

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	GANCICLOVIR RICHET® 500 mg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo liofilizado para solución para inyección IV
<b>Fortaleza:</b>	500 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 frasco-ampolla de vidrio incoloro.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	LABORATORIOS RICHET S.A., Buenos aires, Argentina.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	LABORATORIOS RICHET S.A., Buenos aires, Argentina. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-05-003-J05
<b>Fecha de Inscripción:</b>	3 de enero de 2005
<b>Composición:</b>	
Cada frasco-ampolla contiene:	
Ganciclovir	500,0 mg
Hidróxido de sodio	
Agua para inyección	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 25 °C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

Ganciclovir liofilizado para uso intravenoso; está indicado para la prevención y el tratamiento de infecciones por citomegalovirus (CMV), con riesgo para la vida o la visión en pacientes inmunodeprimidos.

### Contraindicaciones:

Ganciclovir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a esta droga o al Aciclovir.

### Precauciones:

Generales:

En los estudios clínicos realizados con Ganciclovir las dosis máximas utilizadas fueron de 6 mg/kg por infusión intravenosa durante una hora. Es muy probable que dosis superiores o infusiones más rápidas incrementen la toxicidad de la droga. La administración de Ganciclovir por infusión intravenosa deberá estar acompañada por una adecuada hidratación dado que la droga es excretada principalmente por el riñón y el clearance depende de una función renal normal. Cuando la función renal se encuentra dañada se requiere ajustes de la posología (Ver Posología y Forma de Administración)

Inicialmente las soluciones de Ganciclovir reconstituidas tienen un pH muy elevado (pH: 11). A pesar de las posteriores diluciones en fluidos intravenosos pueden ocurrir flebitis y/o dolor en el lugar de aplicación de la infusión. Se deberá tener cuidado de infundir la

solución de Ganciclovir sólo en venas con un flujo adecuado de sangre que permita una rápida dilución y distribución de la droga.

Ensayos de laboratorio:

Debido a la frecuencia de neutropenia, anemia y trombocitopenia en pacientes que reciben Ganciclovir se recomienda efectuar recuentos de neutrófilos y plaquetas cada dos días durante la administración de dos dosis diarias y por lo menos una vez por semana después del tratamiento. Recuentos de neutrófilos deberán ser efectuados diariamente en pacientes a quienes Ganciclovir u otros nucleósidos análogos han provocado leucopenia o aquellos cuyos recuentos de neutrófilos resulten menores de 1000 células / mm<sup>3</sup> al comienzo del tratamiento.

Debido a que la posología debe ser modificada en pacientes con función renal disminuida se deberá controlar la creatinina sérica.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

En estudios realizados sobre 522 pacientes inmunocomprometidos, con infecciones serias por CMV que recibían Ganciclovir intravenoso, aprox. 40% desarrollaron granulocitopenia (neutropenia con cuentas de neutrófilos menor de 1000células/mm<sup>3</sup>).

Por lo tanto Ganciclovir deberá ser administrado con precaución a pacientes con citopenias preexistentes o con antecedentes de reacción de citopenias frente a otras drogas o irradiaciones. La granulocitopenia se desarrolla generalmente durante la primera o segunda semana de tratamiento pero también puede ocurrir en cualquier momento de la terapia. Ganciclovir no deberá ser administrado cuando la cuenta absoluta de neutrófilos sea menor de 500 células/mm<sup>3</sup> o la de plaquetas menor de 25.000/mm<sup>3</sup>. Fueron observados casos de de trombocitopenia en aproximadamente 20% de los mismos 522 pacientes tratados con Ganciclovir (cuenta de plaquetas < 50000 / mm<sup>3</sup>). Los pacientes con inmunosupresión iatrogénica fueron más propensos a desarrollar trombocitopenia que los pacientes con SIDA (46% contra 14% de los casos). Datos obtenidos con animales muestran que la administración de Ganciclovir causa inhibición de espermatogénesis y la consecuente infertilidad. Estos efectos fueron reversibles con dosis bajas e irreversible con altas dosis. A pesar de que no se han obtenido datos respecto a este efecto en humanos se considera posible que se produzca inhibición permanente o temporaria cuando se administra Ganciclovir intravenoso a las dosis recomendadas. Los datos con animales también mostraron casos de supresión de fertilidad en las hembras.

### **Efectos indeseables:**

Durante ensayos clínicos realizados con Ganciclovir, aproximadamente el 32% de los pacientes debieron discontinuar el tratamiento debido a efectos adversos. En algunos casos en que la terapia fue reiniciada debió ser nuevamente interrumpida por la reaparición de efectos adversos.

