

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CYMEVENE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
500 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Cymevene®

Ganciclovir

1. DESCRIPCIÓN**1.1 Grupo farmacoterapéutico**

Antivírico

1.2 Forma farmacéutica

Infusión i.v.

1.3 Vía de administración

Infusión intravenosa (i.v.)

1.4 Declaración de esterilidad / radiactividad

Producto estéril

1.5 Composición cualitativa y cuantitativa

Principio activo: ganciclovir en forma de sal sódica.

Cada vial contiene una cantidad de sustancia seca equivalente a 500 mg de ganciclovir y aproximadamente ~~43~~ **6**mg (2 mEq) de sodio.

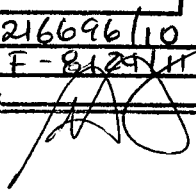
El contenido de los viales es un polvo liofilizado blanco o blanquecino; la solución reconstituida con agua es incolora o de color amarillo claro.

2 DATOS CLÍNICOS**2.1 Indicaciones terapéuticas**

Cymevene en viales está indicado para la prevención y el tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus (CMV) que comporte riesgo de muerte o de ceguera en pacientes inmunodeprimidos.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA MODIFICACIONES

01 FEB. 2012

N° Ref.: MT216696/10
N° Registro: F-8124/11
Firma Profesional: 

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYMEVENE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**
500 mg**2.2 Posología y forma de administración**

Instrucciones generales

Atención ADVERTENCIA: no debe administrarse en inyección rápida o bolo i.v. La toxicidad de Cymevene puede aumentar como consecuencia de una concentración plasmática excesiva.

Atención ADVERTENCIA: la inyección intramuscular o subcutánea puede provocar una fuerte irritación hística a causa del pH alto (~ 11) de las soluciones de ganciclovir.

No deben sobrepasarse la posología, la frecuencia y la velocidad de infusión recomendadas.

Para una información detallada sobre la preparación y la manipulación de la solución de Cymevene, v. 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación.

Dosis habitual para el tratamiento de la retinitis por CMV

Tratamiento de inducción: 5 mg/kg en infusión i.v. de una hora, cada 12 horas, durante 14-21 días, en pacientes con normofunción renal.

Tratamiento de mantenimiento: 5 mg/kg en infusión i.v. de una hora, una vez al día, 7 días a la semana, o bien 6 mg/kg una vez al día, 5 días a la semana.

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, la dosis de Cymevene debe modificarse como se muestra en la tabla siguiente:

Ccr ml/min	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento
≥ 70 ml/min	5,0 mg/kg cada 12 h	5,0 mg/kg/día
50-69 ml/min	2,5 mg/kg cada 12 h	2,5 mg/kg/día
25-49 ml/min	2,5 mg/kg/día	1,25 mg/kg/día
10-24 ml/min	1,25 mg/kg/día	0,625 mg/kg/día
< 10 ml/min	1,25 mg/kg 3 veces/sem tras hemodiálisis	0,625 mg/kg 3 veces/sem tras hemodiálisis

Fórmula para hallar la relación entre el aclaramiento de creatinina y la creatinina sérica:

Aclaramiento de creatinina en los varones

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYMEVENE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**
500 mg

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

Aclaramiento de creatinina en las mujeres = 0,85 x valor calculado para los varones

Dado que se recomienda modificar la posología en presencia de insuficiencia renal, deben vigilarse estrechamente las cifras de creatinina sérica o aclaramiento de creatinina.

Pacientes con leucocitopenia, neutropenia grave, anemia o trombocitopenia

En pacientes tratados con ganciclovir se han descrito leucocitopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, depresión medular y anemia aplásica.

No debe iniciarse el tratamiento si la cifra absoluta de neutrófilos es inferior a 500/ μ l, el recuento plaquetario se halla por debajo de 25.000/ μ l o si la concentración de hemoglobina es menor de 8 g/dl (v. 2.4 Advertencias y precauciones y 2.6 Reacciones adversas).

Ancianos

Dado que en los ancianos está a menudo reducida la función renal, debe prestarse especial atención al estado de ésta cuando se utilice Cymevene en este grupo de edad (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales: Pacientes con insuficiencia renal).

Niños

No se han determinado en los niños la seguridad y la eficacia del ganciclovir, incluido el uso para el tratamiento de infecciones por CMV congénitas o neonatales. La administración de Cymevene a niños exige extrema precaución a causa del potencial de carcinogenicidad y toxicidad reproductiva a largo plazo. Los beneficios terapéuticos esperados han de ser mayores que los riesgos (v. 3.2.4 Farmacocinética en poblaciones especiales).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYMEVENE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**
500 mg**2.3 Contraindicaciones**

Cymevene está contraindicado en pacientes alérgicos al ganciclovir, el vanganciclovir o cualquier componente del producto.

Dada la semejanza de la estructura química de Cymevene, aciclovir y valaciclovir, puede producirse una reacción cruzada de hipersensibilidad entre estos fármacos.

