'



PROYECTO DE PROSPECTO
INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Valixa®
Valganciclovir
Roche

Comprimidos recubiertos 450 mg

Industria canadiense
Expendio bajo receta archivada

Composición

Cada comprimido recubierto contiene 450 mg de valganciclovir (en forma de clorhidrato), 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.

Acción terapéutica

Agente antiviral de uso sistémico.

Indicaciones

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

Valixa está indicado para la prevención de la enfermedad por CMV en adultos y niños (desde el nacimiento hasta los 18 años) seronegativos al CMV que han recibido un trasplante de órgano sólido de un donante seropositivo al CMV.

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: J05A B14.

Grupo farmacoterapéutico: Agente antiviral de uso sistémico. Nucleósidos y nucleótidos excluyendo inhibidores de la transcriptasa inversa.

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

1

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


ANDREA R. MANÓARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APROBADA



Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Valganciclovir es un éster L-valílico (profármaco) del ganciclovir. Después de su administración oral, valganciclovir se metaboliza de manera rápida y extensa a ganciclovir por las esterasas intestinales y hepáticas. Ganciclovir es un análogo sintético de la 2'-desoxiguanosina e inhibe la replicación de los virus herpéticos *in vitro* e *in vivo*. Los virus humanos sensibles a este medicamento son el citomegalovirus humano (CMV humano), los virus del herpes simple 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2), los virus del herpes humano 6, 7 y 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), el virus de *Epstein-Barr* (EBV), el virus de la varicela zóster (VZV) y el virus de la hepatitis B (VHB).

En las células infectadas por CMV, ganciclovir se fosforila inicialmente a monofosfato de ganciclovir por la proteinquinasa vírica pUL97. La fosforilación posterior tiene lugar por quinazas celulares que producen trifosfato de ganciclovir, el cual se metaboliza lentamente dentro de la célula. Se ha demostrado que el metabolismo del trifosfato ocurre en células infectadas por HSV y por CMV humano, con vidas medias de 18 y entre 6 y 24 horas respectivamente, después de eliminar el ganciclovir extracelular. Como la fosforilación depende fundamentalmente de la quinasa vírica, el ganciclovir se fosforila preferentemente dentro de las células infectadas por el virus.

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

Actividad antivírica

La actividad *in vitro* antivírica del ganciclovir frente al CMV medida como CI₅₀ oscila en el intervalo de 0,08 µM (0,02 µg/ml) a 14 µM (3,5 µg/ml).

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

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

2


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.136.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDÉ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA

Eficacia clínica y seguridad

Pacientes adultos

Tratamiento de la retinitis por CMV

Se han realizado ensayos clínicos con Valixa en pacientes con SIDA y retinitis por CMV. Valixa ha demostrado una eficacia comparable al ganciclovir intravenoso para el tratamiento de inducción de la retinitis por CMV.

En un estudio se distribuyó aleatoriamente a pacientes recién diagnosticados de retinitis por CMV para recibir tratamiento de inducción con 900 mg de Valixa, dos veces por día, o con 5 mg/kg de ganciclovir intravenoso, dos veces por día. El porcentaje de pacientes con retinitis progresiva por CMV demostrada fotográficamente a las 4 semanas fue comparable en los dos grupos tratados, 7/70 y 7/71 pacientes progresaron en los grupos de ganciclovir intravenoso y valganciclovir respectivamente.

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

Valixa permite que la exposición sistémica de ganciclovir sea similar a la conseguida con las dosis recomendadas de ganciclovir intravenoso, la cual ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la retinitis por CMV. Se ha comprobado que el ABC del ganciclovir se correlaciona con el tiempo hasta la progresión de la retinitis por CMV.

Prevención de la enfermedad por CMV en el trasplante

Se ha efectuado un ensayo clínico doble-ciego, con doble enmascaramiento con comparador activo en pacientes con trasplante de corazón, hígado y riñón (no se incluyeron pacientes con trasplante pulmonar y gastrointestinal) con alto riesgo de enfermedad por CMV (D+/R-) que recibieron bien Valixa (900 mg una vez por día) o ganciclovir oral (1.000 mg tres veces por día), comenzando dentro de los 10 días del trasplante hasta el día 100 postrasplante. La incidencia de la enfermedad por CMV (síndrome por CMV más afección tisular invasiva) durante los primeros 6 meses postrasplante fue 12,1% en el grupo de Valixa (N = 239) comparado con 15,2% en el grupo de ganciclovir oral (N = 125).

La gran mayoría de los casos se produjo después del cese de la profilaxis (después del día 100) y los casos en el grupo de valganciclovir ocurrieron en promedio más tarde que los aparecidos en el de ganciclovir oral. La incidencia de rechazo agudo en los primeros 6 meses fue de 29,7% en pacientes randomizados a valganciclovir comparado con 36,0% en el de ganciclovir oral, siendo la incidencia por pérdida de injerto equivalente, ya que se manifestó en cada grupo en un 0,8% de los pacientes.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.886.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.39.087
APODERADA



Se ha llevado a cabo un ensayo clínico doble-ciego, controlado con placebo en 326 pacientes con trasplante de riñón y alto riesgo de enfermedad por CMV (D+/R-), para evaluar la eficacia y la seguridad de Valixa prolongando la profilaxis de CMV de 100 a 200 días postrasplante. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir Valixa comprimidos (900 mg una vez por día) dentro de los 10 días de trasplante, un grupo hasta el día 200 postrasplante y el otro grupo hasta el día 100 postrasplante continuando otros 100 días con placebo.

En la Tabla 1 se muestra la proporción de pacientes que desarrollaron la enfermedad por CMV durante los primeros 12 meses postrasplante.

Tabla 1. Porcentaje de pacientes con trasplante de riñón y enfermedad CMV¹, 12 meses. Población IT^A

	Valganciclovir 900 mg por día 100 días (n=163)	Valganciclovir 900 mg por día 200 días (n=155)	Diferencia entre los grupos de tratamiento
Pacientes con enfermedad por CMV confirmada o supuesta ²	71 (43,6%) [35,8%; 51,5%]	36 (23,2%) [16,8%; 30,7%]	20,3% [9,9%; 30,8%]
Pacientes con enfermedad por CMV confirmada	60 (36,8%) [29,4%; 44,7%]	25 (16,1%) [10,7%; 22,9%]	20,7% [10,9%; 30,4%]

¹ Se considera enfermedad por CMV tanto al síndrome por CMV como a la afección invasiva tisular.

² Confirmada, cuando se ha establecido clínicamente la enfermedad por CMV. Supuesta, cuando no se ha realizado la evaluación en la semana 52 y no hay confirmación previa de la afección.

^A Los resultados obtenidos hasta 24 meses concordaron con los encontrados hasta 12 meses: la enfermedad por CMV confirmada o supuesta fue de 48,5% en el grupo de 100 días de tratamiento frente a un 34,2% en el grupo de 200 días: la diferencia entre los grupos de tratamiento fue del 14,3% [3,2%; 25,3%]

El desarrollo de la enfermedad por CMV fue significativamente menor en pacientes con trasplante de riñón de alto riesgo cuando la profilaxis de CMV con Valixa se extendió hasta el día 200 postrasplante comparado con aquéllos que recibieron Valixa como profilaxis de CMV hasta el día 100 postrasplante.

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

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

4

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 16.139.067
APODERADA



Población pediátrica

Tratamiento de la retinitis por CMV

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar resultados de estudios realizados con Valixa en todos los subgrupos de población pediátrica en tratamiento por infección por CMV en pacientes inmunosuprimidos (véase la información sobre el uso en pediatría en Posología y formas de administración).

Prevención de la enfermedad por CMV en el trasplante

En un ensayo fase II de farmacocinética y seguridad en pacientes pediátricos (de 4 meses a 16 años de edad, N = 63) con un trasplante de órgano sólido, que fueron tratados con valganciclovir una vez por día continuando hasta los 100 días de acuerdo con el algoritmo de dosificación en pediatría (véase Posología y formas de administración), las exposiciones que se alcanzaron fueron similares a las de adultos (véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas). El seguimiento después del tratamiento fue de 12 semanas. La situación serológica por CMV D/R con respecto al inicio fue D+/R- en el 40%, D+/R+ en el 38%, D-/R+ en el 19% y D-/R- en el 3% de los casos. La presencia de virus CMV fue notificada en 7 pacientes. Las reacciones adversas observadas fueron de naturaleza similar a la de los adultos (véase Reacciones adversas).

En un estudio fase IV de tolerabilidad en pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal (de 1–16 años de edad; N = 57) que recibieron valganciclovir una vez por día durante un período de hasta 200 días conforme al algoritmo de dosificación (véase Posología y formas de administración), la incidencia de infección por CMV fue baja. El período de seguimiento después del tratamiento fue de 24 semanas. La situación serológica por CMV D/R con respecto al inicio fue D+/R+ en el 45%, D+/R- en el 39%, D-/R+ en el 7%, D-/R- en el 7% y ND/R+ en el 2% de los casos. Se informó la presencia de viremia por citomegalovirus en 3 pacientes y se sospechó un caso de síndrome por CMV en 1 paciente, que no fue confirmado mediante PCR del CMV en el laboratorio central. Las reacciones adversas observadas fueron de naturaleza similar a las de los adultos (véase Reacciones adversas).

