

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	GANCICLOVIR 500 mg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo liofilizado para infusión IV
<b>Fortaleza:</b>	500 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1, 10, 50 ó 100 viales de vidrio incoloro.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	VITROFARMA S.A., Bogotá D.C., Colombia.
<b>Fabricante, país:</b>	VITALIS S.A.C.I., Bogotá, Colombia.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-16-121-J05
<b>Fecha de Inscripción:</b>	20 de junio de 2016
<b>Composición:</b>	
Cada vial contiene:	
ganciclovir	500,00 mg
(equivalente a 543,06 mg de ganciclovir sódico)	
Agua para inyección c.s.p.	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30°C.

### Indicaciones terapéuticas:

Ganciclovir 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. Ganciclovir 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, Ganciclovir está indicado en el tratamiento 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.

**Contraindicaciones:**

Pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes.

Pacientes con hipersensibilidad al valganciclovir.

Pacientes con hipersensibilidad a aciclovir y valaciclovir. Debido a la semejanza en la estructura química de ganciclovir y de aciclovir y valaciclovir, es posible que ocurra una reacción de hipersensibilidad cruzada entre estos medicamentos.

Durante la lactancia.

**Precauciones:**

Antes de iniciar el tratamiento de ganciclovir, se debe advertir a los pacientes del riesgo potencial para el feto. En estudios con animales, se ha observado el poder mutágeno, teratógeno, espermatogénico, carcinógeno y supresor de la fertilidad femenina del ganciclovir. Por tanto, Ganciclovir debe considerarse como un potencial teratógeno y carcinógeno para el ser humano, con potencial para ocasionar malformaciones congénitas y cáncer. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que empleen medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y se debe recomendar a los hombres que utilicen anticonceptivos de barrera durante y hasta, por lo menos, 90 días después del tratamiento, a menos que exista la seguridad de que la pareja femenina no corre el riesgo de quedarse embarazada. Además, es probable que ganciclovir inhiba la espermatogénesis de forma transitoria o permanente.

Se debe extremar la precaución en niños y adolescentes debido al potencial carcinogénico a largo plazo y a la toxicidad reproductiva.

Se han descrito casos graves de leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, mielosupresión y anemia aplásica en pacientes tratados con ganciclovir. No debe iniciarse este tratamiento si el recuento absoluto de neutrófilos es menor de 500 células/mm<sup>3</sup>, el recuento de plaquetas es menor de 25.000 /mm<sup>3</sup> o el nivel de hemoglobina es menor de 8 g/dl.

Ganciclovir debe emplearse con precaución en pacientes con citopenia hematológica pre-existente, o con antecedentes de citopenia relacionada con la administración de medicamentos, y en pacientes que estén recibiendo radioterapia.

Se recomienda vigilar el hemograma completo y las plaquetas durante el tratamiento. En pacientes con alteración renal se debe garantizar un aumento de la monitorización hematológica. Se recomienda considerar el empleo de factores de crecimiento hematopoyéticos y/o una suspensión de la medicación en pacientes que desarrollen leucopenia, neutropenia, anemia y/o trombocitopenia grave.

En pacientes con insuficiencia renal debe ajustarse la posología en función del aclaramiento de creatinina.

Los pacientes tratados con Ganciclovir y (a) didanosina, (b) medicamentos con efecto mielosupresor conocido (ej. zidovudina) o (c) sustancias que afecten a la función renal o medicamentos nefrotóxicos, deben vigilarse estrechamente por si aparecen signos añadidos de toxicidad.

Se han descrito convulsiones entre pacientes tratados con imipenem-cilastatina y ganciclovir. Ganciclovir no debe administrarse al mismo tiempo que imipenem-cilastatina, a menos que los posibles beneficios excedan los riesgos potenciales.

Puede aparecer dolor o flebitis en el lugar de infusión debido al elevado pH ( $\approx 11$ ) de la solución. La infusión debe realizarse en venas con un adecuado flujo sanguíneo, que permita su rápida dilución y distribución.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Ver precauciones.

**Efectos indeseables:**

Las reacciones adversas hematológicas más frecuentes en pacientes tratados con ganciclovir fueron neutropenia, anemia y trombocitopenia.

