

FICHA TÉCNICA

CYMEVENE®
Ganciclovir

1.DENOMINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD

CYMEVENE® Inyectable

2.COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene: Ganciclovir (D.C.I.) sódico, 546 mg (equivalente a 500 mg de Ganciclovir).

3.FORMA FARMACÉUTICA

Polvo liofilizado estéril para inyección en vial.

4.DATOS CLÍNICOS

4.1.Indicaciones terapéuticas

CYMEVENE está indicado en el tratamiento de infecciones por citomegalovirus (CMV) que pongan en peligro la vida o que afecten gravemente la visión de pacientes inmunodeficientes. En este grupo se incluyen los afectados por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y los que padecen una inmunosupresión yatrogénica secundaria a un trasplante de órgano o a una quimioterapia antineoplásica.

Las infecciones graves por CMV antes aludidas comprenden: retinitis, colitis, esofagitis, neumonía, otras afectaciones viscerales o infecciones sistémicas graves sin afectación visceral comprobada. No se ha comprobado la eficacia y seguridad del Ganciclovir en el tratamiento de infecciones de menor gravedad. CYMEVENE no está indicado en el tratamiento de las patologías congénita o neonatal por CMV ni de las infecciones por CMV en sujetos no inmunodeficientes.

Asimismo, CYMEVENE está indicado en el tratamiento precoz/preventivo de infecciones por CMV en pacientes sometidos a trasplante de órganos con alto riesgo de desarrollar la infección.

Diagnóstico: Deben realizarse los correspondientes análisis de laboratorio para detectar y confirmar el diagnóstico de infección por CMV. Tal diagnóstico no debe basarse exclusivamente en la presencia de anticuerpos frente al CMV ya que muchos sujetos poseen estos anticuerpos sin que exista una infección activa. La confirmación se efectuará por cultivo, por identificación antigénica empleando reactivos específicos para el CMV, o bien, con reactivos para la detección de una hibridación del ADN específica del CMV. Deberá tenerse precaución cuando, en ausencia de alguno de los ensayos confirmativos de infección por CMV, el diagnóstico se base únicamente en aspectos histológicos tales como inclusiones víricas en especímenes obtenidos por biopsia.

El diagnóstico de una retinitis por citomegalovirus, será principalmente oftalmológico y lo deberá realizar un especialista mediante oftalmoscopia. En el diagnóstico diferencial de una retinitis por citomegalovirus existen otras situaciones (candidiasis, toxoplasmosis, manchas algodonosas, etc.) que pueden producir una apariencia retiniana similar, por lo que es imprescindible que el diagnóstico lo realice un oftalmólogo familiarizado con el aspecto de la retina en estas enfermedades. Asimismo, puede ser de utilidad para el diagnóstico, el disponer de cultivos del

citomegalovirus en orina, sangre, faringe u otros tejidos o fluidos; no obstante, la obtención de resultados negativos en los mismos no es determinante para descartar la retinitis por CMV.

4.2 Posología y forma de administración

Tratamiento inicial (agudo):

Los pacientes deben ser tratados inicialmente con una dosis de 5 mg/kg, administrada mediante infusión i.v. constante de 1 h de duración, cada 12 horas (10 mg/kg/día) durante 14-21 días.

Tratamiento de mantenimiento:

Un alto porcentaje de pacientes que conservan su condición de inmunodeficientes sufren una recidiva de la infección por el CMV tras suspender el tratamiento inicial con CYMEVENE.

La experiencia clínica demuestra que se obtiene una prolongación del tiempo de recidiva tanto clínica como vírica administrando a los pacientes una dosis de Ganciclovir de 6 mg/kg/día durante 5 días a la semana, o bien 5 mg/kg/día durante los siete días de la semana, siempre y cuando se compruebe que no se ha restaurado la función inmune y que, por lo tanto, existe un riesgo de recidiva. Los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida pueden requerir una terapia de mantenimiento indefinida. En aquellos pacientes en los que se observe una progresión de la infección por CMV, ya sea durante el tratamiento de mantenimiento o tras haberse suspendido la administración de CYMEVENE, debe reiniciarse una fase de tratamiento agudo.