Estos datos respaldan la extrapolación de los datos sobre eficacia de los adultos a los niños y permiten dar recomendaciones posológicas para los pacientes pediátricos.

En un estudio fase I de farmacocinética y seguridad en pacientes con trasplante cardíaco (de 3 semanas a 125 días de edad; N = 14) que recibieron una dosis una vez por día de valganciclovir según el algoritmo de dosificación pediátrica (véase Posología y formas de administración) en 2 días consecutivos, las exposiciones fueron semejantes a las registradas en adultos (véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas). El seguimiento después del tratamiento se mantuvo durante 7 días. El perfil de seguridad concordó con el observado en otros estudios en pacientes pediátricos y adultos, aunque el número de pacientes y la exposición al valganciclovir en este estudio fueron limitados.

LUIGI ALBERTO GRETA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.836.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 10.139.067
RECUPERADA



Infección congénita por CMV

La eficacia y la seguridad del ganciclovir y el valganciclovir se investigaron en dos estudios en neonatos y lactantes con infección congénita sintomática por CMV.

En el primer estudio, la farmacocinética y seguridad de una dosis única de valganciclovir (rango de dosis 14-16-20 mg/kg/dosis) fue estudiada en 24 neonatos (8 a 34 días de edad) con enfermedad congénita sintomática por CMV (véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas). Los recién nacidos recibieron tratamiento antiviral durante 6 semanas, en el que 19 de los 24 pacientes fueron tratados con valganciclovir oral hasta 4 semanas y las otras 2 semanas con ganciclovir intravenoso. A los 5 pacientes restantes se les administró ganciclovir intravenoso durante la mayoría del tiempo del estudio.

En el segundo estudio, se evaluó la eficacia y la seguridad de 6 semanas versus 6 meses de tratamiento con valganciclovir en 109 lactantes de 2 a 30 días de edad con enfermedad congénita sintomática por CMV. Todos recibieron valganciclovir por vía oral en dosis de 16 mg/kg dos veces por día durante 6 semanas. Después de 6 semanas de tratamiento, se asignó aleatoriamente a los lactantes, en una proporción 1:1, a continuar con valganciclovir con la misma dosis o a recibir el placebo correspondiente hasta completar 6 meses de tratamiento.

Esta indicación de tratamiento no está actualmente recomendada para valganciclovir. El diseño de los estudios y los resultados obtenidos son demasiado escasos para sacar conclusiones precisas sobre la eficacia y seguridad de valganciclovir.

Resistencia vírica

Los virus resistentes al ganciclovir pueden surgir después de la administración crónica de valganciclovir mediante la selección de mutaciones en el gen de la quinasa vírica (UL97) responsable de la monofosforilación del ganciclovir o del gen de la polimerasa vírica (UL54). Las mutaciones UL97 surgen antes y con más frecuencia que las mutaciones UL54. El virus que contiene mutaciones en el gen UL97 es resistente al ganciclovir sólo, siendo M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S y C603W las sustituciones asociadas con la resistencia al ganciclovir más frecuentemente informadas. Las mutaciones en el gen UL54 pueden mostrar resistencia cruzada a otros antivirales dirigidos a la polimerasa viral, y viceversa. Las sustituciones de aminoácidos en UL54 que confieren resistencia cruzada a ganciclovir y cidofovir se localizan generalmente dentro de los dominios de exonucleasa y en la región V; sin embargo, las sustituciones de aminoácidos que confieren resistencia cruzada a foscarnet son diversas, pero se concentran en y entre las regiones II (codón 696-742) y III (codón 805-845).

Tratamiento de la retinitis por CMV (pacientes adultos)

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

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

6

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067

Prevención de la enfermedad por CMV en el trasplante

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

De los 245 pacientes randomizados que recibieron valganciclovir, se examinaron 50 muestras de pacientes con sospecha de enfermedad por CMV y no se registraron mutaciones de resistencia. De los 125 pacientes randomizados en el grupo comparador de ganciclovir, se examinaron muestras de 29 pacientes con sospecha de enfermedad por CMV, y se detectaron dos mutaciones de resistencia, lo que dio lugar a una incidencia de resistencia de 6,9%.

Ensayo de extensión de la profilaxis de 100 a 200 días de tratamiento: La resistencia se evaluó en un estudio que extendió la profilaxis del CMV con valganciclovir de 100 a 200 días después del trasplante de riñón en pacientes adultos con alto riesgo de enfermedad por CMV (D+/R-). En cinco pacientes del grupo de 100 días y cuatro del de 200 días que cumplían los criterios de análisis de resistencia se detectaron las sustituciones de aminoácidos asociadas con la resistencia al ganciclovir conocida. En seis pacientes, fueron detectadas las siguientes sustituciones de aminoácidos vinculadas con la resistencia dentro de pUL97, en el grupo de 100 días: A440V, M460V, C592G; en el grupo de 200 días: M460V, C603W. En tres pacientes, se detectaron las siguientes sustituciones de aminoácidos asociadas con la resistencia dentro de pUL54, en el grupo de 100 días: E315D; en el grupo de 200 días: E315D, P522S. En general, la detección de las sustituciones de aminoácidos relacionadas con la resistencia al ganciclovir conocida se observó más frecuentemente en los pacientes durante el tratamiento de prevención que después de la terminación del mismo (durante el tratamiento: 5/12 [42%] versus después del tratamiento: 4/58 [7%]). La posibilidad de resistencia vírica debe considerarse en pacientes que presentan una respuesta clínica deficiente o experimentan excreción viral persistente durante el tratamiento.

Inmunogenicidad

No aplica.

Propiedades farmacocinéticas

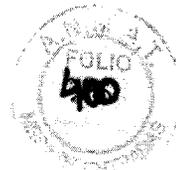
Las propiedades farmacocinéticas del valganciclovir se han evaluado en pacientes que presentaban seropositividad al VIH y CMV, pacientes con SIDA y retinitis por CMV y en aquéllos con trasplante de órgano sólido.

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

7

LUIB ALBERTO ORESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. BARRIGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 11.139.067
APODERADA



Los parámetros que controlan la exposición de ganciclovir a valganciclovir son la biodisponibilidad y la función renal. La biodisponibilidad de ganciclovir a partir de valganciclovir es comparable en todas las poblaciones de pacientes estudiadas (adultos y pediatría).

La exposición sistémica de ganciclovir en los receptores de trasplante de corazón, riñón e hígado fue similar a la observada después de la administración oral de valganciclovir de acuerdo con el algoritmo de dosificación de la función renal y el algoritmo de dosificación pediátrica (véase Posología y formas de administración).

La relación de proporcionalidad entre el ABC de ganciclovir y la dosis de valganciclovir, tras la administración de éste último en un rango de dosis de 450 a 2.625 mg, sólo se ha demostrado después de la ingesta de alimentos.

Absorción

Valganciclovir es un profármaco del ganciclovir. Se absorbe perfectamente en el tubo digestivo y se metaboliza en forma rápida y extensa en la pared intestinal y en el hígado a ganciclovir. La biodisponibilidad del ganciclovir, a partir de las dosis orales de valganciclovir, es aproximadamente del 60%. La exposición sistémica a valganciclovir es transitoria y baja, los valores del ABC_{0-24h} y la C_{máx} son de aproximadamente 1% y 3% de los de ganciclovir, respectivamente.

Efecto de la comida

Cuando los alimentos se suministraron junto con valganciclovir a la dosis recomendada de 900 mg, se observaron cifras mayores que en ayunas, tanto la media del ABC₂₄ (aproximadamente 30%) como los valores medios de C_{máx} (cerca del 14%) de ganciclovir. Así pues, se recomienda administrar Valixa con las comidas (*véase Posología y formas de administración*).

Distribución

Como el valganciclovir se convierte rápidamente en ganciclovir, no se ha determinado la unión de valganciclovir a las proteínas. El volumen de distribución (V_d) del ganciclovir en el estado estacionario alcanza $0,680 \pm 0,161$ litro/kg (n=114) después de su administración intravenosa. Para el ganciclovir intravenoso, el volumen de distribución se correlaciona con el peso corporal con valores para el volumen de distribución en estado estacionario entre 0,54-0,87 litro/kg. El ganciclovir penetra el líquido cefalorraquídeo. La unión a las proteínas plasmáticas es del 1%-2% sobre las concentraciones de ganciclovir de 0,5 y 51 $\mu\text{g/ml}$.

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

8

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.334.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. FRANCOARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 11.139.067
APODERADA



Biotransformación

El valganciclovir se hidroliza rápidamente a ganciclovir; no se han detectado otros metabolitos.

El propio ganciclovir no se metaboliza en gran medida.