2.4 Advertencias y precauciones**2.4.1 Advertencias y precauciones generales**

En los estudios en animales, el ganciclovir fue mutágeno, teratógeno y carcinógeno. Por consiguiente, Cymevene debe considerarse como potencialmente teratógeno y carcinógeno para el ser humano (v. 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación). Se considera probable asimismo que Cymevene inhiba transitoria o permanentemente la espermatogénia (v. 3.3 Datos preclínicos sobre seguridad, 2.5.1 Embarazo y 2.6 Reacciones adversas).

En pacientes tratados con Cymevene se han descrito leucocitopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, depresión medular y anemia aplásica. No debe iniciarse el tratamiento si la cifra absoluta de neutrófilos es inferior a 500/ μ l, el recuento plaquetario se halla por debajo de 25.000/ μ l o si la concentración de hemoglobina es menor de 8 g/dl (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 2.6 Reacciones adversas).

Se recomienda vigilar el hemograma y el recuento plaquetario durante el tratamiento. En pacientes con leucocitopenia, neutropenia, anemia o trombocitopenia graves, se recomienda considerar la idoneidad del tratamiento con factores de crecimiento hematopoyético, la suspensión de la administración o ambas cosas (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 2.6 Reacciones adversas).

Se han descrito convulsiones en pacientes tratados con ganciclovir junto con imipenem-cilastatina. Cymevene no debe utilizarse simultáneamente con imipenem-cilastatina, salvo que los beneficios esperados sean mayores que los riesgos (v. 2.4.4 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Tanto la zidovudina como Cymevene pueden provocar neutropenia y anemia. Es posible que algunos pacientes no toleren su administración conjunta en dosis plenas (v. 2.4.4 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYMEVENE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**
500 mg

Dado que las concentraciones plasmáticas de didanosina pueden elevarse durante la coadministración con Cymevene, se debe vigilar estrechamente el desarrollo de efectos adversos de la didanosina (v. 2.4.4 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

El uso simultáneo de Cymevene con otros fármacos mielodepresores o nefrotóxicos puede incrementar su toxicidad (2.4.4 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

2.4.2 Abuso farmacológico y dependencia

No hay información disponible sobre abuso y dependencia de Cymevene.

2.4.3 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Convulsiones, sedación, mareos, ataxia, confusión y/o coma pueden producirse en los pacientes tratados con Cymevene. Tales efectos pueden afectar a las actividades que requieren plena atención, como conducir vehículos y manejar máquinas.

2.4.4 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con ganciclovir intravenoso

Tan sólo el 1-2% del ganciclovir se une a las proteínas plasmáticas; por ello, no es probable que se produzcan interacciones farmacológicas por desplazamiento del sitio de unión.

Didanosina

La concentración plasmática de didanosina aumentaba sistemáticamente cuando se administraba con ganciclovir (por vía tanto i.v. como oral). Con dosis orales de ganciclovir de 3 y 6 g/día, aumentaba el ABC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas) de la didanosina entre un 84% y un 124%. De igual modo, tras dosis i.v. de 5 y 10 mg/kg/día de ganciclovir, el ABC de la didanosina se elevaba entre el 38% y el 67%. Este incremento no es explicable por competición por los mecanismos de secreción tubular, puesto que había un aumento porcentual de la dosis de didanosina excretada. El origen de este incremento podría hallarse en un aumento de la biodisponibilidad o una disminución del metabolismo. No hubo ningún efecto clínicamente importante en la concentración de ganciclovir. Considerando, sin embargo, el aumento de la concentración plasmática de didanosina en presencia de ganciclovir, se debe vigilar estrechamente el desarrollo de efectos adversos de la didanosina (por ejemplo: pancreatitis) (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYMEVENE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**
500 mg**Imipenem-cilastatina**

Se han descrito convulsiones en pacientes tratados simultáneamente con ganciclovir e imipenem-cilastatina. Estos fármacos no deben utilizarse concomitantemente, salvo que los beneficios esperados sean mayores que los riesgos (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Micofenolato mofetilo

Considerando los resultados obtenidos en un estudio de dosis única con micofenolato mofetilo oral y ganciclovir i.v. en las dosis recomendadas, así como los efectos conocidos de la insuficiencia renal en la farmacocinética del micofenolato mofetilo y del ganciclovir, cabe prever que la coadministración de estos dos fármacos –que pueden competir por los mecanismos de la secreción tubular– incrementará las concentraciones de glucurónido fenólico del ácido micofenólico y de ganciclovir. No es de esperar ningún cambio importante en la farmacocinética del ácido micofenólico, y no es necesario ajustar la dosis de micofenolato mofetilo. Los pacientes con insuficiencia renal a los que se coadministren micofenolato mofetilo y ganciclovir requieren la aplicación de las recomendaciones posológicas para el ganciclovir, así como una estrecha vigilancia.

Interacciones con ganciclovir oral**Probenecida**

La administración de probenecida con ganciclovir oral redujo el aclaramiento renal del ganciclovir en grado estadísticamente significativo (20%), lo que se tradujo en un aumento de la exposición también estadísticamente significativo (40%). Estos cambios podían explicarse por un mecanismo de interacción farmacológica con competición por los mecanismos de excreción tubular. Por esta razón, es necesario vigilar estrechamente si se producen efectos adversos asociados al ganciclovir en los pacientes tratados con probenecida y Cymevene.