En el tratamiento precoz/preventivo se recomienda una dosis inicial de 5 mg/kg cada 12 horas durante 7-14 días, seguida de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg/día durante 5 días a la semana o 5 mg/kg/día diariamente. El inicio del tratamiento y la duración del mismo dependerán del tipo de órgano trasplantado, estado serológico del paciente previo al trasplante y tratamiento inmunosupresor utilizado, dichos aspectos quedarán pues a criterio del clínico.

Se ha comprobado la aparición de virus resistentes en los tests de sensibilidad "in vitro" llevados a cabo con citomegalovirus aislados de pacientes que habían sido tratados con Ganciclovir.

En ningún caso deben sobrepasarse las dosis, la frecuencia o la velocidad de infusión recomendadas.

No se administrará en inyección rápida o en embolada debido a que puede aumentar la toxicidad del Ganciclovir como resultado de unos niveles plasmáticos excesivos.

La inyección intramuscular o subcutánea de CYMEVENE puede producir una intensa irritación tisular debido al elevado pH (~ 11) de la solución.

En pacientes con insuficiencia renal, se recomienda el siguiente esquema de dosificación:

Aclaramiento de la creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Niveles séricos de creatinina (mg/dl)	Dosis (mg/kg)	Intervalo de dosis (horas)
> 50	< 1,4	5,0	12
25-50	1,4 - 2,5	2,5	12
10-25	2,6 - 4,5	2,5	24
0-10	> 4,5	1,25	24

La dosis óptima en la terapia de mantenimiento en pacientes con insuficiencia renal no se conoce. En este caso al iniciar el tratamiento bien puede continuarse con la misma dosis de inducción, observando la toxicidad y reduciendo la dosis en caso que ésta se presente, o bien reducir desde un principio la dosis en un 50% de la administrada en la primera fase observando que no haya una progresión de la enfermedad.

En pacientes sometidos a diálisis, la dosis será de 1,25 mg/kg cada 24 horas, que se administrará justo después de la sesión.

Reducción de la dosis:

Debido a las variaciones interindividuales en la respuesta al tratamiento de la infección por CMV y en la sensibilidad a los efectos mielotóxicos de CYMEVENE, la posología de cada paciente debe establecerse individualmente. El tratamiento con CYMEVENE se interrumpirá siempre que el número de neutrófilos sea inferior a 500 por mm³. En aquellos pacientes con una neutropenia de carácter menos severo o anemia, será suficiente una reducción de la dosis, que podrá incrementarse gradualmente a medida que se evidencie una recuperación en la funcionalidad de la médula ósea.

Normas para la correcta preparación y administración

Antes de su administración, este medicamento debe prepararse del siguiente modo:

1. Reconstituir el polvo liofilizado inyectando en el vial 10 ml de agua estéril para inyección. No emplear agua bacteriostática para inyección conteniendo parabenos ya que éstos son incompatibles con el Ganciclovir y pueden producir precipitación.
2. Agitar el vial para disolver completamente el polvo.
3. Comprobar la ausencia de partículas en suspensión en la solución reconstituida antes de proceder a la preparación de la infusión.

La solución así reconstituida en el vial es estable durante 12 horas a temperatura ambiente (15-25°C).

Preparación de la infusión y administración

En función del peso corporal del paciente y del tipo de tratamiento, extraer del vial (concentración de Ganciclovir: 50 mg/ml) el volumen necesario y añadirlo a un líquido de infusión adecuado (100 ml por regla general) para su administración intravenosa durante una hora. La inyección i.v. en embolada o la inyección i.v. rápida están prohibidas. No son recomendables concentraciones de infusión superiores a los 10 mg/ml.

Los líquidos para infusión que han demostrado ser compatibles con el Ganciclovir son los siguientes: suero fisiológico, solución acuosa de dextrosa al 5%, solución Ringer para inyección y solución Ringer con lactato para inyección.