Los efectos secundarios observados con mayor frecuencia involucran al sistema hematopoyético: granulocitopenia, (definida como cuenta absoluta de neutrófilos menor de 1000 células /mm<sup>3</sup>) ocurrida en aproximadamente 40% de los pacientes tratados y trombocitopenia (definida por una cuenta total de plaquetas menor de 50.000/mm<sup>3</sup>) en aproximadamente 20% de los pacientes tratados. En la mayoría de los casos la interrupción de la terapia con Ganciclovir resultó en un aumento de neutrófilos y plaquetas.

Efectos adversos que están posiblemente relacionados a Ganciclovir y que se produjeron en alrededor de 1% de los pacientes que recibieron Ganciclovir, ya sea por vía intravenosa u oral, fueron los siguientes:

Cuerpo como un todo: distensión abdominal, abscesos, dolor de espalda, dolor en el pecho, escalofríos, edema facial, abscesos, hemorragias, inflamación, dolor y flebitis en el lugar de la inyección, malestar, reacción de fotosensibilidad rigidez en el cuello.

Sistema digestivo: función hepática anormal, constipación, dispepsia, disfagia, diarrea, hemorragia, hepatitis, melena, sequedad de boca, náuseas y vómitos, trastornos en la lengua.

Sistema hemático y linfático: eosinofilia, anemia, depresión medular, pancitopenia.

Sistema respiratorio: disnea, exacerbación de la tos.

Sistema nervioso central: sueño anormal, amnesia, ansiedad, ataxia, coma, confusión, mareos, dolor de cabeza, nerviosismo, parestesia, psicosis, somnolencia, euforia, hipertonia, depresión de la libido, reacción maníaca, psicosis, convulsiones, pensamientos anormales, temblor (los efectos sobre el sistema nervioso central ocurrieron en aprox. 5% de los pacientes).

Piel y anexos: acné, alopecia, sequedad de la piel, herpes simplex, salpullido maculopapular y vesicular, urticaria.

Sensoriales: visión anormal, conjuntivitis, dolor ocular, glaucoma, fotofobia, tinnitus, distorsión del gusto.

Desórdenes metabólicos y nutricionales: aumento de la fosfatasa alcalina, de la creatinina y de la creatina fosfórica, hipokalemia, pancreatitis, aumento de la SGOT Y SGPT, disminución de la glucosa en sangre.

Sistema cardiovascular: arritmia, hipotensión, migraña.

Sistema músculoesquelético: mialgia, miastenia.

Sistema génitourinario: aumento de la creatinina sérica, hematuria, aumento del nitrógeno ureico en sangre (BUN), incremento de las infecciones del tracto urinario, disfunción renal.

Desprendimiento de retina: se han observado casos de desprendimiento de retina en sujetos con retinitis por CMV tratados con ganciclovir, tanto antes como al inicio de la terapia. Este efecto se observó en 11% de los pacientes tratados con la solución intravenosa y 8 % en los tratados con las cápsulas. Los pacientes que sufren de retinitis por CMV deberán ser sometidos a evaluaciones oftalmológicas frecuentes a fin de detectar cualquier patología retinal.

#### **Posología y modo de administración:**

Al administrar Ganciclovir IV se deberá evitar hacerlo en forma de inyección rápida o en bolo intravenoso. La toxicidad de la droga puede ser incrementada como resultado de niveles plasmáticos excesivos.

La inyección intramuscular o subcutánea de Ganciclovir IV reconstituido puede provocar irritación severa del tejido debido al pH elevado de la solución (pH 11).

Dosis habitual:

Tratamiento de inducción: 5 mg/kg en infusión intravenosa de una hora, cada 12 horas, durante 14-21 días.

Tratamiento de mantenimiento: 5 mg/kg en infusión intravenosa de una hora, cada 24 horas, 7 días a la semana, o bien 6 mg/kg una vez al día, 5 días a la semana.

Pautas posológicas especiales:

Pacientes con disfunción renal: La dosis de Ganciclovir debe reducirse como se indica en las tablas siguientes:

Liofilizado para uso inyectable:

Clearance de creatinina (mL/min.)	GANCICLOVIR IV		GANCICLOVIR IV	
	Inducción Dosis (mg/kg)	Intervalo de dosis	Mantenimiento o Dosis (mg/kg)	Intervalo de dosis
≥ 70	5,0	12 h	5,0	24 h
50-69	2,5	12 h	2,5	24 h
25-49	2,5	24 h	1,25	24 h
10-24	1,25	24 h	0,625	24 h
< 10	1,25	3 veces por semana tras hemodiálisis	0,625	3 veces por semana tras hemodiálisis

Para hallar la relación entre el clearance de creatinina y la creatinina sérica pueden aplicarse las fórmulas siguientes:

Clearance de creatinina en hombres:

$$[140 - \text{edad (años)}] \times [\text{Peso corporal (kg)}]$$

---


$$(72) \times [0,011 \times \text{creatinina sérica (mmol/l)}].$$

Clearance de creatinina en mujeres = valor calculado para los varones x 0,85.