Zidovudina

Cuando se administró zidovudina con ganciclovir oral, aumentó el ABC de la zidovudina poco (17%), pero en grado estadísticamente significativo. Se observó también una tendencia hacia concentraciones más bajas de ganciclovir tras su administración con zidovudina, pero sin que la diferencia alcanzara significación estadística. Ahora bien, dado que tanto la zidovudina como Cymevene pueden causar neutropenia y anemia, es posible que algunos pacientes no toleren su coadministración en dosis plenas (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYMEVENE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**
500 mg**Zalcitabina**

La zalcitabina elevaba el ABC_{0-8} del ganciclovir oral en un 13%. Ninguno de los parámetros farmacocinéticos evaluados sufrió ningún cambio con significación estadística. Además, no hubo variaciones farmacocinéticas de la zalcitabina clínicamente importantes en presencia de ganciclovir oral, aunque sí se observó un pequeño incremento de la velocidad de eliminación.

Estavudina

Tras la coadministración de estavudina y ganciclovir oral no se observó ninguna interacción farmacocinética estadísticamente significativa.

Trimetoprima

La trimetoprima reducía en grado estadísticamente significativo el aclaramiento renal del ganciclovir oral en un 16,3%, lo que se acompañaba de un descenso también significativo de la velocidad de eliminación terminal, con el correspondiente aumento de la semivida en un 15%. No es probable, sin embargo, que estos cambios tengan importancia clínica, dado que el ABC_{0-8} y la $C_{máx}$ permanecieron sin variaciones. La única variación farmacocinética con significación estadística de la trimetoprima coadministrada con ganciclovir consistió en un aumento de la $C_{mín}$. Ahora bien, dado que este cambio no tiene probablemente importancia clínica, no se recomienda ningún ajuste posológico.

Ciclosporina

La comparación de las concentraciones valle de ciclosporina no mostraba que el ganciclovir afectara a la farmacocinética de la ciclosporina. Sin embargo, hubo algún indicio de aumento de la concentración sérica máxima de creatinina tras el comienzo del tratamiento con ganciclovir.

Otras interacciones farmacológicas posibles

La toxicidad puede aumentar cuando se administra el ganciclovir con otros fármacos mielodepresores o asociados con insuficiencia renal (por ejemplo: dapsona, pentamidina, flucitosina, vincristina, vinblastina, adriamicina, anfotericina B, análogos nucleosídicos e hidroxiurea). Por consiguiente, estos fármacos sólo deben utilizarse junto con ganciclovir cuando los beneficios esperados sean mayores que los riesgos (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYMEVENE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**
500 mg**2.5 Uso en poblaciones especiales****2.5.1 Embarazo**

Embarazo: categoría C

Los estudios realizados con animales han revelado toxicidad reproductiva, por ejemplo efectos teratógenos y otros efectos en el desarrollo embrionario o fetal, la evolución de la gestación o el desarrollo perinatal o posnatal.

Se ha observado teratogenicidad en los estudios en animales.

A las mujeres en edad de procrear se les debe aconsejar que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. De igual modo, a los pacientes de sexo masculino se les aconsejará que utilicen un método anticonceptivo de barrera mientras dure el tratamiento con Cymevene y durante un mínimo de 90 días después de concluido (v. 2.4 Advertencias y precauciones y 3.3 Datos preclínicos sobre seguridad).

No se ha determinado la seguridad de Cymevene en mujeres embarazadas. Cymevene no debe administrarse a embarazadas, salvo que el beneficio esperado para la madre sea mayor que el riesgo para el feto.

2.5.2 Parto

No hay información disponible sobre el uso de Cymevene durante el parto.

2.5.3 Lactancia

No se ha estudiado el desarrollo perinatal y posnatal con ganciclovir, pero no cabe descartar la posibilidad de que el ganciclovir pase a la leche materna y provoque reacciones adversas graves en los lactantes. Por consiguiente, debe decidirse entre suspender la lactancia materna o suspender el tratamiento según el beneficio esperado de Cymevene en la madre.

2.5.4 Uso en pediatría

Véase 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 3.2.4 Farmacocinética en poblaciones especiales.

2.5.5 Uso en geriatría

Véase 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 3.2.4 Farmacocinética en poblaciones especiales.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYMEVENE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**
500 mg**2.5.6 Insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal ha de ajustarse la dosis en función del aclaramiento de creatinina (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 3.2.4 Farmacocinética en poblaciones especiales).

2.5.7 Insuficiencia hepática

No se dispone de información sobre el uso de Cymevene en pacientes con insuficiencia hepática.

2.6 Reacciones adversas**2.6.1 Ensayos clínicos**

Experiencia con ganciclovir intravenoso

Pacientes infectados por el VIH

En varios ensayos clínicos se ha estudiado la seguridad del ganciclovir intravenoso en pacientes con sida. Más abajo se muestran los datos agrupados sobre la seguridad del uso intravenoso de ganciclovir en seis estudios clínicos en comparación con el grupo de control (placebo oral junto con implante intravítreo de ganciclovir) de uno de estos estudios. En la tabla 1 se resumen los acontecimientos adversos clínicos observados en más del 2% de los pacientes tratados con ganciclovir i.v., independientemente de la relación causal y de la gravedad, y cuya frecuencia en el grupo de ganciclovir i.v. fue mayor que en el grupo de control.