Debido a que no pueden emplearse soluciones bacteriostáticas, una vez preparada la mezcla de Ganciclovir con el líquido de infusión, aquélla debe emplearse antes de las 24 horas para reducir el riesgo de contaminación.

Ya que no se dispone de datos de compatibilidad, no se recomienda la coadministración del Ganciclovir en el mismo líquido de infusión con otros productos intravenosos.

Precauciones durante la manipulación de la solución

La solución de Ganciclovir es alcalina (pH ~ 11).

Evitar la ingestión, inhalación o contacto directo con la piel y las membranas mucosas.

El Ganciclovir deberá considerarse como un agente potencialmente teratogénico y carcinogénico en humanos.

En caso de que la solución se ponga en contacto con la piel o membranas mucosas se deberá lavar cuidadosamente la zona con agua y jabón y enjuagar los ojos con agua durante al menos 15 minutos.

4.3 **Contraindicaciones**

CYMEVENE está contraindicado en el embarazo, lactancia y en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco o al aciclovir.

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Los efectos tóxicos de CYMEVENE en el hombre consisten en leucopenia y trombocitopenia. En animales y en estudios "in vitro", este fármaco produjo inhibición de la espermatogénesis, mutagenicidad, teratogenicidad, pudiendo ser considerado un teratógeno y carcinógeno potencial en humanos. Por este motivo, CYMEVENE sólo está indicado en pacientes inmunodeficientes con infecciones por citomegalovirus que comprometan la vida o la visión, en las que el beneficio potencial supere los riesgos derivados del tratamiento.

Debido al potencial mutagénico de CYMEVENE, se recomienda que las mujeres en edad fértil tomen medidas anticonceptivas durante el tratamiento. En los pacientes varones, se recomienda el empleo de métodos anticonceptivos de barrera a lo largo del tratamiento y durante los 90 días siguientes al mismo.

Debido a que el Ganciclovir puede producir neutropenia (40% de los casos tratados), debe administrarse con precaución en aquellos pacientes con citopenias preexistentes, con una historia de reacciones citopénicas a otros fármacos o con una historia de exposición a fármacos, productos químicos o a irradiación con efecto tóxico sobre la médula ósea. No se administrará CYMEVENE si el número de neutrófilos es inferior a 500 por mm^3 . No obstante, en un estudio con 314 pacientes, no se observó relación entre el recuento basal de neutrófilos y la frecuencia posterior de neutropenia. Por lo tanto, el riesgo de aparición de neutropenia no es predecible a partir de la tasa inicial de neutrófilos. Por otra parte, la neutropenia suele aparecer durante la primera o segunda semana de tratamiento inicial y antes de haber administrado una dosis acumulada de 200 mg/kg, y cede habitualmente al cabo de 3 a 7 días de haber interrumpido el tratamiento o de haber disminuido la dosis.

El Ganciclovir puede también producir trombocitopenia (19% de los casos tratados), especialmente en pacientes con un conteo de plaquetas inferior a 100.000 por mm^3 . Por otra parte, los pacientes con una inmunodeficiencia yatrogénica son más susceptibles a desarrollar una trombocitopenia que los enfermos con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Debido a la frecuencia de aparición de neutropenia, leucopenia o trombocitopenia en los pacientes tratados con CYMEVENE, se recomienda efectuar un conteo de leucocitos cada 2 días durante los 14 primeros días de tratamiento. En aquellos pacientes en los que el Ganciclovir hubiera producido anteriormente una leucopenia o en los que el número de leucocitos sea inferior a 1000 células/ mm^3 al inicio del tratamiento, se realizará un conteo diario. Durante la terapia de mantenimiento, puesto que puede presentarse anemia, se recomienda efectuar un hemograma completo a intervalos semanales, o incluso más frecuentemente cuando los valores obtenidos sean bajos.

De acuerdo con los resultados obtenidos en estudios en animales, aunque no confirmados en la investigación clínica, la administración intravenosa de Ganciclovir a las dosis recomendadas puede producir una inhibición temporal o permanente de la espermatogénesis así como una supresión permanente de la fertilidad en la mujer.