Otras reacciones adversas notificadas con ganciclovir administrado por vía intravenosa o vía oral se reflejan en la siguiente tabla. La agrupación de estos acontecimientos adversos se basa en la frecuencia registrada en los ensayos clínicos con pacientes con SIDA y en los ensayos clínicos con pacientes con trasplante de órgano sólido.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ): anemia aplásica.

**Infecciones e infestaciones:**

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): Sepsis (bacteriemia, viremia), celulitis, infección del tracto urinario, candidiasis oral.

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:**

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ): Neutropenia, anemia

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): Trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): Mielosupresión.

**Trastornos del sistema inmunológico:**

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): Reacción anafiláctica.

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:**

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): Disminución del apetito, anorexia.

**Trastornos psiquiátricos:**

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): Depresión, ansiedad, confusión, pensamientos perturbados.

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): Agitación, alteración psicótica.

**Trastornos del sistema nervioso:**

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): Convulsiones, neuropatía periférica, dolor de cabeza, insomnio, disgeusia (trastorno del gusto), hipoestesia, parestesia, mareos (sin vértigo).

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): Temblor.

**Trastornos oculares**

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): Edema macular, desprendimiento de la retina, células flotantes en el vítreo, dolor ocular.

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): Visión anormal, conjuntivitis.

**Trastornos del oído y del laberinto:**

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): Dolor de oídos.

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): Sordera.

**Trastornos cardíacos**

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): Arritmias

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): Hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ): Disnea

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): Tos

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ): Diarrea

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): Náuseas, vómitos, dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, disfagia.

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): Pancreatitis, distensión abdominal, ulceraciones orales.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): Función hepática anormal, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la aspartato aminotransferasa.

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): Aumento de la alanina aminotransferasa.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): Dermatitis, sudores nocturnos, prurito.

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): Alopecia, urticaria, sequedad de piel.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): Dolor de espalda, mialgia, artralgia, calambres musculares

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): Disminución del aclaramiento de creatinina renal, disfunción renal.

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): Hematuria, insuficiencia renal.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): Infertilidad masculina.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): Fatiga, febrícula, escalofríos, dolor, dolor torácico, malestar general, astenia, reacción en el lugar de administración.

Exploraciones complementarias

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): Pérdida de peso, aumento de creatinina en sangre.

### **Posología y método de administración:**

Advertencia - En ningún caso deben sobrepasarse las dosis, la frecuencia o la velocidad de perfusión recomendadas. No se debe administrar Ganciclovir en inyección rápida o en bolus ya que puede aumentar la toxicidad del ganciclovir. La inyección por vía intramuscular o subcutánea puede producir una intensa irritación tisular.

Posología habitual en adultos

Tratamiento de inducción de la retinitis por CMV:

La dosis recomendada para los pacientes con retinitis por CMV es de 5 mg/kg, administrada mediante perfusión intravenosa constante de 1h de duración, cada 12 horas (10 mg/kg/día), durante 14 -21 días.

Tratamiento de mantenimiento de la retinitis por CMV:

Después del tratamiento de inducción se debe administrar una dosis de mantenimiento a aquellos pacientes inmunodeficientes con riesgo de sufrir una recidiva de la infección por CMV.

La dosis de mantenimiento recomendada es 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 ganciclovir, se debe reinstaurar la terapia empleando la dosis correspondiente a una fase de tratamiento de inducción.

Tratamiento de inducción para la prevención de la enfermedad por CMV en pacientes transplantados:

En el tratamiento preventivo se recomienda una dosis inicial de 5 mg/kg cada 12 horas durante 7 -14 días.

Tratamiento de mantenimiento para la prevención de la enfermedad por CMV en pacientes transplantados:

Después del tratamiento de inducción, se recomienda una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg/día durante 5 días a la semana ó 5 mg/kg/día durante 7 días.

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.

#### Instrucciones posológicas especiales

Pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal, los niveles séricos de creatinina o el aclaramiento de creatinina se deben vigilar cuidadosamente. Hay que ajustar la posología según el aclaramiento de creatinina, tal y como se indica en la siguiente tabla.