Reacciones en la zona de inyección se produjeron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con ganciclovir i.v. que en los que recibieron ganciclovir oral.

Tabla 1. Porcentaje de pacientes con acontecimientos adversos ocurridos con una frecuencia igual o superior al 2% de todos los pacientes

Aparato o sistema Acontecimiento adverso	Ganciclovir intravenoso n = 412	Grupo de control n = 119
Sistema vascular		
Neutropenia	25,7%	11,8%
Anemia	19,7%	16,8%
Trombocitopenia	6,6%	5,0%
Leucocitopenia	3,2%	0,8%
Linfadenopatía	2,9%	1,7%
Tubo digestivo		
Diarrea	26,5%	24,4%
Dolor abdominal	9,0%	7,6%
Disfagia	2,7%	1,7%

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYMEVENE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**
500 mg

Aparato o sistema	Ganciclovir intravenoso	Grupo de control
Acontecimiento adverso	n = 412	n = 119
Candidiasis esofágica	2,2%	1,7%
Trastornos generales		
Pirexia	35,9%	35,3%
Candida	10,4%	4,2%
Infección en la zona de inyección	8,0%	0,8%
Sepsis	6,1%	3,4%
Sepsis secundaria	5,8%	—
Anorexia	4,9%	—
Mycobacterium avium complex	4,9%	4,2%
Dolor	4,6%	2,5%
Dolor torácico	4,4%	3,4%
Hemocultivo positivo	3,2%	1,7%
Inflamación en la zona de inyección	2,2%	—
Sistema nervioso central y periférico		
Hipoestesia	3,2%	1,7%
Ansiedad	2,4%	1,7%
Piel y faneras		
Prurito	3,2%	2,5%
Aparato respiratorio		
Tos	16,0%	15,1%
Neumonía por Pneumocystis carinii	7,3%	2,5%
Tos productiva	3,6%	2,5%
Congestión sinusal	3,4%	2,5%
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Aumento de la fosfatasa alcalina sérica	4,4%	4,2%
Aumento de la creatinina sérica	3,2%	1,7%
Aparato locomotor		
Artralgia	2,4%	1,7%

Pacientes trasplantados

En diversos ensayos clínicos se ha estudiado el uso de ganciclovir i.v. para el tratamiento o la prevención de la enfermedad por CMV en pacientes trasplantados.

En la tabla 2 se resumen los acontecimientos clínicos adversos observados en el 5% o más de los pacientes que recibieron ganciclovir i.v. en tres estudios clínicos (datos agrupados), independientemente de la relación causal y de la gravedad. No se han

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYMEVENE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**
500 mg

incluido los acontecimientos adversos ocurridos con una frecuencia mayor en el grupo de control con placebo/observacional que en el grupo de ganciclovir i.v.

Tabla 2. Porcentaje de pacientes con acontecimientos adversos ocurridos con una frecuencia igual o superior al 5% de todos los pacientes

Aparato o sistema Acontecimiento adverso	Pacientes sometidos a trasplante de médula ósea (Estudios ICM 1308, 1570 y 1689)	
	Ganciclovir i.v. (n = 122)	Control con placebo/observacional control (n = 120)
Sistema vascular		
Pancitopenia	31%	25%
Leucocitopenia	20%	7%
Trastornos generales		
Cefalea	15%	13%
Trastorno de las mucosas	14%	13%
Pirexia	11%	8%
Escalofríos	7%	4%
Sepsis	7%	2%
Anorexia	7%	5%
Edema facial	5%	2%
Tubo digestivo		
Diarrea	24%	23%
Náuseas	20%	19%
Dispepsia	8%	6%
Distensión abdominal	8%	6%
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Aumento de la creatinina sérica	16%	13%
Disfunción hepática	11%	10%
Magnesio elevado en sangre	11%	10%
Hipocalcemia	9%	8%
Hipopotasemia	9%	8%
Sistema nervioso central y periférico		
Temblor	8%	7%
Estado confusional	5%	3%
Piel y faneras		
Dermatitis exfoliativa	10%	9%
Aparato respiratorio		
Rinitis	9%	5%
Disnea	6%	4%
Aparato cardiovascular		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYMEVENE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**
500 mg

Aparato o sistema Acontecimiento adverso	Pacientes sometidos a trasplante de médula ósea (Estudios ICM 1308, 1570 y 1689)	
	Ganciclovir i.v. (n = 122)	Control con placebo/observacional control (n = 120)
Taquicardia	16%	15%
Hipotensión	11%	7%
Aparato urogenital Presencia de hematuria	16%	13%
Órganos de los sentidos Hemorragia ocular	5%	3%
Aparato locomotor Mialgia	5%	3%

A continuación se muestran los acontecimientos clínicos adversos observados en un 5% o más de los pacientes que recibieron ganciclovir i.v. en un estudio de trasplante cardíaco controlado con placebo, independientemente de la relación causal o la gravedad, y cuya frecuencia en el grupo de ganciclovir i.v. (n = 76) fue mayor que en el de placebo (n = 73).