Dosis superiores a la dosis máxima clínicamente ensayada (6 mg/kg) o una infusión más rápida que la recomendada (una hora) pueden aumentar la toxicidad del medicamento, por lo que deben seguirse fielmente las recomendaciones señaladas a este respecto (ver Normas para la Correcta Preparación y Administración).

La infusión intravenosa de Ganciclovir debe ir acompañada de una hidratación adecuada puesto que se excreta por los riñones y su eliminación plasmática depende del funcionalismo renal.

En caso de insuficiencia renal, deberá ajustarse la dosis de Ganciclovir. En tal caso, la dosis se establecerá en base a los niveles séricos de creatinina (ver posología). No obstante ello, CYMEVENE se usará con precaución ya que tanto la semivida como la concentración plasmática pueden aumentar en los pacientes con un aclaramiento de la creatinina disminuido. En pacientes sometidos a diálisis, por el contrario, los niveles plasmáticos de Ganciclovir pueden disminuir.

Uso en geriatría: No se dispone de datos de eficacia y seguridad de CYMEVENE en pacientes geriátricos. Debido a que estos pacientes suelen tener una función renal deteriorada, se recomienda precaución cuando se les administre CYMEVENE, debiendo prestar especial atención al funcionalismo renal de estos pacientes.

Uso en niños: La experiencia clínica con Ganciclovir en niños menores de 12 años es limitada, por lo tanto en pediatría deben extremarse las precauciones debido a la posibilidad de aparición de un efecto carcinogénico y alteraciones del aparato reproductor a largo plazo. Así pues, la administración de CYMEVENE a niños deberá realizarse sólo si, tras una detallada valoración, el médico considera que el beneficio potencial del tratamiento supera estos considerables riesgos. La dosis, en función del peso, sería la misma que la de adultos.

La solución de CYMEVENE posee un pH elevado (entre 9 y 11), por lo que puede producir flebitis y/o dolor en el punto de infusión.

Deberá tomarse la precaución de infundir la solución de Ganciclovir sólo en venas con un flujo sanguíneo adecuado para facilitar, de este modo, su rápida dilución y distribución circulatoria.

Mutagenicidad y carcinogénesis:

El Ganciclovir ha producido mutaciones puntuales y lesiones cromosómicas "in vitro" e "in vivo" en células de organismos superiores pero no así en bacterias y levaduras. Aunque en los estudios "in vitro" no se han puesto de manifiesto transformaciones morfológicas celulares, CYMEVENE debe ser considerado un carcinógeno potencial en humanos. En el estudio de carcinogénesis realizado en ratón el fármaco se comportó como carcinógeno para dosis orales entre 20 y 1000 mg/kg/día administradas durante 18 meses originando tumores epiteliales o vasculares. A la dosis de 1 mg/kg/día no se detectaron efectos carcinogénicos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Al igual que otros fármacos que inhiben la secreción o la reabsorción tubular renal, la Probenecida puede reducir el aclaramiento renal del Ganciclovir y podría incrementar su vida media plasmática. También es posible que fármacos inhibidores de la replicación de células de división rápida tales como las de la médula ósea, espermatogonias y de las capas germinativas de la piel y de la mucosa gastrointestinal, puedan tener efectos tóxicos aditivos si se administran antes, durante o después de la administración de Ganciclovir.

En pacientes afectos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida, la administración de zidovudina y CYMEVENE puede dar lugar a neutropenia, por lo que se recomienda no administrar estos dos fármacos conjuntamente durante la fase de tratamiento agudo con Ganciclovir. Los datos de que se dispone, en un reducido número de pacientes, han puesto de manifiesto que la administración concomitante de Ganciclovir y zidovudina a las dosis recomendadas, resulta en una neutropenia grave en la mayoría de pacientes.