Dada la recomendación de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, deberán vigilarse minuciosamente los niveles de creatinina sérica o clearance de creatinina.

**Pacientes con leucopenia, neutropenia severa, anemia y trombocitopenia:** En pacientes tratados con Ganciclovir se han observado granulocitopenia (neutropenia), anemia y trombocitopenia. La toxicidad clínica incluye también leucopenia por lo que se deberá considerar una reducción de la dosificación en estos pacientes. Se recomienda realizar frecuentemente hemogramas completos, incluyendo recuento de plaquetas durante el tratamiento.

**Ancianos:** Dado que estos pacientes frecuentemente presentan disminución de su función renal, Ganciclovir deberá ser administrado con especial precaución.

**Niños:** La seguridad y eficacia de Ganciclovir en niños no ha sido aún establecida, incluido el uso en tratamiento de infecciones por CMV congénitas o neonatales.

La administración de Ganciclovir a niños exige precauciones extremas, debido a la probabilidad de carcinogénesis y toxicidad reproductiva a largo plazo. Los beneficios esperados del tratamiento deberán ser mayores que los riesgos.

Modo de preparación:

Preparación de la solución para perfusión I.V:

Reconstituir el polvo liofilizado inyectando en el frasco-ampolla (con 500 mg de Ganciclovir como base libre y 46 mg de hidróxido de sodio), 10 mL de agua destilada estéril para inyección.

No utilizar agua bacteriostática para inyección conteniendo parabenos, puesto que existe incompatibilidad con Ganciclovir polvo estéril, pudiendo producir precipitación.

Agitar hasta completa disolución de la droga.

Inspeccionar visualmente la solución reconstituida antes de proceder a la mezcla para administrar. Deberá estar libre de partículas extrañas y no presentar coloración. En caso de no cumplir con esta condición el vial deberá ser descartado.

La solución reconstituida en el vial es estable a temperatura ambiente, durante 12 horas. No deberá ser refrigerada.

Preparación y administración de la solución para perfusión:

Extraer del vial una cantidad de solución calculada en función del peso del paciente (concentración de Ganciclovir = 50 mg/mL) y agregar a un volumen adecuado de fluido para perfusión (generalmente 100 mL). No se recomienda perfundir soluciones de concentración mayor de 10 mg/mL.

La siguiente lista muestra los fluidos para infusión que han demostrado ser compatibles física y químicamente con Ganciclovir:

Cloruro de sodio 0,9%; Dextrosa al 5%; Solución Ringer para inyección y Solución Ringer lactosada USP.

Ganciclovir no debe mezclarse con otros productos de administración intravenosa.

La solución para infusión deberá ser utilizada dentro de las 24 horas luego de la dilución, a fin de reducir el riesgo de contaminación bacteriana. Conservar la dilución refrigerada pero no congelar.

Manipulación y dispensación:

Se deberá tener precaución al manipular y durante la preparación de la dilución de la forma inyectable debido a su elevada alcalinidad (pH 11). Evitar el contacto directo con la piel y membranas mucosas.

Ante algún accidente de este tipo lavar la zona afectada con abundante agua y de ser posible con agua y jabón.

Debido a que Ganciclovir comparte algunas de las propiedades de los agentes antitumorales (por ej.: carcinogenicidad mutagénesis) deberán guardarse las mismas precauciones recomendadas para el manejo y destrucción de las drogas antineoplásicas.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Se recomienda actuar con gran prudencia cuando se administre concomitantemente con otros medicamentos especialmente aquellos que modifican la secreción o la reabsorción tubular tal como el Probenecid, que disminuye en un 22% el clearance y aumenta un 45% los niveles plasmáticos de Ganciclovir. Por lo tanto el uso concomitante de drogas tales como dapsona, pentamidina, flucitosina, vincristina, vinblastina, adriamicina, anfotericina B, combinaciones de trimetoprima / sulfametoxazol u otros nucleósidos análogos de Ganciclovir, deberá ser considerado luego de una cuidadosa evaluación de la relación beneficio / riesgo.