Eliminación

Después de la dosificación con valganciclovir oral, el fármaco se hidroliza rápidamente a ganciclovir, el cual se elimina de la circulación sistémica por filtración glomerular y secreción tubular activa. En pacientes con función renal normal, más del 90% del ganciclovir administrado por vía intravenosa se recuperó sin metabolizar en la orina en 24 horas. En pacientes con función renal normal, las concentraciones plasmáticas de valganciclovir disminuyen con una vida media desde 0,4 horas a 2,0 horas. En estos pacientes, las concentraciones de ganciclovir disminuyen con una vida media que varía de 3,5 a 4,5 horas en forma similar a la observada después de la administración directa de ganciclovir.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

Población pediátrica

En un ensayo fase II de farmacocinética y seguridad en pacientes pediátricos (de 4 meses a 16 años de edad, N =63) con un trasplante de órgano sólido, se administró valganciclovir una vez por día continuando hasta los 100 días. Los parámetros farmacocinéticos fueron similares entre los tipos de órgano y el rango de edad y comparables a los de adultos. El modelo de población farmacocinético mostró que la biodisponibilidad fue aproximadamente del 60%. En el clearance influyó positivamente el área de superficie corporal y la función renal.

En un estudio fase I de farmacocinética y seguridad en pacientes pediátricos receptores de un trasplante cardíaco (de 3 semanas a 125 días de edad; N =14), se administró valganciclovir una vez por día durante los 2 días del estudio. En base a la farmacocinética poblacional se estimó que la biodisponibilidad media era del 64%.

Una comparación de los resultados de estos dos estudios y los hallazgos farmacocinéticos en la población de adultos muestra que los intervalos del ABC_{0-24h} fueron muy semejantes en todos los grupos de edad, incluidos los adultos. La media de los valores del ABC_{0-24h} y la $C_{máx}$ también fueron similares en los grupos pediátricos de edad < 12 años, aunque hubo una tendencia a la disminución de la media de los valores del ABC_{0-24h} y la $C_{máx}$ en todo el intervalo de edad pediátrica, que pareció correlacionarse con el aumento de la edad. Esta tendencia fue más evidente en lo que respecta a los valores medios del clearance y la vida media ($t_{1/2}$); sin embargo, esto es previsible, dado que en el clearance influyen los cambios del peso, la altura y la función renal asociados con el crecimiento del paciente, tal como indica el modelo farmacocinético poblacional.

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

9

LUIS ALBERTO CRISTINA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.103
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARCARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 11.139.067
APODERADA



Tabla 2. Resumen de los intervalos del ABC_{0-24 h} del ganciclovir estimados por el modelo de estos dos estudios, así como la media y la desviación estándar del ABC_{0-24 h}, la C_{máx}, el clearance (CL) y el t_{1/2} de los grupos de edad pediátrica relevantes, en comparación con los datos de los adultos

Parámetro farmacocinético	Adultos*	Población pediátrica			
	≥18 años (N = 160)	<4 meses (N = 14)	4 meses – ≤2 años (N = 17)	>2 años – <12 años (N = 21)	>12 años – 16 años (N = 25)
ABC _{0-24 h} (μg.h/ml)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
Rango de ABC _{0-24 h}	15,4 - 116,1	34 - 124	34 - 152	36 - 108	22 - 93
C _{máx} (μg/ml)	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
Clearance (l/h)	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
t _{1/2} (h)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

* Datos extraídos del informe del estudio PV 16000.

La dosis única diaria de Valixa se determinó en los dos estudios descriptos anteriormente en base al área de la superficie corporal (ASC) y al clearance de creatinina (CrCl) a partir de la fórmula de *Schwartz modificada* y se calculó usando el algoritmo de dosificación que se menciona en *Posología y formas de administración*.

Los parámetros farmacocinéticos de ganciclovir tras la administración de valganciclovir fueron también evaluados en dos estudios con neonatos y lactantes con enfermedad por CMV congénita. En el primer estudio, 24 neonatos de 8 a 34 días de edad, recibieron 6 mg/kg de ganciclovir intravenoso dos veces por día. Los pacientes fueron tratados con valganciclovir oral, donde el rango de la dosis de valganciclovir polvo para solución oral fue desde 14 mg/kg a 20 mg/kg dos veces por día, con una duración total de tratamiento de 6 semanas. Con una dosis de 16 mg/kg dos veces por día de valganciclovir polvo para solución oral se alcanzó una exposición de ganciclovir comparable con la de ganciclovir intravenoso 6 mg/kg dos veces por día en neonatos, y también se logró una exposición de ganciclovir similar a la dosis intravenosa de 5 mg/kg eficaz en un adulto.

En el segundo estudio, 109 neonatos de 2 a 30 días de edad recibieron 16 mg/kg de valganciclovir polvo para solución oral dos veces por día durante 6 semanas, y posteriormente 96 de los 109 pacientes incorporados fueron asignados aleatoriamente a seguir recibiendo valganciclovir durante 6 meses o bien el placebo. Sin embargo, la media del ABC_{0-12 h} fue menor que en el primer estudio.

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

10

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 11.136.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 11.139.067
APODERADA



Tabla 3. Resumen de los valores medios de ABC, C_{máx} y t_{1/2} incluyendo las desviaciones estándares comparadas con los datos en adultos

Parámetro farmacocinético	Adultos	Población pediátrica (neonatos y lactantes)		
	5 mg/kg GAN Dosis única (N = 8)	6 mg/kg GAN Dos veces x día (N = 19)	16 mg/kg VAL Dos veces x día (N = 19)	16 mg/kg VAL Dos veces x día (N = 100)
ABC_{0-∞} (µg.h/ml)	25,4 ± 4,32	=	=	=
ABC_{0-12h} (µg.h/ml)	=	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C_{máx} (µg/ml)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	=
t_{1/2} (h)	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0,55	2,98 ± 1,26	2,98 ± 1,12

GAN = Ganciclovir intravenoso.
VAL = Valganciclovir oral.

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

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado investigaciones sobre la farmacocinética de valganciclovir o ganciclovir en adultos mayores de 65 años de edad. Sin embargo, como valganciclovir es un profármaco de ganciclovir, y debido a que, el ganciclovir se excreta principalmente por vía renal, y dado que, el clearance renal disminuye con la edad, se puede anticipar una reducción en el clearance total del ganciclovir y una prolongación de la vida media del ganciclovir en ancianos (véase Posología y formas de administración).

Pacientes con insuficiencia renal

Se evaluó la farmacocinética de ganciclovir a partir de una dosis oral única de 900 mg de valganciclovir en 24 individuos sanos con insuficiencia renal.

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

11

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

ANDREA R. MATICARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.439.067
INSCRIBIDA



Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos de ganciclovir a partir de una dosis oral única de 900 mg de Valixa comprimidos en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal

<u>Clearance de creatinina estimado (ml/mín)</u>	<u>N</u>	<u>Clearance aparente (ml/mín) promedio ± desviación estándar</u>	<u>ABC₀₋₂₄ (ug.h/ml) promedio ± desviación estándar</u>	<u>Vida media (horas) promedio ± desviación estándar</u>
51-70	6	249 ± 99	50.5 ± 23	4.9 ± 1.4
21-50	6	136 ± 64	100 ± 54	10.2 ± 4.4
11-20	6	45 ± 11	252 ± 64	21.8 ± 5.2
≤ 10	6	12.8 ± 8	407 ± 83	68.1 ± 35

La disminución de la función renal reduce el clearance de ganciclovir a partir de valganciclovir con el correspondiente aumento de la vida media terminal. Así pues, es necesario ajustar la dosis de los enfermos con insuficiencia renal (*véanse Posología y formas de administración; y Precauciones y advertencias*).

Pacientes sometidos a hemodiálisis

El ganciclovir es fácilmente eliminado mediante hemodiálisis. Los datos obtenidos durante la hemodiálisis intermitente en pacientes tratados con valganciclovir mostraron un clearance de diálisis de 138 ml/min ± 9,1% (N = 3) y la vida media intradiálisis estimada en 3,47 horas (N = 6).

El 55% de ganciclovir fue eliminado durante una sesión de diálisis de 3 horas.

Pacientes estables con trasplante de hígado

La farmacocinética de ganciclovir a partir de valganciclovir en pacientes estables con trasplante de hígado se investigó en un estudio abierto, cruzado de 4 partes (N = 28). La biodisponibilidad de ganciclovir a partir de valganciclovir, después de una dosis única de 900 mg de valganciclovir con alimentos, fue aproximadamente del 60%. El ABC_{0-24h} de ganciclovir fue comparable al logrado por 5 mg/kg de ganciclovir intravenoso en pacientes con trasplante hepático.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético y no ni tampoco se han recogido datos farmacocinéticos de la población en pacientes con insuficiencia hepática sometidos a tratamiento con valganciclovir.

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

12

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 1336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 10139.067
APOPSAMA



Pacientes con fibrosis quística

En un estudio farmacocinético de fase I, se evaluó la exposición sistémica en estado estacionario al ganciclovir en receptores de trasplante de pulmón con o sin fibrosis quística (N = 31) que recibían 900 mg/día de Valixa como parte de su profilaxis postrasplante. El estudio indicó que la fibrosis quística no tuvo influencia estadísticamente significativa sobre la exposición sistémica promedio general a ganciclovir en receptores de trasplante de pulmón.

La exposición al ganciclovir en receptores de trasplante de pulmón fue comparable a la demostrada como eficaz para la prevención de la enfermedad por CMV en otros receptores de trasplante de órgano sólido.

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

Valganciclovir y ganciclovir fueron mutagénicos en células de linfoma de ratón y clastogénico en células de mamífero. Tales resultados coinciden con los obtenidos en el estudio positivo de carcinogenicidad con ganciclovir en ratones. El ganciclovir es un potencial carcinógeno.