Debido a la posibilidad de efectos tóxicos aditivos entre CYMEVENE y otros fármacos administrados concomitantemente tales como dapsona, pentamidina, fluocitosina, vincristina, vinblastina, doxorubicina, amfotericina B, combinaciones de trimetoprim con sulfamidas u otros análogos nucleósidos, su coadministración sólo se realizará si el beneficio del tratamiento supera su riesgo potencial. Del mismo modo, la administración conjunta de CYMEVENE y

de la asociación imipenen-cilastatina puede producir convulsiones generalizadas, por lo que su administración concomitante sólo se llevará a cabo tras evaluar cuidadosamente los riesgos que puedan derivarse de ello.

4.6 **Embarazo y lactancia**

A pesar de no existir datos sobre el efecto del Ganciclovir en mujeres embarazadas, los resultados en animales recomiendan no administrarlo en este tipo de pacientes debido a que existe un alto riesgo de producir embriotoxicidad y fetotoxicidad.

Se desconoce si el Ganciclovir se excreta a la leche materna. No obstante por motivos de seguridad, no debe administrarse durante el período de lactancia. Por el mismo motivo, la lactancia se reinstaurará una vez transcurridas 72 horas desde la última dosis de CYMEVENE.

Tampoco existe experiencia en el tratamiento con Ganciclovir en las infecciones neonatales por citomegalovirus.

4.7 **Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria**

En algunos pacientes la administración de CYMEVENE puede producir mareos y somnolencia. Por este motivo, especialmente al principio del tratamiento, se recomienda precaución al conducir vehículos ó utilizar maquinaria

4.8 **Reacciones adversas**

Durante los ensayos clínicos, el tratamiento con Ganciclovir se interrumpió en un 32% de los pacientes debido a la aparición de efectos secundarios. En algunos casos en que la terapia se instauró de nuevo, los efectos volvieron a aparecer requiriéndose la retirada o interrupción de la administración del fármaco.

En los pacientes tratados con CYMEVENE se ha observado con frecuencia la aparición de efectos secundarios relativos al sistema hematopoyético: neutropenia (38%) y trombocitopenia (19%), que en la mayoría de los pacientes desaparecieron tras la interrupción del tratamiento o tras una reducción de la dosis; sin embargo, la reinstauración de la terapia con CYMEVENE puede dar lugar de nuevo a neutropenia.

Con menor frecuencia se han detectado los siguientes efectos secundarios: anemia, fiebre, rash cutáneo, aumento de los valores analíticos de la función hepática, efectos detectados en un 2% de los pacientes.

Otros efectos secundarios registrados ocasionalmente (1% o menos) han sido:

Generales: escalofríos, edema, infecciones, malestar.

Cardiovasculares: arritmias, hipertensión, hipotensión.

Neurológicos: pensamientos o sueños delirantes, ataxia, coma, confusión, mareos, cefaleas, nerviosismo, parestesia, psicosis, somnolencia, temblores. En conjunto, las reacciones neurológicas se registraron en un 5% de los pacientes.

Digestivos: náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, hemorragias, dolor.

Sistema hematológico: eosinofilia.

Valores anormales de laboratorio: descenso de glucosa en sangre.

Respiratorios: disnea.

Epidérmicos: alopecia, prurito, urticaria.

Órganos sensoriales: desprendimiento de retina en pacientes con SIDA y retinitis por CMV.

Genitourinarios: hematuria, incremento de la creatinina sérica, incremento en BUN.

Reacciones locales: flebitis, inflamación, dolor.

4.9 **Sobredosificación**

Hasta el momento, se han registrado 9 casos de sobredosificación. En tres de estos casos no se observaron efectos adversos (las dosis fueron: 7 dosis de 22 mg/kg durante un período de 3 días, 9 mg/kg bid durante 3 días y 2 dosis de 500 mg administrados a un niño de 21 meses). En otro paciente, un niño de 18 meses y que recibió una dosis de unos 60 mg/kg se trató con una exanguinotransfusión sin registrarse efectos adversos.

Tres pacientes desarrollaron neutropenia: un sujeto con supresión de la médula ósea previamente al tratamiento y que recibió 5 mg/kg bid durante 14 días seguido de 8 mg/kg/día durante 4 días, un paciente que recibió una dosis aproximada de 24 mg/kg y otro paciente de 60 años con neutropenia preexistente y tratado con 20 mg/kg de Ganciclovir. En todos los casos la neutropenia fue reversible con una duración de 17 días, 1 día y desconocida, respectivamente.