- Trastornos generales: cefalea (18%), infección (18%).
- Trastornos del metabolismo y la nutrición: edema (9%).
- Sistema nervioso central y periférico: confusión (5%), neuropatía periférica (7%).
- Aparato respiratorio: derrame pleural (5%).
- Aparato cardiovascular: hipertensión (20%).
- Aparato urogenital: alteración renal (14%), insuficiencia renal (12%).

Experiencia con ganciclovir oral

Dada la mayor biodisponibilidad del ganciclovir i.v., no cabe excluir que acontecimientos adversos observados en estudios con ganciclovir oral se produzcan también con ganciclovir i.v.

Para completar el perfil de seguridad esperado del ganciclovir i.v., a continuación se muestran los acontecimientos adversos importantes descritos con ganciclovir oral en varios estudios realizados en pacientes trasplantados o infectados por el VIH,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYMEVENE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**
500 mg

independientemente de la relación causal y de la gravedad, cuya frecuencia fue mayor que en el grupo de control. No se repiten los acontecimientos adversos ya enumerados en algún apartado anterior. Ciertos acontecimientos adversos notificados con ganciclovir oral podrían estar relacionados con la vía de administración.

- Sistema vascular: leucocitosis.
- Tubo digestivo: estreñimiento, colangitis, flatulencia, vómitos.
- Trastornos generales: ascitis, astenia, hemorragias, infecciones bacterias, fúngicas o víricas, malestar general.
- Aparato cardiovascular: vasodilatación.
- Sistema nervioso central y periférico: depresión, mareos, insomnio.
- Sistema hepatobiliar: ictericia colestásica.
- Piel y faneras: sudoración.
- Órganos de los sentidos: ambliopía, disgeusia.
- Trastornos del metabolismo y la nutrición: diabetes mellitus, hiponatremia, hipoproteinemia, adelgazamiento.

Otras reacciones adversas

A continuación se muestran otros acontecimientos adversos importantes, no enumerados más arriba porque no reunían los criterios de inclusión en ninguna de las tablas anteriores.

- Sistema vascular: anemia aplásica, depresión de la médula ósea, eosinofilia.
- Tubo digestivo: hemorragia gastrointestinal, eructos, incontinencia fecal, úlceras bucales, pancreatitis, trastorno lingual.
- Infecciones: episodios relacionados con depresión de la médula ósea y debilitamiento del sistema inmunitario, como infecciones locales o sistémicas y sepsis.
- Complicaciones hemorrágicas: hemorragia potencialmente mortal asociada a trombocitopenia.
- Trastornos generales: caquexia, deshidratación, fatiga, trombosis en la zona de inyección, absceso en la zona de inyección, edema en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, hemorragia en la zona de inyección, malestar general, reacción de fotosensibilización en la zona de inyección.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYMEVENE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**
500 mg

- Sistema nervioso central y periférico: agitación, convulsiones, alucinaciones, trastorno psicótico, pensamiento anormal, sueños anormales, ataxia, coma, boca seca, estado de ánimo eufórico, nerviosismo, somnolencia.
- Piel y faneras **anexos**: dermatitis, acné, alopecia, herpes simple, urticaria.
- Órganos de los sentidos: desprendimiento de retina, visión anormal, ceguera, sordera, dolor ocular, glaucoma, trastorno del cuerpo vítreo.
- Trastornos del metabolismo y la nutrición: creatinfosfocinasa elevada en sangre, glucosa disminuida en sangre, deshidrogenasa láctica aumentada.
- Aparato urogenital: polaquiuria.
- Aparato cardiovascular: arritmia (incluida arritmia ventricular), tromboflebitis profunda, migraña, flebitis.
- Aparato locomotor: síndrome miasténico.

2.6.1.1 Alteraciones analíticas

Alteraciones analíticas en pacientes infectados por el VIH

La tabla 3 recoge las anomalías analíticas registradas en tres estudios clínicos en pacientes infectados por el VIH que recibieron ganciclovir i.v. como terapia de mantenimiento de la retinitis por CMV. Se seleccionaron 179 pacientes para los análisis de laboratorio.

Tabla 3. Alteraciones analíticas

Alteraciones analíticas	n = 179
Neutropenia (RAN /mm ³)	
<500	25,1 %
500 - <750	14,3 %
750 - <1.000	26,3 %
Anemia (g de hemoglobina/dl)	
<6.5	4,6 %
6,5 - <8,0	16,0 %
8,0 - <9,5	25,7 %
Trombocitopenia (plaquetas/mm ³)	
<25.000	2,9 %
25.000 - <50.000	5,1 %
50.000 - <100.000	22,9 %
Creatinina sérica (mg/dl)	
>2,5	1,7 %
>1,5 - 2,5	13,9 %

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYMEVENE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**
500 mg**2.6.2 Experiencia tras la comercialización**

A continuación se muestran los acontecimientos adversos notificados espontáneamente tras la comercialización con ganciclovir i.v. y oral en pacientes infectados por el VIH o inmunodeprimidos por otras causas, como los receptores de un trasplante, que no se han mencionado más arriba y de los que no cabe excluir una relación causal:

- Anafilaxia
- Disminución de la fertilidad masculina

Los acontecimientos adversos notificados tras la comercialización son similares a los previamente observados en los estudios clínicos con ganciclovir.