Asociaciones que requieren precauciones de empleo:

Zidovudina:

Esta asociación necesita especiales precauciones de empleo debido a un aumento de la toxicidad hematológica (adición del efecto de toxicidad medular). En caso de neutropenia severa (PN < de 500/mm<sup>3</sup> se deberá suspender transitoriamente la administración de Zidovudina y controlar la fórmula sanguínea. Luego, si es posible, reiniciar el tratamiento con dosis reducidas de Zidovudina. La Zidovudina no ha producido modificaciones significativas de los parámetros farmacocinéticos del Ganciclovir;

**Cilastatin-Imipenem:**

Se observaron convulsiones generalizadas en pacientes que recibieron estas drogas concomitantemente con Ganciclovir por lo tanto estas drogas no deberán ser administradas conjuntamente sin evaluar previamente los beneficios potenciales frente a los riesgos.

Se realizaron estudios no formales de interacción entre Ganciclovir (oral o intravenoso) y las drogas que se utilizan habitualmente en pacientes con trasplante (por ej.: ciclosporina, anfotericina B) observándose un aumento de la creatinina sérica, debido a la potencial acción nefrotóxica de estas drogas.

**Carcinogénesis y Mutagénesis:**

Ganciclovir resultó ser carcinogénico cuando se lo administró a ratones en dosis orales de 20 y 1000 mg/kg/día (aproximadamente 0,1 y 1,4 por la exposición media a la droga en humanos) respectivamente, luego de la dosis intravenosa recomendada de 5 mg/kg, calculado en base a la comparación del área bajo la curva de concentración plasmática (AUC). A la dosis de 1000 mg/kg/día hubo un aumento significativo en la incidencia de tumores de la glándula preucial en machos, parte anterior del estómago (mucosa no glandular) en machos y hembras y en tejidos reproductores (ovarios, útero, glándula mamaria, glándula clitoral y vagina) y en el hígado en las hembras. Con dosis de 20 mg/kg/día, se notó un ligero aumento de la incidencia de tumores en esos mismos sitios. No se observó efecto carcinogénico en ratones a los que se les administró 1 mg/kg/día de ganciclovir (estimado como 0,01 de la dosis humana basada en la comparación del AUC). Excepto en sarcoma histiocítico del hígado, los tumores inducidos por ganciclovir fueron generalmente de origen vascular o epitelial. Aunque estos estudios realizados en ratones no han sido confirmados en humanos, ganciclovir deberá ser considerado como potencialmente carcinogénico.

Ganciclovir produjo aumento de mutaciones en células del linfoma en ratones y daños en el DNA de los linfocitos humanos "in vitro" a concentraciones entre 50-500 y 250-2000 µg/mL respectivamente.

Ganciclovir no fué mutagénico en el ensayo de Ames Salmonella a concentraciones de 500-5000 µg/mL.

**Uso en embarazo y lactancia:**

Ganciclovir ha mostrado ser embriotóxico en conejos y ratones luego de la administración intravenosa y teratogénico en conejos. Se observó resorción fetal en por lo menos 85% de conejos y a ratones a los que se les administró 60 mg / kg / día y 108 mg//kg/día (2 por la exposición humana basada en la comparación del AUC) respectivamente. Los efectos observados en conejos incluyeron: retardo en el crecimiento fetal, embrioletalidad, teratogenicidad y/o toxicidad maternal. Los cambios teratogénicos incluyeron paladar partido, anoftalmia / microftalmia, hidrocefalia.

Ganciclovir puede ser embriotóxico o teratogénico a los niveles de dosis recomendadas para uso humano. No se efectuaron estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Ganciclovir sólo se deberá utilizar durante el embarazo cuando los beneficios potenciales justifiquen el riesgo potencial para el feto.

No se conoce si Ganciclovir es excretado con la leche materna, sin embargo debido a que muchas drogas se encuentran en la leche humana y dado que en animales tratados con Ganciclovir se han producido efectos teratogénicos y carcinogénicos no debe descartarse la posibilidad de serios efectos adversos en el lactante. Por lo tanto las madres que deben recibir una terapia con Ganciclovir deberán ser instruidas de discontinuar la lactancia

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede

#### **Sobredosis:**

Ganciclovir solución IV: Se informaron resultados de sobredosificación con Ganciclovir en 17 pacientes. En cinco pacientes no se observaron efectos adversos luego de una sobredosificación. Estos pacientes recibieron 7 dosis de 11 mg/kg durante un período de 3 días, 9 mg/kg dos veces diarias durante un período de 3 días y 2 dosis de 500 mg a un niño de 21 meses de edad.