Genotoxicidad

Valganciclovir y ganciclovir fueron mutagénicos en células de linfoma de ratón y clastogénico en células de mamífero.

Alteración de la fertilidad

El ganciclovir causa disminución de la fertilidad y teratogenicidad en los animales.

Los estudios de reproducción no se han repetido con valganciclovir debido a la rápida y extensa conversión a ganciclovir. La misma advertencia de reprotoxicidad se considera aplicable a ambos fármacos (véase Precauciones y advertencias).

Basado en estudios en animales en los que se indujo aspermia en exposiciones sistémicas de ganciclovir por debajo de los niveles terapéuticos, se considera probable que ganciclovir (y valganciclovir) pudiera ocasionar inhibición temporal o permanente de la espermatogénesis humana (véase Precauciones y advertencias).

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

13

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 3336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MANCARIDÉ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 11.139.067
APPROBADA



Toxicidad reproductiva

El ganciclovir causa teratogenicidad en animales.

Los estudios de reproducción no se han repetido con valganciclovir debido a la rápida y extensa conversión a ganciclovir. La misma advertencia de reprotoxicidad se considera aplicable a ambos fármacos (véase Precauciones y advertencias).

Posología y formas de administración

Posología

Advertencia: se deben seguir estrictamente las recomendaciones sobre la posología para evitar sobredosificación (véanse Precauciones y advertencias y Sobredosificación).

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

Tratamiento de la retinitis por citomegalovirus (CMV)

Pacientes adultos

Tratamiento de inducción de la retinitis por CMV: La dosis recomendada para los pacientes con retinitis activa por CMV es de 900 mg de valganciclovir (dos comprimidos de 450 mg de Valixa), dos veces por día, durante 21 días y, siempre que sea posible, debe tomarse con alimentos. Un tratamiento prolongado de inducción puede incrementar el riesgo de toxicidad para la médula ósea (véase Precauciones y advertencias).

Tratamiento de mantenimiento de la retinitis por CMV: Después del tratamiento de inducción, o si se trata de pacientes con retinitis inactiva por CMV, se recomienda administrar una dosis de 900 mg de valganciclovir (dos comprimidos de 450 mg de Valixa), una vez por día y, siempre que sea posible, debe tomarse con alimentos. Se puede repetir el tratamiento de inducción en aquellos pacientes en los que la retinitis empeore; sin embargo, se debe tener en cuenta la posibilidad de resistencia viral al fármaco. La duración del tratamiento de mantenimiento debe determinarse individualmente.

Pacientes pediátricos

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

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

14

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 3.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARISARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 11.139.067
APODERADA



Prevención de la enfermedad por CMV en el trasplante de órgano sólido

Pacientes adultos

La dosis recomendada en pacientes que han recibido un trasplante de riñón es de 900 mg (dos comprimidos de 450 mg de Valixa), una vez por día, comenzando dentro de los 10 días postrasplante hasta los 100 días postrasplante. La profilaxis puede prolongarse hasta los 200 días postrasplante (véanse *Precauciones y advertencias*; *Reacciones adversas*; y *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

La dosis recomendada en pacientes con trasplante de órgano sólido, distinto del de riñón, es de 900 mg (dos comprimidos de 450 mg de Valixa), una vez por día, comenzando dentro de los 10 días postrasplante hasta los 100 días postrasplante.

Siempre que sea posible, los comprimidos deben tomarse con alimentos.

Población pediátrica

En pacientes pediátricos, contando su edad desde el nacimiento, receptores de un trasplante de órgano sólido y que están en riesgo de sufrir enfermedad por CMV, la dosis diaria recomendada de Valixa está basada en el área de superficie corporal (ASC) y el clearance de creatinina (ClCr) obtenido mediante la fórmula de Schwartz (ClCrS), y se calcula mediante la siguiente ecuación:

Dosis pediátrica (mg) = 7 x ASC x ClCrS (véase a continuación la fórmula de Mosteller para el cálculo del ASC y la fórmula de Schwartz para el cálculo del ClCr).

Si el ClCr calculado mediante la fórmula de Schwartz excede de 150 ml/min/1,73 m², se usará en la ecuación el valor máximo de 150 ml/min/1,73 m²:

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

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

donde k = 0,45* para pacientes de edad < 2 años, 0,55 para niños de 2 a 13 años y niñas de 2 a 16 años, y 0,7 para niños de 13 a 16 años. Para los mayores de 16 años, consúltese la pauta posológica de los adultos.

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

* En subpoblaciones apropiadas, puede también requerirse reducir el valor de k (por ejemplo, en pacientes pediátricos con bajo peso al nacer).

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

15

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.086.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARCARIONE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.129.057
SHTP FERROVA



En pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal, la dosis recomendada en mg una vez por día (7 x ASC x CICrS) comenzará a administrarse en los 10 días postrasplante y se mantendrá hasta los 200 días postrasplante.

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

Todas las dosis calculadas deben redondearse hasta el incremento de 25 mg más próximo para obtener la dosis que se debe administrar. Si la dosis calculada excede de 900 mg, se administrará una dosis máxima de 900 mg. Pueden usarse los comprimidos recubiertos de Valixa si las dosis calculadas se encuentran dentro del margen del 10% de las dosis de los comprimidos disponibles, y si el paciente puede tragar los comprimidos. Por ejemplo, si la dosis calculada está entre 405 mg y 495 mg, se puede administrar un comprimido de 450 mg.

Se recomienda monitorizar la concentración de creatinina sérica en forma periódica, y considerar los cambios de la altura y el peso, y adaptar la dosis convenientemente durante el período de profilaxis.

Pautas posológicas especiales

Población pediátrica

La posología en pacientes pediátricos receptores de trasplantes de órganos sólidos se individualizará según la función renal, junto con la altura y el peso del paciente.

Pacientes de edad avanzada

La seguridad y eficacia de Valixa no han sido establecidas en esta población de pacientes. No se han realizado estudios en adultos mayores de 65 años de edad. Dado que el clearance renal disminuye con la edad, Valixa debe administrarse a pacientes ancianos con especial consideración de su estado renal (véanse *Pacientes adultos con insuficiencia renal y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes adultos con insuficiencia renal

Los niveles séricos de creatinina o el clearance de creatinina estimado se deben vigilar cuidadosamente. Se debe ajustar la posología según el clearance de creatinina, tal y como se indica en la Tabla 5 (véanse *Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.206.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. HAIT CARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 14.139.067
APODERADA



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

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

Para las mujeres = 0,85 x valor de los varones.

Tabla 5. Ajustes de dosis según el clearance de creatinina

CICr (ml/min)	Dosis de inducción de valganciclovir	Dosis de mantenimiento/ Dosis de prevención de valganciclovir
≥ 60	900 mg (2 comprimidos) dos veces por día	900 mg (dos comprimidos) una vez por día
40 - 59	450 mg (1 comprimido) dos veces por día	450 mg (1 comprimido) una vez por día
25 - 39	450 mg (1 comprimido) una vez por día	450 mg (1 comprimido) cada dos días
10 - 24	450 mg (1 comprimido) cada dos días	450 mg (1 comprimido) dos veces por semana
<10	No recomendado	No recomendado

Pacientes con insuficiencia hepática

La seguridad y eficacia de Valixa comprimidos no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Formas de administración

Valixa se administra por vía oral, y siempre que sea posible, debe tomarse con alimentos (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

17

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 12.133.057
APROBADA

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar Valixa comprimidos recubiertos

Los comprimidos no se deben romper ni triturar. Valixa se considera potencialmente teratogeno y carcinogeno para los seres humanos, por lo que se recomienda precaución cuando se manipulen comprimidos rotos (*véase Precauciones y advertencias*). Evite el contacto directo de los comprimidos rotos o triturados con la piel o las mucosas. En caso de que ocurra el contacto, lave cuidadosamente la zona con agua y jabón; lave los ojos con agua estéril, o a falta de ésta con abundante agua.

Contraindicaciones

Valixa está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a valganciclovir, ganciclovir o a alguno de sus excipientes.

Debido a la semejanza en la estructura química de valganciclovir (principio activo de Valixa) y de aciclovir y penciclovir, es posible que ocurra una reacción de hipersensibilidad cruzada entre estos medicamentos. Por lo tanto, Valixa está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a aciclovir y penciclovir (o sus profármacos, valaciclovir o famciclovir, respectivamente).

Valixa está contraindicado durante la lactancia (*véase Precauciones y advertencias*).

Precauciones y advertencias

Genotoxicidad, toxicidad reproductiva, carcinogenicidad, fertilidad y anticoncepción

En estudios con animales, se ha observado el poder mutágeno, teratogeno, carcinogeno y supresor de la fertilidad del ganciclovir. Por lo tanto, Valixa debe considerarse como un teratogeno y carcinogeno para los seres humanos, con potencial para ocasionar malformaciones congénitas y cáncer. Antes de iniciar el tratamiento con valganciclovir, se debe advertir a los pacientes del riesgo potencial para el feto y de la necesidad de emplear medidas anticonceptivas. Basado en los estudios clínicos y no clínicos, Valixa puede causar inhibición transitoria o permanente de la espermatogénesis (*véanse Fertilidad, embarazo y lactancia; Reacciones adversas; Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad y Posología y formas de administración*).