2.7 Sobredosis

Experiencia con ganciclovir i.v.

Se han notificado casos de sobredosis de ganciclovir i.v. en los ensayos clínicos y en la farmacovigilancia tras la comercialización. En algunos casos no se describió ningún acontecimiento adverso. La mayoría de los pacientes experimentaron uno o más de los acontecimientos adversos siguientes:

- Toxicidad hematológica: pancitopenia, depresión de la médula ósea, aplasia medular, leucocitopenia, neutropenia, granulocitopenia.
- Hepatotoxicidad: hepatitis, disfunción hepática.
- Toxicidad renal: empeoramiento de la hematuria en un paciente con disfunción renal preexistente, insuficiencia renal aguda y creatinina elevada.
- Toxicidad gastrointestinal: dolor abdominal, diarrea, vómitos.
- Neurotoxicidad: temblor generalizado, convulsiones.

Además, un adulto recibió un volumen excesivo de solución i.v. de ganciclovir en inyección intravítrea y sufrió temporalmente una pérdida de visión y la oclusión de la arteria central de la retina, secundaria a una presión intraocular aumentada en relación con el volumen de fluido inyectado.

La hemodiálisis y la hidratación pueden resultar útiles para reducir la concentración plasmática en caso de sobredosis de ganciclovir oral (v. 3.2.4 Farmacocinética en poblaciones especiales).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYMEVENE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**
500 mg

Experiencia con sobredosis de valganciclovir

Un adulto sufrió aplasia medular letal después de varios días de administración de dosis por lo menos 10 veces superiores a la recomendada para el grado de disfunción renal del paciente (aclaramiento de creatinina reducido).

3 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**3.1.1 Mecanismo de acción**

El ganciclovir es un análogo sintético de la 2'-desoxiguanosina, que actúa inhibiendo in vitro e in vivo la replicación de los virus herpéticos. Los virus humanos sensibles son los siguientes: citomegalovirus (CMV) humano, virus del herpes simple tipos 1 y 2, virus del herpes humano tipos 6, 7 y 8, virus de Epstein-Barr, virus de la varicela-zoster y virus de la hepatitis B. Los ensayos clínicos se han limitado a estudiar la eficacia en pacientes infectados por el CMV.

En las células infectadas por CMV, el ganciclovir es fosforilado inicialmente a monofosfato de ganciclovir por la proteincinasa vírica UL97. A continuación, diversas cinasas celulares lo fosforilan a trifosfato de ganciclovir, que se metaboliza lentamente después en el interior celular. Este efecto se ha demostrado en células infectadas por virus del herpes simple y CMV humano con semividas de, respectivamente, 18 horas y entre 6 y 24 horas tras la eliminación del ganciclovir extracelular. Dado que la fosforilación depende en gran medida de la cinasa vírica, la del ganciclovir tiene lugar preferentemente en las células infectas por los virus.

La actividad virustática del ganciclovir obedece a la inhibición de la síntesis del ADN vírico por a) la inhibición competitiva de la incorporación de trifosfato de desoxiguanosina al ADN por la polimerasa del ADN vírico, y b) la incorporación de trifosfato de ganciclovir al ADN vírico, deteniéndose así total o casi totalmente la elongación del ADN vírico. La CI_{50} de la actividad del CMV in vitro se halla habitualmente entre 0,14 μM (0,04 $\mu g/ml$) y 14 μM (3,5 $\mu g/ml$).

3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia**Resistencia vírica**

La definición de trabajo actual de resistencia del CMV al ganciclovir, basada en ensayos in vitro, es una concentración inhibidora mediana (CI_{50}) > 1,5 $\mu g/ml$ (6,0 μM). Resistencia del CMV al ganciclovir es infrecuente (~ 1%). Se ha observado en personas con sida y retinitis por CMV no tratadas nunca con ganciclovir. En los 6 primeros meses de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYMEVENE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**
500 mg

tratamiento de la retinitis por CMV con Cymevene en viales o cápsulas se ha detectado resistencia vírica en el 3-8% de los pacientes. La mayoría de los pacientes con empeoramiento de la retinitis por CMV durante el tratamiento no diseminan CMV resistentes. Resistencia vírica también se ha observado en pacientes que han recibido largo tiempo tratamiento de la retinitis por CMV con Cymevene en viales. En un estudio controlado de ganciclovir oral en la prevención de la enfermedad por CMV asociada al sida se realizaron uno o más cultivos de 364 pacientes después de un mínimo de 90 días de administración de ganciclovir. De ellas, 113 tuvieron al menos un cultivo positivo. Se analizó la última cepa aislada disponible de cada persona para determinar si había una reducción de la sensibilidad, hallándose que 2 de 40 eran resistentes al ganciclovir. Estas cepas aisladas resistentes se asociaron con el fracaso terapéutico siguiente en el tratamiento de la retinitis.