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

$$\text{Para hombres} = \frac{(140 - \text{edad [años]}) \times (\text{peso corporal [Kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{creatinina sérica [micromoles/L]})}$$

$$\text{Para mujeres} = 0,85 \times \text{Valor de hombres}$$

Cr Cl (mL/ min)	Dosis de inducción de Ganciclovir	Dosis de mantenimiento de Ganciclovir
≥ 70	5,0 mg /Kg cada 12 horas	5,0 mg/Kg al día
50-69	2,5 mg /Kg cada 12 horas	2,5 mg/Kg al día
25-49	2,5 mg /Kg al día	1,25 mg/Kg al día
10-24	1,25 mg /Kg al día	0,625 mg/Kg al día
<10	1,25 mg/Kg 3 veces por semana tras hemodiálisis.	0,625 mg/Kg 3 veces por semana tras hemodiálisis.

Pacientes sometidos a hemodiálisis:

Es necesario ajustar la dosis para pacientes en hemodiálisis (CrCl<10 mL/min) según lo indicado en la tabla anterior.

Pacientes con leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia graves:  
Antes de comenzar el tratamiento, ver advertencias y precauciones especiales de empleo.  
Si se produce un deterioro significativo del recuento de células sanguíneas durante el tratamiento con ganciclovir, se deberá considerar el empleo de factores de crecimiento hematopoyéticos y/o una suspensión de la medicación.

Pacientes ancianos:

Se recomienda administrar ganciclovir a los pacientes ancianos con especial precaución dado que este tipo de pacientes presenta con frecuencia un deterioro de la función renal.

Niños:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ganciclovir en pediatría, ni su uso en el tratamiento de infecciones por CMV congénito o neonatal. Debe extremarse las precauciones con el uso de ganciclovir en niños debido a la aparición a largo plazo de efectos carcinogénicos y a la toxicidad reproductiva. Los beneficios del tratamiento deben superar los riesgos.

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 ganciclovir, la posología de cada paciente debe establecerse individualmente. El tratamiento con ganciclovir se interrumpirá siempre que el número de neutrófilos sea inferior a 500 por mm<sup>3</sup>. En aquellos pacientes con una neutropenia de carácter menos grave 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.

Forma de administración

Ganciclovir es un polvo para solución para perfusión intravenosa. Para conocer la preparación de la solución para la perfusión.

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

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

La inyección intramuscular o subcutánea de ganciclovir puede producir una intensa irritación tisular debido al elevado pH ( $\approx 11$ ) de la solución.

Se debe tener precaución en la manipulación de ganciclovir.

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

Imipenem-cilastatina

Se han descrito convulsiones en pacientes tratados con ganciclovir e imipenem-cilastatina al mismo tiempo. Estos medicamentos no deben administrarse a la vez, a menos que los posibles beneficios excedan los riesgos potenciales.

Probenecid

Hay que vigilar con cuidado la posible toxicidad de ganciclovir en los pacientes que tomen probenecid y ganciclovir de forma conjunta. El probenecid, administrado junto con el ganciclovir por vía oral, disminuye significativamente el aclaramiento 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.

Trimetoprima

Existe el potencial de incremento de la toxicidad ya que los dos fármacos son mielosupresores. No se observó ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando se administraron conjuntamente trimetoprima y ganciclovir oral. Sin

embargo, ambos fármacos deben usarse de forma concomitante únicamente si los posibles beneficios superan los riesgos.

#### Micofenolato mofetilo

Considerando los resultados de un estudio de administración de dosis orales únicas recomendadas de micofenolato mofetilo (MMF) y de ganciclovir por vía I.V. y los efectos conocidos de la insuficiencia renal en la farmacocinética de MMF y de ganciclovir, se puede prever que la administración simultánea de ambos medicamentos (que tienen potencial para competir por la secreción tubular renal) determine aumentos del glucurónido fenólico del ácido micofenólico (MPAG) y de la concentración de ganciclovir. La farmacocinética del ácido micofenólico (MPA) apenas se altera y no es necesario ajustar la dosis de MMF. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia renal que reciban al mismo tiempo MMF y ganciclovir deberán respetar las recomendaciones posológicas de ganciclovir y requieren una estrecha vigilancia. Ya que el MMF y el ganciclovir pueden causar neutropenia, y leucopenia, se deberá vigilar a los pacientes por si presentaran toxicidad acumulada.