Mielosupresión

Valixa debe emplearse con precaución en pacientes con citopenia hematológica preexistente, o con antecedentes de citopenia relacionada con la administración de medicamentos, y en aquéllos a los que se aplica radioterapia.

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

18

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I. 3.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 3.139.057
APODERADA

Se han descrito casos graves de leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, insuficiencia de médula ósea y anemia aplásica en pacientes tratados con Valixa (y con ganciclovir). No debe iniciarse este tratamiento si el recuento absoluto de neutrófilos es menor de 500/ μ l, o el recuento de plaquetas es menor de 25.000/ μ l o el nivel de hemoglobina es menor de 8 g/dl (*véanse Posología y formas de administración; y Reacciones adversas*). Se recomienda que el hemograma completo y los recuentos de plaquetas sean controlados en todos los pacientes durante el tratamiento, particularmente en aquéllos con insuficiencia renal y en recién nacidos y lactantes.

Un mayor riesgo de citopenias hematológicas en recién nacidos y lactantes garantiza un control cuidadoso de los recuentos sanguíneos en estos grupos de edad. El control de las anomalías de la función hepática, la función renal y la pérdida de líquido gastrointestinal también se recomienda en pacientes pediátricos.

En pacientes con leucopenia, neutropenia, anemia y/o trombocitopenia se aconseja el tratamiento con factores de crecimiento hematopoyético y/o una suspensión de la terapia (*véase Reacciones adversas*).

Por consiguiente, se aconseja un estricto seguimiento de las recomendaciones posológicas al inicio de la terapia, cuando se cambie del tratamiento de inducción al de mantenimiento y en pacientes que cambien de ganciclovir oral a valganciclovir, ya que no se puede reemplazar las cápsulas de ganciclovir por las de Valixa según una relación de uno a uno. Se debe advertir a los pacientes que tomaban con anterioridad cápsulas de ganciclovir del riesgo de sobredosis si ingieren un número de comprimidos de Valixa mayor al prescrito (*véanse Posología y formas de administración; y Sobredosificación*).

Valixa comprimidos recubiertos no debe usarse en pacientes sometidos a hemodiálisis (*véanse Posología y formas de administración; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Uso de Valixa con otros medicamentos

Se han descrito convulsiones en pacientes tratados con imipenem-cilastatina y ganciclovir. Valixa no debe administrarse al mismo tiempo que imipenem-cilastatina, a menos que los posibles beneficios excedan los riesgos potenciales (*véase Interacciones*).

Tanto zidovudina y como Valixa tienen el potencial de causar neutropenia y anemia. Algunos pacientes pueden no tolerar la terapia concomitante de dosis completa (*véase Interacciones*).

Las concentraciones plasmáticas de didanosina pueden aumentar durante el uso simultáneo con Valixa; por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados estrechamente por la toxicidad de la didanosina (*véase Interacciones*).

La coadministración con otros fármacos con efecto mielosupresor conocido o asociados con insuficiencia renal con Valixa puede resultar en toxicidad adicional (*véase Interacciones*).

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

19


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


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 10.139.057
APODERADA



El estudio clínico controlado con valganciclovir para el tratamiento profiláctico de la enfermedad por CMV en pacientes trasplantados, descrito en *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*, no incluyó pacientes con trasplante de pulmón e intestino. Por ello, la experiencia en estos pacientes trasplantados es limitada.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Con el uso de Valixa y/o de ganciclovir se han informado reacciones adversas tales como, convulsiones, mareos y confusión (*véase Reacciones adversas*). Si estas ocurren, sus efectos podrían alterar las tareas que exigen un estado de alerta, como la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres y hombres en edad fértil/Anticoncepción

Fertilidad

En estudios en animales, se manifestó que ganciclovir afecta la fertilidad (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*). En un estudio clínico, se compararon los pacientes con trasplante renal que recibían Valixa para la profilaxis del CMV hasta un máximo de 200 días con un grupo control no tratado. La espermatogénesis se inhibió durante el tratamiento con Valixa. En el seguimiento, aproximadamente seis meses después de la interrupción del tratamiento, la densidad media de espermatozoides en los pacientes tratados fue comparable a la observada en el grupo de control no tratado. En pacientes tratados con Valixa, todos los pacientes con densidad de espermatozoides normal (N = 7) y 8/13 pacientes con baja densidad de espermatozoides al inicio del estudio, tenían densidad normal después del cese del tratamiento. En el grupo control, todos los pacientes con densidad espermática normal (N = 6) y 2/4 pacientes con baja densidad de espermatozoides al inicio del estudio, tenían una densidad normal al final del seguimiento.

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta, por lo menos, 30 días después del tratamiento. Se debe aconsejar a los hombres sexualmente activos el empleo de anticonceptivos de barrera durante y hasta, por lo menos, 90 días después del tratamiento con Valixa, a menos que exista la seguridad de que la pareja no corra riesgo de quedar embarazada (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*).

Embarazo

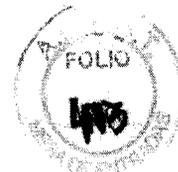
No se ha establecido la seguridad de Valixa para su uso en mujeres embarazadas. Sin embargo, el ganciclovir se difunde fácilmente a través de la placenta humana. El empleo de Valixa debe ser evitado en mujeres embarazadas, a menos que el beneficio para la madre sea mayor que el riesgo potencial para el feto.

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

20

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
C.N.L.: 13.335.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARITE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
C.N.L.: 13.139.067
APROBADA



Lactancia

El desarrollo peri- y posnatal no se ha estudiado con valganciclovir ni con ganciclovir, pero la posibilidad de que el ganciclovir se excrete en la leche materna y cause reacciones adversas graves en el lactante no puede descartarse. Los datos humanos no están disponibles, pero la información relativa a los animales indica que el ganciclovir se excreta en la leche de las ratas lactantes. Por lo tanto, se debe tomar una decisión para interrumpir el fármaco o discontinuar la lactancia, teniendo en cuenta el beneficio potencial de Valixa para la madre lactante.

Interacciones

Interacciones farmacológicas con valganciclovir

Valixa es el profármaco de ganciclovir; por lo que, cabe esperar para valganciclovir las mismas interacciones farmacológicas que se asocian con el ganciclovir.

Imipenem-cilastatina

Se han descrito convulsiones en pacientes tratados con ganciclovir e imipenem-cilastatina en forma concomitante y no se pueden descartar interacciones farmacodinámicas entre estos dos fármacos. Estos medicamentos no deben administrarse a la vez, a menos que los posibles beneficios excedan los riesgos potenciales (véase Precauciones y advertencias).

Interacciones farmacológicas potenciales

La toxicidad puede aumentar cuando valganciclovir/ganciclovir se administra junto con otros fármacos mielosupresores o asociados con insuficiencia renal. Esto incluye análogos de nucleósidos (por ejemplo, zidovudina, didanosina, estavudina), inmunosupresores (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil), agentes antineoplásicos (por ejemplo, doxorubicina, vinblastina, vincristina, hidroxiurea) y agentes antiinfecciosos (trimetoprima/sulfonamidas, dapsona, anfotericina B, flucitosina, pentamidina). Por lo tanto, estos fármacos sólo deben ser considerados para el uso concomitante con valganciclovir si los beneficios potenciales superan los riesgos potenciales (véase Precauciones y advertencias).

Zidovudina

Dado que ambos, la zidovudina como el ganciclovir, tienen el potencial para causar neutropenia y anemia, una interacción farmacodinámica puede ocurrir durante la administración simultánea de estos fármacos, por lo que es posible que algunos pacientes no toleren el tratamiento concomitante con dosis completas (véase Precauciones y advertencias).

LUIS ALBERTO ARESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.331.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARCOARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 16.139.067
APPROBADA



Didanosina

Se ha observado que las concentraciones plasmáticas de didanosina aumentan cuando se administra con ganciclovir. Cuando se aplican dosis intravenosas de 5 y 10 mg/kg/día, el incremento observado del ABC de didanosina fluctúa entre 38% y 67%, confirmando una interacción farmacocinética durante la coadministración de estos medicamentos. No se ha registrado ningún efecto significativo de las concentraciones de ganciclovir. Se debe vigilar cuidadosamente la posible toxicidad (por ejemplo, pancreatitis) de la didanosina para estos pacientes (*véase Precauciones y advertencias*).

Probenecid

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

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El valganciclovir es un profármaco del ganciclovir, que se metaboliza de manera rápida y extensa a ganciclovir después de su administración oral. Puede esperarse que los efectos adversos conocidos asociados con la utilización de ganciclovir se manifiesten también con valganciclovir. Todas las reacciones adversas al medicamento observadas en los estudios clínicos con valganciclovir se habían registrado antes con ganciclovir. Por lo tanto, las reacciones adversas notificadas con ganciclovir, IV u oral, o con valganciclovir se incluyen en Tabla 6.

En pacientes tratados con valganciclovir/ganciclovir las reacciones adversas al medicamento más serias y frecuentes fueron las hematológicas, incluidas neutropenia, anemia y trombocitopenia.