Se considerará la posibilidad de resistencia vírica en los pacientes con una mala respuesta clínica repetida o con excreción vírica persistente durante el tratamiento. El mecanismo principal de resistencia del CMV al ganciclovir es el descenso de la capacidad para formar la fracción activa trifosfato; se han descrito virus resistentes que contienen mutaciones en el gen UL97 del CMV, el cual controla la fosforilación del ganciclovir. También se han descrito mutaciones en la polimerasa del AND vírico que confieren resistencia vírica al ganciclovir; los virus con esta mutación pueden ser resistentes a otros fármacos anti-CMV.

3.2 Propiedades farmacocinéticas**3.2.1 Absorción**

La exposición sistémica (ABC_{0-24}) tras una infusión i.v. única de una hora de 5 mg/kg de ganciclovir a pacientes VIH+/CMV+ o pacientes adultos con sida oscilaba entre $21,4 \pm 3,1$ ($n = 16$) y $26,0 \pm 6,06$ ($n = 16$) $\mu\text{g.h/ml}$. La concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) en estos pacientes se situó entre $7,59 \pm 3,21$ ($n = 10$) $8,27 \pm 1,02$ ($n = 16$) y $9,03 \pm 1,42$ ($n = 16$) $\mu\text{g/ml}$.

3.2.2 Distribución

Administrado el ganciclovir por vía i.v., el volumen de distribución se correlaciona con el peso corporal, con valores de volumen de distribución en estado estacionario entre $0,536 \pm 0,078$ ($n = 15$) y $0,870 \pm 0,116$ ($n = 16$) l/kg. Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo halladas a las 0,25-5,67 horas de la administración en 2 pacientes tratados con 2,5 mg/kg de ganciclovir i.v. cada 8 o cada 12 horas se hallaban entre 0,50 y 0,68 $\mu\text{g/ml}$, lo que equivalía al 24-67% de la concentración plasmática respectiva. La unión a las proteínas plasmática fue del 1-2% con concentraciones de ganciclovir entre 0,5 y 51 $\mu\text{g/ml}$.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYMEVENE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**
500 mg**3.2.3 Eliminación**

Administrado el ganciclovir por vía i.v., su farmacocinética es lineal con concentraciones entre 1,6 y 5,0 mg/kg. La excreción renal de fármaco inalterado mediante filtración glomerular y secreción tubular activa constituye la principal vía de eliminación del ganciclovir. En pacientes con normofunción renal, el $89,6 \pm 5,0\%$ ($n = 4$) de la dosis i.v. de ganciclovir se recoge en la orina sin metabolizar. En personas con normofunción renal, el aclaramiento sistémico iba de $2,64 \pm 0,38$ ml/min/kg ($n = 15$) a $4,52 \pm 2,79$ ml/min/kg ($n = 6$), y el aclaramiento renal, de $2,57 \pm 0,69$ ml/min/kg ($n = 15$) a $3,48 \pm 0,68$ ml/min/kg ($n = 20$), lo que correspondía al 90-101% del ganciclovir administrado. La semivida en pacientes sin insuficiencia renal oscilaba entre $2,73 \pm 1,29$ ($n = 6$) y $3,98 \pm 1,78$ horas ($n = 8$).

3.2.4 Farmacocinética en poblaciones especiales**Pacientes con insuficiencia renal**

Se evaluó la farmacocinética de Cymevene en solución i.v. en 10 pacientes inmunodeprimidos con insuficiencia renal tratados con dosis entre 1,25 y 5,0 mg/kg.

Pacientes hemodializados

La hemodiálisis reduce la concentración plasmática de ganciclovir en aproximadamente un 50% tanto si la administración es i.v. como si es oral (v. 2.7 Sobredosis).

En la hemodiálisis intermitente (convencional), las estimaciones del aclaramiento de ganciclovir iban de 42 a 92 ml/min, lo que equivale a una semivida intradiálisis de 3,3-4,5 horas. Las estimaciones del aclaramiento de ganciclovir en la diálisis continua eran menores (4,0 a 29,6 ml/min), pero se tradujeron en una eliminación mayor del ganciclovir en el intervalo entre dos dosis. En la hemodiálisis intermitente, la fracción de ganciclovir eliminada en una única sesión de diálisis iba del 50% al 63%.

Niños

Se ha estudiado la farmacocinética del ganciclovir en 27 neonatos de 2 a 49 días de edad después de recibir dosis i.v. de 4 mg/kg ($n = 14$) y 6 mg/kg ($n = 13$). La $C_{\text{máx}}$ media fue de $5,5 \pm 6$ µg/ml y $7,0 \pm 1,6$ µg/ml con las dosis más baja y más alta, respectivamente. Los valores medios de volumen de distribución en equilibrio (0,7 l/kg) y aclaramiento sistémico ($3,15 \pm 0,47$ ml/min/kg con 4 mg/kg y $3,55 \pm 0,35$ ml/min/kg con 6 mg/kg) eran comparables a los observados en adultos con normofunción renal.