Un sujeto de 19 años que presentaba insuficiencia renal y hematuria recibió una dosis única de 500 mg que provocó un empeoramiento de la hematuria resolviéndose en 2 días. Durante la evaluación de la insuficiencia renal (creatinina 5,2 mg/dl), un hombre de 32 años reportó autoadministración intencionada de 5 a 7 g de Ganciclovir; no se produjeron alteraciones hematológicas desconociéndose la relación entre la sobredosificación y la insuficiencia renal.

Las manifestaciones tóxicas observadas en animales a dosis muy elevadas (500 mg/kg) consisten en emesis, hipersalivación, anorexia, diarrea sanguinolenta, inactividad, citopenia, aumento de los valores analíticos de la función hepática y del nitrógeno ureico, atrofia testicular y muerte.

El Ganciclovir ha resultado ser dializable por vía peritoneal y por hemodiálisis. Por lo tanto, en caso de una sobredosis masiva, es aconsejable proceder a una diálisis e hidratación con objeto de reducir lo más rápidamente posible los niveles plasmáticos de Ganciclovir.

5. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS Y FARMACOCINÉTICAS**

El Ganciclovir o 9-(1,3-dihidroxi-2-propoximetil)-guanina es un fármaco antiviral, cuyo espectro de acción en el hombre se centra en los virus del grupo del herpes: Citomegalovirus humano (CMV), Herpes simplex tipo 1 y 2 (HSV), virus Varicella Zoster (VZV), virus Epstein-Barr (EBV).

El Ganciclovir es un análogo sintético de la guanina que inhibe la replicación de los virus del grupo del herpes, tanto "in vitro" como "in vivo". Se fosforila por las quinasas celulares dando ganciclovir-trifosfato. Esta fosforilación se realiza preferiblemente en las células infectadas por los virus. Los dos mecanismos de acción antiviral reconocidos son los siguientes:

- el Ganciclovir-trifosfato inhibe de forma competitiva la incorporación de d-GTP en el ADN, por la ADN-polimerasa.
- el mismo se incorpora al ADN viral, bloqueando la síntesis de la cadena de ADN en crecimiento.

La vida plasmática media en adultos, después de una perfusión continua de una hora, con una dosis de 5 mg/kg, es de $2,9 \pm 1,3$ horas.

La concentración de Ganciclovir en líquido cefalorraquídeo varía del 7% al 67% de la concentración plasmática máxima. La importancia clínica de esta observación no se ha establecido.

El aclaramiento sistémico medio en pacientes con función renal normal es de $3,64 \pm 1,86$ ml/min/kg. La perfusión dos veces al día de 5 mg/kg durante 14 días, no supone acumulación plasmática del producto en personas con función renal

normal. La insuficiencia renal prolonga la vida media plasmática y el aclaramiento se disminuye de forma muy pronunciada si la insuficiencia es grave.

El Ganciclovir se fija a las proteínas plasmáticas en pequeña proporción (1-2%).

El Ganciclovir se excreta intacto principalmente por los riñones y algunos fármacos pueden reducir su eliminación (ver Interacciones).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Relación de excipientes

No procede.

6.2 Incompatibilidades

Para reconstituir el liofilizado no emplear agua bacteriostática para inyección conteniendo parabenos, ya que éstos son incompatibles con el Ganciclovir y pueden producir precipitación.

6.3 Período de validez

El período de caducidad es de 3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Los viales sin reconstituir se deberán almacenar a temperatura ambiente. La infusión puede refrigerarse no recomendándose su congelación.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

CYMEVENE se presenta en cajas con 5 viales que contienen 546 mg de Ganciclovir sódico, equivalentes a 500 mg de principio activo, en forma de polvo liofilizado estéril.

6.6 Instrucciones de uso / manipulación

Ver "Posología y forma de administración"

ROCHE FARMA, S.A.
Eucalipto nº 33,
28016 MADRID

2 de Agosto de 2004