Las frecuencias detalladas en la tabla de reacciones adversas ~~son derivadas~~ derivan de una población agrupada de pacientes (N = 1.704) que recibieron tratamiento de mantenimiento con ganciclovir (GAN1697, GAN1653, GAN2304, GAN1774, GAN2226, AV1034, GAN041) o valganciclovir (WV15376, WV15705). Se exceptúan reacción anafiláctica, agranulocitosis y granulocitopenia, cuyas frecuencias provienen de la experiencia poscomercialización. Las frecuencias se presentan como porcentajes y como categorías de frecuencia CIOMS definidas como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

22

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.330.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARIÑO ARIBE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 14.139.067
APODERADA



El perfil de seguridad general del ganciclovir/valganciclovir tiene características similares en las poblaciones con VIH y trasplante, excepto que el desprendimiento de retina sólo se ha informado en pacientes con retinitis por CMV. Sin embargo, hay algunas diferencias en la frecuencia de ciertas reacciones. El valganciclovir se asocia con un mayor riesgo de diarrea en comparación con el ganciclovir intravenoso. Fiebre, infecciones por *Candida*, depresión, neutropenia grave (RAN <500/ μ l) y reacciones cutáneas se informan más frecuentemente en pacientes con VIH. La disfunción renal y hepática se manifiestan con mayor asiduidad en receptores de trasplante de órganos.

Tabla 6. Frecuencia de reacciones adversas medicamentosas a ganciclovir/valganciclovir informadas en pacientes con VIH que recibieron terapia de mantenimiento (N = 1.704)

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Infecciones por <i>Candida</i> (incluyendo candidiasis oral), infección del tracto respiratorio superior	Sepsis, gripe, infección del tracto urinario, celulitis		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia, anemia	Trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia	Mielosupresión	Anemia aplásica, agranulocitosis**, granulocitopenia**
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad		Reacción anafiláctica**
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Disminución del peso		

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

23

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.436.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MAROARIBE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA

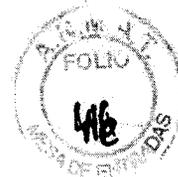


Tabla 6. Frecuencia de reacciones adversas medicamentosas a ganciclovir/valganciclovir informadas en pacientes con VIH que recibieron terapia de mantenimiento (N = 1.704) (continuación)

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos psiquiátricos		Depresión, <u>confusión</u> , ansiedad	Agitación, alteración psicótica, <u>pensamientos perturbados</u> , alucinaciones	
Trastornos del sistema nervioso	<u>Cefalea</u>	Insomnio, <u>neuropatía periférica</u> , <u>mareos</u> , <u>parestesia</u> , <u>hipoestesia</u> , <u>convulsiones</u> , disgeusia (trastorno del gusto)	Temblores	
Trastornos oculares		<u>Deterioro visual</u> , desprendimiento de retina*, moscas volantes, dolor ocular, <u>conjuntivitis</u> , <u>edema macular</u>		
Trastornos del oído y del laberinto		Dolor de oídos	Sordera	
Trastornos cardíacos			Arritmia	
Trastornos vasculares		<u>Hipotensión</u>		

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

24

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.138.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

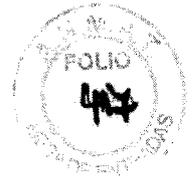


Tabla 6. Frecuencia de reacciones adversas medicamentosas a ganciclovir/valganciclovir informadas en pacientes con VIH que recibieron terapia de mantenimiento (N = 1.704) (continuación)

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Tos, disnea</u>			
Trastornos gastrointestinales	<u>Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal</u>	<u>Dispepsia, flatulencia, dolor abdominal superior, estreñimiento, ulceración de la boca, disfagia, distensión abdominal, pancreatitis</u>		
Trastornos hepatobiliares		<u>Aumento de fosfatasa alcalina en sangre, función hepática anormal, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa</u>		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Dermatitis</u>	<u>Sudores nocturnos, prurito, erupción cutánea, alopecia</u>	<u>Sequedad de piel, urticaria</u>	

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

25

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.136.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARCARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA



Tabla 6. Frecuencia de reacciones adversas medicamentosas a ganciclovir/valganciclovir informadas en pacientes con VIH que recibieron terapia de mantenimiento (N = 1.704) (continuación)

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda, mialgia, artralgia, espasmos musculares		
Trastornos renales y urinarios		<u>Insuficiencia renal</u> , disminución del clearance de creatinina renal, <u>incremento de creatinina en sangre</u>	<u>Disfunción renal</u> , hematuria,	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Infertilidad masculina	
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	<u>Fiebre, fatiga</u>	<u>Dolor</u> , <u>escalofríos</u> , <u>malestar</u> , <u>astenia</u>	<u>Dolor torácico</u>	

* El desprendimiento de retina sólo se ha notificado en pacientes con VIH tratados para retinitis por CMV.

** Las frecuencias de estas reacciones adversas derivan de la experiencia poscomercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia

El riesgo de neutropenia no es predecible sobre la base de la cantidad de neutrófilos antes del tratamiento. Generalmente, la neutropenia ocurre durante la primera o segunda semana de la terapia de inducción. El recuento de células se normaliza habitualmente dentro de los 2 a 5 días después de la interrupción del fármaco o de la reducción de la dosis (véase Precauciones y advertencias).

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

26

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.330.789
DIRECTOR TÉCNICO

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



Trombocitopenia

Los pacientes con recuentos bajos de plaquetas basales (<100.000/ μ l) tienen un mayor riesgo de desarrollar trombocitopenia. Debido al tratamiento con fármacos inmunosupresores, los pacientes aquéllos con inmunosupresión iatrogénica tienen un mayor riesgo de trombocitopenia que los pacientes con VIH (véase Precauciones y advertencias). La trombocitopenia grave puede estar asociada con una hemorragia potencialmente mortal.

Influencia de la duración del tratamiento o de la indicación sobre las reacciones adversas

En los pacientes con retinitis por CMV (16%) que reciben valganciclovir se observa neutropenia grave (RAN <500/ μ l) con más frecuencia que en los trasplantados de órgano sólido que reciben valganciclovir o ganciclovir oral. En los tratados con valganciclovir o ganciclovir oral hasta el día 100 después del trasplante, la incidencia de neutropenia grave fue de 5% y 3% respectivamente, mientras que en aquéllos que recibieron valganciclovir hasta el día 200 después del trasplante estos valores fueron del 10%.

En pacientes con trasplante de órgano sólido tratados hasta el día 100 o el día 200 después del trasplante tanto con valganciclovir y ganciclovir oral se observa un mayor aumento de la creatinina sérica en comparación con los pacientes con retinitis por CMV. Sin embargo, el deterioro de la función renal es una característica más frecuente en aquéllos con trasplante de órgano sólido.

El perfil de seguridad general de Valixa no cambió con la extensión de la profilaxis hasta 200 días en pacientes con trasplante renal de alto riesgo. Se reportó leucopenia con una frecuencia ligeramente mayor en el grupo de 200 días, mientras que la incidencia de neutropenia, anemia y trombocitopenia fue similar en ambos grupos.

Alteraciones de laboratorio

Las alteraciones de laboratorio informadas en pacientes adultos con retinitis por CMV y en aquéllos con trasplante de órgano sólido que recibieron valganciclovir hasta el día 100 después del trasplante se enumeran en la Tabla 7. La incidencia de anomalías de laboratorio fue comparable con la extensión de la profilaxis hasta 200 días en pacientes de alto riesgo con trasplante renal.

En la Tabla 8 se detallan las alteraciones de laboratorio informadas en pacientes pediátricos con trasplante de órgano sólido. La incidencia de neutropenia grave (RAN < 500/ μ l) fue mayor en los pacientes pediátricos con trasplante renal tratados hasta el día 200 que en aquéllos tratados hasta el día 100 y en los pacientes adultos con trasplante de riñón tratados hasta el día 100 o el día 200.