La farmacocinética del ganciclovir también se ha estudiado en 10 niños con normofunción renal, de 9 meses a 12 años de edad. Las características farmacocinéticas del ganciclovir fueron las mismas tras dosis i.v. (5 mg/kg) únicas y múltiples (cada 12 horas). La

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYMEVENE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**
500 mg

exposición, determinada por el ABC_{∞} medio los días 1 y 14, fue de $19,4 \pm 7,1$ y $24,1 \pm 14,6$ $\mu\text{g.h/ml}$, respectivamente, y la $C_{\text{máx}}$ correspondiente, de $7,59 \pm 3,21$ (día 1) y $8,31 \pm 4,9$ $\mu\text{g/ml}$ (día 14). Estos valores de exposición son comparables a los observados en adultos. El volumen de distribución en equilibrio tras una dosis única el día 1 y al final del periodo de dosis repetidas (día 14) fue de $0,68 \pm 0,20$ l/kg. El aclaramiento sistémico en los mismos días del estudio fue de $4,66 \pm 1,72$ (día 1) y $4,86 \pm 2,96$ ml/min/kg (día 14). Los valores medios respectivos de aclaramiento renal (0-12 h) fueron de $3,49 \pm 2,40$ el día 1 y $3,49 \pm 1,19$ ml/min/kg el día 14. Los valores medios correspondientes de semivida fueron de $2,49 \pm 0,57$ (día 1) y $2,22 \pm 0,76$ h (día 14). La farmacocinética del ganciclovir en este estudio concordaba con la observada en neonatos y adultos.

Ancianos

No se han realizado estudios en adultos mayores de 65 años.

3.3 Datos preclínicos sobre seguridad**3.3.1 Carcinogenicidad**

El ganciclovir era mutágeno en células de linfoma murino y clastógeno en células de mamífero. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en un estudio de ganciclovir que mostraban la carcinogenicidad de este fármaco en el ratón. El ganciclovir es potencialmente carcinógeno.

3.3.2 Mutagenicidad

El ganciclovir era mutágeno en células de linfoma murino y clastógeno en células de mamífero.

3.3.3 Trastornos de la fecundidad

El ganciclovir provoca infertilidad y es teratógeno en animales (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Teniendo en cuenta la aspermatogénia observada en estudios con animales tras la exposición sistémica al ganciclovir en concentraciones inferiores a las terapéuticas, se considera probable que el ganciclovir inhiba la espermatogénia en el varón.

3.3.4 Teratogenicidad

El ganciclovir es teratógeno en animales.

3.3.5 Otros efectos

No hay más información disponible.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CYMEVENE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**
500 mg**4 DATOS FARMACÉUTICOS****4.1 Conservación**

Este medicamento sólo deberá utilizarse hasta la fecha de caducidad, indicada con VEN en el envase. Véanse también las condiciones de conservación en el envase externo.

4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

La manipulación de Cymevene exige precaución.

Dado que Cymevene está considerado potencialmente teratogénico y cancerígeno para el ser humano, su manipulación exige precaución (v. 2.4 Advertencias y precauciones). Evítese la inhalación y el contacto directo del polvo contenido en los viales o el contacto directo de la solución reconstituida con la piel o las mucosas. La solución de Cymevene es alcalina (pH ~11). En caso de contacto, lávese la parte afectada con abundante agua y jabón; los ojos deben enjuagarse cuidadosamente con agua corriente.

Método de preparación de la solución de Cymevene

1. El polvo liofilizado de Cymevene debe reconstituirse inyectando en el vial 10 ml de agua esterilizada para inyectables. Evítese el uso de agua bacteriostática para inyectables que contenga parabenos (parahidroxibenzoatos), puesto que éstos son incompatibles con el polvo estéril de Cymevene y podrían causar precipitación.
2. Agítese el vial para disolver el medicamento.
3. Contrólese visualmente si la solución reconstituida contiene partículas en suspensión.
4. La solución reconstituida permanece estable en el vial durante 12 horas a temperatura ambiente. No debe conservarse en refrigeración.

Preparación y administración de la solución para infusión

Calcúlese la dosis adecuada en función del peso del paciente, extraíga-se del vial de Cymevene (concentración: 50 mg/ml) y agréguese a un líquido para infusión compatible química y físicamente con Cymevene: solución fisiológica, solución glucosada al 5%, solución de Ringer o solución de Ringer con lactato. No se recomiendan concentraciones superiores a 10 mg/ml para administrar en infusión.

Cymevene no debe mezclarse con otros productos i.v.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CYMEVENE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
500 mg

Dado que Cymevene se reconstituye con agua estéril no bacteriostática, la solución para infusión debe utilizarse en un plazo máximo de 24 horas desde su dilución para reducir el riesgo de contaminación bacteriana.

La solución para infusión debe conservarse refrigerada. No se recomienda congelarla.

Eliminación de medicamentos no utilizados/caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse a un mínimo. Los medicamentos no deben eliminarse a través de las aguas residuales, y su eliminación con los residuos domésticos también debe evitarse. Utilice los sistemas de recogida establecidos si los hay en su localidad.

Presentación

Viales con 500 mg

1

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños

Información de junio de 2010

Fabricados en Suiza por F. Hoffmann-La Roche SA, Basilea

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