#### Zidovudina

Puesto que tanto la zidovudina como el ganciclovir pueden inducir neutropenia y anemia, es posible que algunos pacientes no toleren el tratamiento concomitante en dosis plenas. Cuando se administró zidovudina junto con ganciclovir por vía oral, el AUC de la zidovudina experimentó un incremento pequeño (17%), pero estadísticamente significativo. Asimismo, se advierte una tendencia al descenso de las concentraciones de ganciclovir, cuando se administra simultáneamente zidovudina, aunque sin alcanzar significación estadística.

#### Didanosina

Hay que vigilar cuidadosamente la posible toxicidad de la didanosina para estos pacientes. Se ha observado que las concentraciones plasmáticas de didanosina aumentan siempre que se administra con ganciclovir (ya sea por vía intravenosa como oral). Cuando se administran dosis orales de ganciclovir de 3 y 6 g/día, se observa un aumento del AUC de didanosina, que varía entre 84 y 124 %, y cuando se aplican dosis intravenosas de 5 y 10 mg/kg/día, el incremento observado del AUC de didanosina fluctúa entre 38 y 67 %. No se ha observado ninguna modificación clínicamente significativa de las concentraciones de ganciclovir.

#### Zalcitabina

No se han observado cambios farmacocinéticos clínicamente significativos después de la administración conjunta de ganciclovir y zalcitabina. Tanto ganciclovir como zalcitabina tienen el potencial de producir neuropatía periférica, por lo que se debe vigilar la aparición de esta clase de acontecimientos en los pacientes.

#### Otros antirretrovirales

A concentraciones clínicamente relevantes, es improbable que se produzca un efecto antagónico o sinérgico de la inhibición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en presencia de ganciclovir o del CMV en presencia de fármacos antirretrovirales.

Existe la posibilidad de interacción con los análogos de nucleósidos (incluyendo tenofovir) que se eliminan por secreción tubular activa, debido a una inhibición competitiva a nivel renal, lo que resultaría en una disminución del aclaramiento renal de ambos fármacos con el consecuente aumento de sus concentraciones plasmáticas y posible toxicidad.

No es probable que se produzcan interacciones metabólicas con, por ejemplo, inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (ITIANNS) debido a la falta de implicación del P450 en el metabolismo ganciclovir.

#### Otras interacciones farmacológicas potenciales

La toxicidad puede verse aumentada cuando ganciclovir se administra junto con, o se da inmediatamente antes o después que otros fármacos que inhiben la replicación de

poblaciones celulares que se dividen rápidamente, tal y como ocurre en la médula ósea, testículos, capas germinales de la piel y mucosa gastrointestinal.

Ejemplos de estos tipos de fármacos son dapsona, pentamidina, flucitosina, vincristina, vinblastina, adriamicina, anfotericina B, trimetoprima/derivados de sulfamidas, análogos de nucleósidos e hidroxiurea.

Debido a que el ganciclovir es excretado a través del riñón, la toxicidad puede verse aumentada cuando se administra junto con fármacos que podrían reducir su aclaramiento renal y, por lo tanto aumentar su exposición. El aclaramiento renal del ganciclovir puede inhibirse por dos mecanismos: (a) nefrotoxicidad, causada por fármacos como cidofovir, foscarnet, anfotericina B, y (b) inhibición competitiva de la secreción tubular activa en el riñón como, por ejemplo, otros análogos de nucleósidos.

Por lo tanto, se debe considerar el uso concomitante de todos estos fármacos con ganciclovir sólo si los posibles beneficios superan a los riesgos potenciales.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

#### **Fertilidad**

En estudios con animales se ha observado el poder espermatogénico y supresor de la fertilidad femenina del ganciclovir. Es probable que ganciclovir inhiba la espermatogénesis de forma transitoria o permanente.

#### **Embarazo**

Ganciclovir no debe emplearse en el embarazo, a menos que los beneficios potenciales para la madre superen el riesgo potencial de daño teratogénico para el niño.