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.745
DIRECTOR TÉCNICO

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



Tabla 7. Alteraciones de laboratorio en pacientes adultos

<u>Alteraciones de laboratorio</u>	<u>Pacientes con retinitis por CMV</u>	<u>Pacientes con trasplante de órgano sólido (Dosificación hasta el día 100 postrasplante)</u>	
	<u>Valganciclovir (N = 370)</u> %	<u>Valganciclovir (N = 244)</u> %	<u>Ganciclovir oral (N = 126)</u> %
<u>Neutropenia (RAN/μl)</u>			
< 500	16	5	3
500 - < 750	17	3	2
750 - < 1.000	17	5	2
<u>Anemia (hemoglobina g/dl)</u>			
< 6,5	7	1	2
6,5 - < 8,0	10	5	7
8,0 - < 9,5	14	31	25
<u>Trombocitopenia (plaquetas/μl)</u>			
< 25.000	3	0	2
25.000 - < 50.000	5	1	3
50.000 - < 100.000	21	18	21
<u>Creatinina sérica (mg/dl)</u>			
> 2,5	2	14	21
> 1,5 - 2,5	11	45	47

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

28

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 14.139.067
APODERADA

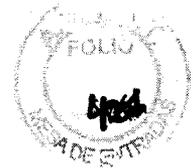


Tabla 8. Alteraciones de laboratorio en pacientes pediátricos con trasplante de órgano sólido

<u>Alteraciones de laboratorio</u>	<u>Valganciclovir en pacientes pediátricos con trasplante de órgano sólido</u>	
	<u>Dosificación hasta el día 100 postrasplante (N = 63)</u> %	<u>Dosificación hasta el día 200 postrasplante (N = 56)</u> %
<u>Neutropenia (RAN/μl)</u> < 500 500 - < 750 750 - < 1.000	5 8 5	30 7 11
<u>Anemia (hemoglobina g/dl)</u> < 6,5 6,5 - < 8,0 8,0 - < 9,5	0 14 38	0 5 29
<u>Trombocitopenia (plaquetas/μl)</u> < 25.000 25.000 - < 50.000 50.000 - < 100.000	0 10 3	0 0 4
<u>Creatinina sérica (mg/dl)</u> > 2,5 > 1,5 - 2,5	2 11	5 20

Población pediátrica

Valix se ha estudiado en 179 pacientes pediátricos (de 3 semanas a 16 años de edad) receptores de un trasplante de órgano sólido quienes estaban en riesgo de desarrollar enfermedad por CMV y en 133 neonatos (de 2 a 31 días de edad) con enfermedad congénita por CMV sintomática; la duración de la exposición al ganciclovir fue de 2 a 200 días (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

El perfil de seguridad general fue similar en los pacientes pediátricos y en los adultos. También se informó neutropenia con una incidencia ligeramente mayor en los dos estudios con pacientes pediátricos cuando se comparó con adultos, si bien no existió ninguna correlación entre la neutropenia y los acontecimientos adversos infecciosos en la población pediátrica.

En pacientes pediátricos receptores de un trasplante renal, la prolongación de la exposición al valganciclovir hasta 200 días no se asoció con un aumento general de la incidencia de eventos adversos.

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

29

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.334.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 14.139.067
APODERADA



Infeción congénita por CMV

La indicación de tratamiento no está actualmente recomendada para valganciclovir en población pediátrica. Sin embargo, los estudios realizados en recién nacidos y lactantes con infección congénita por CMV proporcionan datos de seguridad en esta población de pacientes. Los estudios sugieren que la seguridad de Valixa parece coherente con el perfil de seguridad conocido de valganciclovir/ganciclovir. La toxicidad primaria es la neutropenia; en un estudio, 9 de 24 sujetos (38%) desarrollaron neutropenia de grados 3 o 4 mientras que con el tratamiento de ganciclovir un paciente requirió de interrupción del mismo. La mayoría de los eventos fueron manejables con la continuación de la terapia antiviral. El crecimiento (circunferencia de la cabeza, peso y talla) de todos los neonatos, que tuvieron medidas de crecimiento registradas, aumentó con el tiempo en este estudio no comparativo. Las reacciones adversas relacionadas con valganciclovir oral más frecuentes vinculadas con el tratamiento fueron neutropenia, anemia, anomalía de la función hepática y diarrea, todas ellas observadas con mayor frecuencia en el grupo placebo. Las únicas reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fueron la neutropenia y la anemia, ambas con mayor frecuencia en el grupo placebo. No se observaron diferencias estadísticamente o clínicamente significativas en la tasa de crecimiento (perímetro cefálico promedio, peso y longitud) en el tiempo en cada momento entre los dos grupos de tratamiento.

Experiencia poscomercialización

Las reacciones adversas que se han reportado durante el período posterior a la comercialización son compatibles con las observadas en ensayos clínicos con Valixa y ganciclovir/valganciclovir (véase Tabla 6).

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Valixa® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a argentina.safety@roche.com.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

***“Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”***

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

30

LUIS ALBERTO CHESTA
FARMACEUTICO
D.N.I. 19.336.709
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.138.067
APODERADA



Sobredosificación

Experiencia de sobredosis con valganciclovir y ganciclovir intravenoso

Cabe esperar que la sobredosis con valganciclovir pueda aumentar también la toxicidad renal de este compuesto (*véanse Posología y formas de administración; y Precauciones y advertencias*).

Se han recibido notificaciones de sobredosis con ganciclovir por vía intravenosa, algunas con desenlace fatal, sucedidas en ensayos clínicos y durante la comercialización de este medicamento. En algunos de estos casos no se observó ningún tipo de acontecimiento adverso. La mayoría de los enfermos presentaron uno o más de los siguientes eventos adversos:

- *Toxicidad hematológica*: mielosupresión, incluyendo pancitopenia, insuficiencia de la médula ósea, leucopenia, neutropenia, granulocitopenia.
- *Hepatotoxicidad*: hepatitis, trastornos de la función hepática.
- *Toxicidad renal*: empeoramiento de la hematuria de un paciente con alteraciones previas de la función renal, lesión renal aguda, creatinina elevada.
- *Toxicidad gastrointestinal*: dolor abdominal, diarrea, vómitos.
- *Neurotoxicidad*: temblores generalizados, convulsiones.

La hemodiálisis y la hidratación pueden resultar beneficiosas para reducir los niveles plasmáticos de los pacientes que reciben sobredosis de valganciclovir (véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;

Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

Observaciones particulares

Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura ambiente; hasta 35°C.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

31

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

ANDREA R. MARCARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 10.139.067
APOPIRADA



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 recubiertos con 450 mg envase con 60

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

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

Servicio de Atención al Cliente (Argentina):
0800-77-ROCHE (76243)

Fecha de la última revisión: Junio 2018.
RI+AEMPS+Shpe+ANMAT rcp 1+CDS: 8.0P y 9.0P.

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

32

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.774
DIRECTOR TÉCNICO

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-33439888-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 13 de Julio de 2018

Referencia: prospectos 2750-17-9 Certif 50.430

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 32 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.13 12:42:16 -03'00'

Analia Claudia Sabattini
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.07.13 12:42:17 -03'00'



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Valixa® 450 mg comprimidos recubiertos
Valganciclovir
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Lea toda la Información para el Paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve esta Información para el Paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta alguna reacción adversa, mencionada o no en esta Información para el Paciente.

Contenido de la Información para el Paciente

1. Qué es Valixa y para qué se utiliza
2. Qué información necesita saber antes de recibir Valixa
3. Cómo es el tratamiento con Valixa
4. Posibles reacciones adversas
5. Conservación de Valixa
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES VALIXA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Valixa pertenece al grupo de medicamentos, que actúan directamente para prevenir el crecimiento de los virus. Valganciclovir, el principio activo de los comprimidos recubiertos, se metaboliza a ganciclovir en el organismo y evita que el virus llamado citomegalovirus (CMV) se multiplique e invada las células sanas. En pacientes con un sistema inmune debilitado, el CMV puede causar una infección en los órganos del cuerpo. Esto puede suponer una amenaza para la vida.

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

1

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.335.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.39.067
APROBADA



Uso de Valixa con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar otros medicamentos, incluso los de venta libre.

Si usted toma otros fármacos junto con Valixa, la combinación puede afectar a la cantidad de producto que llega a la circulación sanguínea o podría causar efectos perjudiciales. Informe a su médico si ya está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- Imipenem-cilastatina (antibióticos). Tomar este medicamento junto con Valixa puede provocar convulsiones.
- Zidovudina, didanosina, lamivudina, estavudina (análogos de nucleósidos).
- Ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil (inmunosupresores).
- Doxorrubicina, vinblastina, vincristina, hidroxiurea (agentes antineoplásicos).
- Trimetoprima/sulfonamidas, dapsona, anfotericina B, flucitosina, pentamidina (agentes antiinfecciosos).
- Interferones pegilados/ribavirina para el tratamiento de la hepatitis B o C.
- Probenecid (para el tratamiento de la gota). Tomar probenecid y Valixa a la vez puede incrementar la cantidad de ganciclovir en sangre.

Uso de Valixa con alimentos y bebidas

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Consulte con su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta, por lo menos, 30 días después del tratamiento con Valixa. Se aconseja a los hombres sexualmente activos el empleo de anticonceptivos de barrera durante y hasta, por lo menos, 90 días después del tratamiento con Valixa, a menos que exista la seguridad de que la pareja no corra riesgo de quedar embarazada.

Si está embarazada o tiene pensado quedarse embarazada se lo debe comunicar a su médico. El uso de Valixa debe ser evitado en mujeres embarazadas, a menos que el beneficio para la madre sea mayor que el riesgo potencial para el feto.

Su médico tomará la decisión de interrumpir la administración del medicamento o discontinuar la lactancia, teniendo en cuenta el beneficio potencial de Valixa para la madre lactante.

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

3

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 11.139.067
APROBADA



Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni utilice maquinaria si padece convulsiones, mareos y confusión al tomar este medicamento.

Consulte con su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON VALIXA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Si tiene dudas consúltelo.

Los comprimidos recubiertos de Valixa se deben manipular con cuidado. No pueden romperse ni triturarse. Debe tragarlos enteros y con alimentos siempre que sea posible. Si por casualidad toca un comprimido roto, lávese cuidadosamente las manos con agua y jabón, y si el polvo de los comprimidos ha entrado en contacto con sus ojos, lávelos con agua estéril, o a falta de ésta, con abundante agua.

Para evitar una sobredosis, debe ajustarse a la dosis de comprimidos recubiertos que le haya prescrito su médico.