Dado que Ganciclovir es dializable, esta práctica puede ser muy útil para reducir las concentraciones séricas de la droga. Se deberá mantener una hidratación adecuada. También se deberá considerar el empleo de factores hematopoyéticos de crecimiento.

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

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: J05AB06

Grupo farmacoterapéutico: J: Antifécciosos para uso sistémico, J05: Antivirales de uso sistémico, J05A: Antivirales de acción directa, J05AB: Nuclósidos y nucleótidos, excl. Inhibidores de la transcriptasa reversa.

Mecanismo de acción:

Ganciclovir es un nucleósido sintético análogo del 2'-desoxiguanosina que inhibe la replicación de los virus del herpes tanto “in vitro” como “in vivo”.

Los virus sensibles en humanos incluyen citomegalovirus (CMV), herpes simples, virus 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2), virus Epstein Barr (EBV), virus de varicela zoster (VZV) y virus de hepatitis B. Los estudios clínicos se han limitado a establecer la eficacia en pacientes con infecciones por CMV. Para ejercer su actividad antiviral, Ganciclovir debe ser convertido en el correspondiente trifosfato. Se considera que la actividad antiviral de Ganciclovir trifosfato se debe a la inhibición de la síntesis del DNA viral mediante dos mecanismos conocidos:

- 1) Inhibición competitiva de las DNA-viral polimerasas, y
- 2) Incorporación directa en el DNA viral dando como resultado la eventual interrupción de la actividad de la elongación del DNA viral. También es inhibida la DNA alfa polimerasa celular, pero con concentraciones más altas que las requeridas por la polimerasa viral.

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

La absorción de Ganciclovir a través de la barrera intestinal es débil (biodisponibilidad aprox. 6%) La misma parece estar ligada a las propiedades intrínsecas de la molécula más que a las propiedades galénicas de la forma farmacéutica.

Con Ganciclovir intravenoso, en sujetos con función renal normal, los parámetros farmacocinéticos son:

Luego de una perfusión diaria de 5 mg / Kg en 60 minutos:

Cmáx.: 8,3  $\mu\text{g} \pm 3.5 \mu\text{g}$  / mL luego de la primera hora de perfusión.

Cmín.: 0,56  $\mu\text{g} \pm 0.35 \mu\text{g}$  mL, 11 horas después del comienzo de la perfusión.

Vida media: 2,9 horas ( $\pm 1,3$ )

Clearance sistémico medio: 3,64  $\pm 1,86$  mL / min / kg.

Para dosis comprendidas entre 1,6 a 5 mg / kg dos veces diarias, la cinética es independiente de la dosis;

Luego de la administración de 5 mg / kg dos veces por día durante 12 a 14 días:

Cmáx.: 7,09  $\pm 3,45 \mu\text{g}$  /mL al final de la primera perfusión.

Cmín.: 0,85  $\pm 0,57 \mu\text{g}$  / mL 7 horas después de la primera perfusión.

Luego de la segunda perfusión las tasas plasmáticas medias son: 1,22  $\pm 0,46 \mu\text{g}$  / mL;

Estas administraciones repetidas no han provocado ninguna acumulación plasmática.

Excreción renal por filtración glomerular: aproximadamente 90% de Ganciclovir es recuperado en forma no metabolizada en la orina.

Sujetos con función renal alterada: Los parámetros farmacocinéticos observados son los siguientes:

Existe una estrecha correlación entre el clearance sistémico medio y el clearance de creatinina.

Creatinina sérica de 120 a 220  $\mu\text{mol}$  /L:

Clearance sistémico medio: 1,11 mL /min / kg

Vida plasmática promedio: 9,7 horas.

Creatinina sérica > 400  $\mu\text{mol}$  / L:

Clearance sistémico medio 0,33 mL / min /kg.

Vida media plasmática promedio: 28,5 horas.

Dado que Ganciclovir es excretado esencialmente por vía renal la posología deberá ser reducida en función de las tasas séricas de creatinina y / o del clearance de creatinina. El modo de administrar el medicamento en pacientes con insuficiencia renal figura en Posología y Forma de Administración. En pacientes que sufren insuficiencia renal severa, la hemodiálisis ha disminuido aprox. un 50% los niveles plasmáticos de Ganciclovir.

La unión de Ganciclovir a las proteínas plasmáticas es débil, del orden del 1 a 2%. No se esperan interacciones con drogas que interfieran competitivamente con los sitios de unión. Las concentraciones de Ganciclovir en el líquido cefalorraquídeo representarían del 7 al 67% de los picos plasmáticos. Se desconoce el significado clínico de estos resultados

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 28 de febrero de 2025.