No existen datos suficientes sobre la utilización de ganciclovir en mujeres embarazadas. Atraviesa fácilmente la placenta humana. Existe un riesgo teórico de teratogenicidad en humanos con potencial para ocasionar malformaciones congénitas, en base a su mecanismo de acción farmacológico y la toxicidad reproductiva observada en estudios animales.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. Se debe aconsejar a los varones que utilicen medidas anticonceptivas de barrera durante y hasta, por lo menos, 90 días después del tratamiento con ganciclovir, a menos que exista la seguridad de que la pareja femenina no corre el riesgo de quedarse embarazada.

#### **Lactancia**

Ganciclovir está contraindicado durante la lactancia.

Se desconoce si el ganciclovir se excreta en la leche materna pero no se puede descartar esta posibilidad, con las reacciones adversas graves consiguientes para el bebé lactante. Si es necesario el tratamiento con ganciclovir, se debe interrumpir la lactancia.

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

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

En algunos pacientes la administración de ganciclovir puede producir convulsión, sedación, mareos, ataxia y/o confusión. Si aparece cualquiera de estas reacciones, podría alterar las tareas que exigen un estado de alerta, como la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.

### **Sobredosis:**

Experiencia con sobredosis de ganciclovir por vía intravenosa:

Se han recibido notificaciones de sobredosis de ganciclovir por vía intravenosa 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 pacientes experimentaron uno o más de los siguientes acontecimientos adversos:

Toxicidad hematológica: pancitopenia, mielosupresión, aplasia medular, leucopenia, neutropenia, granulocitopenia

Toxicidad hepática: hepatitis, trastorno de la función hepática

Toxicidad renal: empeoramiento de la hematuria de un paciente con alteración previa de la función renal, insuficiencia renal aguda, elevación de la creatinina

Toxicidad gastrointestinal: dolor abdominal, diarrea, vómitos

Neurotoxicidad: temblor generalizado, convulsiones

Por otro lado, un adulto que recibió un volumen excesivo de solución de ganciclovir intravenoso por inyección intravítrea, experimentó una pérdida temporal de visión y una oclusión de la arteria central de la retina secundaria al aumento de la presión intraocular relacionada con la inyección del volumen fluido.

La hemodiálisis y la hidratación pueden resultar beneficiosas para reducir los niveles plasmáticos de los pacientes que reciben sobredosis de ganciclovir.

Experiencia con sobredosis de valganciclovir

Un adulto que recibió durante varios días dosis 10 veces mayores de las recomendadas para su grado de insuficiencia renal (disminución del aclaramiento de creatinina) sufrió una mielosupresión mortal (aplasia medular).

### **Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: J05A B06

Grupo farmacoterapéutico: Nucleósidos y nucleótidos, excl inhibidores de la transcriptasa inversa.

#### **Mecanismo de acción**

El 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), el herpes virus humano 6, 7 y 8 (HHV-6, HHV-7, HHV8), el virus de Epstein-Barr (EBV), el virus de la varicela zoster (VZV) y el virus de la hepatitis B (VHB). Los estudios clínicos se han limitado a evaluar la eficacia en pacientes con infección por CMV.

En las células infectadas por CMV, el ganciclovir se fosforila en principio 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 trifosfato ocurre en células infectadas por HSV y por CMV humano, con semividas de 18 y 6 -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 viroestática 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. La actividad *in vitro* antivírica, medida como  $CI_{50}$  del ganciclovir frente al CMV oscila en el intervalo de 0,08  $\mu$ M (0,02  $\mu$ g/mL) a 14  $\mu$ M (3,5  $\mu$ g/mL).