Siempre que sea posible, los comprimidos recubiertos se deben tomar con alimentos (véase en la Sección 2. *Qué información necesita saber antes de recibir Valixa - Uso de Valixa con alimentos y bebidas*).

Pacientes adultos

Prevención de la infección por citomegalovirus (CMV) en pacientes trasplantados

Usted debe comenzar tomando este medicamento dentro de los 10 días del trasplante. La dosis recomendada es de dos comprimidos UNA VEZ por día. Debe continuar con esta dosis hasta los 100 días después del trasplante. Si ha recibido un trasplante de riñón, su médico le puede aconsejar tomar los comprimidos durante 200 días.

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

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

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

4

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.330.189
DIRECTOR TÉCNICO

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



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

La dosis recomendada es de dos comprimidos tomados UNA VEZ por día. Debe intentar tomar los comprimidos a la misma hora todos los días. Su médico le avisará cuánto tiempo debe continuar tomando Valixa. Si su retinitis empeora con esta dosis, su médico le indicará si debe repetir el tratamiento de inducción (mencionado previamente) o puede decidir prescribirle un medicamento diferente para tratar la infección por CMV.

Pacientes de edad avanzada

No se ha estudiado Valixa en pacientes de edad avanzada, pero dado que el clearance renal disminuye con la edad, su médico le administrará Valixa con especial consideración de su estado renal.

Pacientes adultos con insuficiencia renal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado Valixa en pacientes con problemas de hígado.

Uso en niños y adolescentes

Prevención de la enfermedad por CMV en pacientes trasplantados

Los niños deben empezar a tomar este medicamento dentro de los 10 días después de haber recibido trasplante. La dosis dependerá del tamaño del niño y debe tomarse UNA VEZ por día. Su médico decidirá cuál es la dosis más apropiada en función de la altura de su niño, de su peso y de su función renal. Debe continuar con esta dosis hasta 100 días. Si su niño ha recibido un trasplante de riñón, su médico le puede recomendar que tome la dosis prescrita hasta 200 días.

Formas de administración

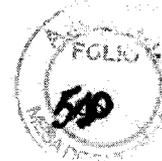
Valixa se administra por vía oral, y siempre que sea posible, debe tomarse con alimentos.

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

5

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.333.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 11.939.067
APODERADA



Si toma más Valixa del que debe

Si usted ha tomado o cree que ha tomado más comprimidos de Valixa de los que debiera, contacte inmediatamente a su médico u Hospital. Tomar más comprimidos puede provocar serios efectos adversos, que afectan particularmente a la sangre o a los riñones. Usted puede necesitar tratamiento hospitalario.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente con su médico, 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; Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: 4300-2115; 4363-2100/2200 Interno 6217, indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

Si olvidó tomar Valixa

Si olvidó tomar sus comprimidos, tome la dosis olvidada tan pronto como lo recuerde y la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Valixa

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico.

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

Al igual que todos los medicamentos, Valixa puede producir reacciones adversas, aunque no todas las personas las sufren.

En pacientes tratados con valganciclovir/ganciclovir las reacciones adversas al medicamento más serias y frecuentes fueron las hematológicas, incluidas neutropenia, anemia y trombocitopenia.

Reacciones alérgicas

En hasta 1 de cada 100 personas, puede manifestarse una reacción alérgica repentina y severa al valganciclovir (choque anafiláctico). **DEJE** de tomar Valixa y concurra al Servicio de Urgencias del Hospital más cercano cuando experimente cualquiera de los siguientes efectos:

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

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

6

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.116.789
DIRECTOR TÉCNICO

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



Las reacciones adversas notificadas con valganciclovir o ganciclovir son las siguientes:

Reacciones adversas muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

Infecciones e infestaciones

Infecciones por *Cándida* (incluyendo candidiasis oral), infección del tracto respiratorio superior.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Reducción en el número de células blancas en sangre (neutropenia), lo cual probablemente provoque infecciones; disminución del pigmento de la sangre que lleva el oxígeno (anemia), lo cual puede producir cansancio y dificultad al respirar cuando se realiza algún ejercicio.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Disminución del apetito.

Trastornos del sistema nervioso

Dolor de cabeza.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Sentirse sin aliento y dificultad para respirar (disnea); **tos.**

Trastornos gastrointestinales

Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Inflamación de la piel (dermatitis).

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración

Fiebre, fatiga.

Reacciones adversas frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

Infecciones e infestaciones

Sepsis, gripe, infección del tracto urinario, celulitis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Disminución del número de plaquetas en sangre (trombocitopenia), lo cual puede causar **hematomas y sangrado; reducción en el número de leucocitos (células sanguíneas que luchan contra la infección) en sangre (leucopenia);** un descenso del número de varios tipos de células sanguíneas al mismo tiempo (pancitopenia).

Trastornos del sistema inmunológico

Hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Disminución del peso.

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

7

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.086.788
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MATIGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 11.139.067
APODERADA



Trastornos psiquiátricos

Depresión, confusión, ansiedad.

Trastornos del sistema nervioso

Dificultad para dormir (insomnio), pérdida de sensibilidad en manos o pies (neuropatía periférica), mareos, hormigueo o sarpullido en la piel (parestesia), disminución de la sensibilidad al tocar (hipoestesia), convulsiones, trastornos del gusto (disgeusia).

Trastornos oculares

Deterioro visual, separación de la capa interna del ojo (desprendimiento de la retina), moscas volantes, dolor ocular, enrojecimiento e inflamación de los ojos (conjuntivitis), inflamación dentro del ojo (edema macular).

Únicamente en pacientes con VIH tratados con Valixa para la infección por CMV se ha producido separación de la capa interna del ojo (desprendimiento de retina).

Trastornos del oído y del laberinto

Dolor de oídos.

Trastornos vasculares

Presión sanguínea baja (hipotensión), lo que puede causar que sienta un ligero desmayo o debilidad.

Trastornos gastrointestinales

Indigestión (dispepsia), flatulencia, dolor abdominal superior, estreñimiento, ulceración de la boca, dificultad al tragar (disfagia), distensión abdominal, inflamación del páncreas (pancreatitis).

Trastornos hepatobiliares

Aumento de fosfatasa alcalina en sangre, función hepática anormal, aumento de aspartato aminotransferasa y de alanina aminotransferasa; los incrementos de las enzimas hepáticas sólo se pueden ver en los análisis de sangre.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Sudores nocturnos, picazón (prurito), erupción cutánea, pérdida de pelo (alopecia).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Dolor de espalda, dolor en los músculos (mialgia), dolor de las articulaciones (artralgia), espasmos musculares.

Trastornos renales y urinarios

Insuficiencia renal, disminución del clearance de creatinina renal, incremento de creatinina en sangre.

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración

Dolor, escalofríos, malestar, pérdida de energía (astenia).

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

8

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 15.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 15.139.067
OPAPAPAPA

Reacciones adversas poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Descenso en la producción de células sanguíneas en la médula ósea (mielosupresión).

Trastornos psiquiátricos

Agitación, alteración psicótica, pensamientos perturbados, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso

Temblores.

Trastornos del oído y del laberinto

Sordera.

Trastornos cardíacos

Cambios en el ritmo cardíaco (arritmia).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Sequedad de piel, picazón o hinchazón (urticaria).

Trastornos renales y urinarios

Disfunción renal, sangre en la orina (hematuria).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Infertilidad masculina.

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración

Dolor torácico.

Reacciones adversas raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Fallo en la producción de todo tipo de células sanguíneas (glóbulos rojos y blancos, plaquetas) en la médula ósea (anemia aplásica, agranulocitosis, granulocitopenia)*.

Trastornos del sistema inmunológico

Reacción anafiláctica*.

*** Las frecuencias de estas reacciones adversas derivan de la experiencia poscomercialización.**

Reacciones adversas adicionales en niños y adolescentes

Las reacciones adversas notificadas en niños y adolescentes son similares a las informadas para los adultos.

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

9

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.216.739
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 1E.139.067
APARICADA



Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Valixa® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a argentina.safety@roche.com.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

**“Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”**

5. CONSERVACIÓN DE VALIXA

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en la etiqueta, después de “VEN”. Corresponde al último día del mes que se indica.
- Conservar a temperatura ambiente; hasta 35°C.
- 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.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Valixa

- El principio activo es valganciclovir. Cada comprimido recubierto contiene 450 mg de valganciclovir (en forma de clorhidrato).
- Los otros ingredientes son: 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.

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

10

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.036.789
DIRECTOR TÉCNICO

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



Aspecto de Valixa y contenido del envase

Comprimidos recubiertos ovalados de color rosado.

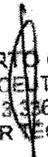
Se suministra en envase con 60 comprimidos recubiertos.

Fecha de la última revisión: Junio 2018.

RI+AEMPS+Shpe+ANMAT rep 1+CDS: 8.0P+9.0P.

Revisión junio 2018: ORIGINAL.

11


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.799
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 14.439.067
*PPRPRADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-33440778-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 13 de Julio de 2018

Referencia: inf pacientes 2750-17-9 Certif 50.430

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.13 12:44:10 -03'00'

Analia Claudia Sabattini
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.07.13 12:44:11 -03'00'