#### **Resistencia vírica**

La definición provisional de resistencia a ganciclovir del CMV, basada en los ensayos *in vitro*, es una mediana de la concentración inhibitoria ( $CI_{50}$ ) > 1,5  $\mu$ g/mL (6,0  $\mu$ M). La resistencia al ganciclovir del CMV no es frecuente ( $\approx$ 1%). Esto se ha observado en personas con SIDA y con retinitis por CMV que nunca han recibido tratamiento con ganciclovir. Durante los primeros 6 meses de tratamiento de la retinitis por CMV con ganciclovir en perfusión intravenosa o con ganciclovir por vía oral, se ha detectado resistencia vírica en 3-8 % de los pacientes. La mayoría de pacientes con empeoramiento de la retinitis por CMV mientras estaban en tratamiento no parece que sean resistentes a CMV. También se ha observado resistencia vírica en pacientes que recibieron un tratamiento prolongado para la retinitis por CMV con ganciclovir en perfusión intravenosa. En un estudio controlado con

ganciclovir por vía oral para la prevención de la enfermedad por CMV asociada al SIDA, 364 personas tenían uno o más cultivos realizados al menos 90 días después del tratamiento de ganciclovir. De estos, 113 tuvieron al menos un cultivo positivo. La última cepa aislada disponible de cada sujeto se probó para reducir la sensibilidad, y 2 de 40 fueron resistentes a ganciclovir. Estas cepas resistentes se asociaron al posterior tratamiento fallido para la retinitis.

La posibilidad de resistencia vírica se debe considerar en los pacientes que reiteradamente muestran una respuesta clínica pobre o que experimentan una excreción viral persistente durante el tratamiento. El principal mecanismo de resistencia al ganciclovir en el CMV es la disminución de la capacidad de transformar la molécula activa de trifosfato; se han descrito los virus resistentes que contienen las mutaciones en el gen UL97 del CMV que controla la fosforilación de ganciclovir. También se han notificado mutaciones en el ADN viral de la polimerasa que confieren resistencia vírica al ganciclovir, y los virus con esta mutación pueden ser resistentes a otros fármacos anti-CMV.

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

#### **Absorción**

La exposición sistémica ( $AUC_{0-24}$ ) notificada tras la dosis de 5 mg/kg de ganciclovir durante 1 hora mediante perfusión intravenosa en pacientes VIH positivos y CMV positivos o en adultos con SIDA varió entre  $21,4 \pm 3,1$  (N= 16) y  $26,0 \pm 6,06$  (N= 16)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ . En estos pacientes la concentración plasmática máxima ( $C_{\text{max}}$ ) varió entre  $7,59 \pm 3,21$  (N= 10),  $8,27 \pm 1,02$  (N= 16) y  $9,03 \pm 1,42$  (N= 16).

#### **Distribución**

Para el ganciclovir intravenoso, el volumen de distribución se correlaciona con el peso corporal con valores del volumen de distribución en el equilibrio que van de  $0,536 \pm 0,078$  (N= 15) a  $0,870 \pm 0,116$  (N= 16) L/kg. La concentración de líquido cefalorraquídeo obtenida a las 0,25 -0,67 horas tras la dosis en 2 pacientes que recibieron 2.5 mg/kg de ganciclovir intravenoso cada 8 o cada 12 horas varió de 0,50 a 0,68  $\mu\text{g}/\text{mL}$  representando el 24 % -67 % de las respectivas concentraciones de plasma. El ganciclovir, en concentraciones de 0,5 a 51 mg/mL, se une en un 1 -2 % a las proteínas del plasma.

#### **Metabolismo y Eliminación**

Cuando se administra por vía intravenosa, ganciclovir muestra una farmacocinética lineal en el rango de 1.6 -5.0 mg/kg. La vía principal de eliminación del ganciclovir consiste en la excreción renal a través de filtración glomerular y secreción tubular activa. En pacientes con función renal normal, el 89,6  $\pm$  5.0 % (N= 4) del ganciclovir administrado por vía intravenosa fue recuperado sin metabolizar en la orina.

En sujetos con función renal normal, el aclaramiento sistémico varió 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 varió de  $2,57 \pm 0,69$  mL/min/kg (N= 15) a  $3,48 \pm 0,68$  mL/min/kg (N= 20) y corresponden al 90 -101 % del ganciclovir administrado. La semivida en sujetos sin insuficiencia renal varió de  $2,73 \pm 1,29$  (N= 6) a  $3,98 \pm 1,78$  (N= 8) horas.

#### **Farmacocinética en situaciones especiales**

##### **Pacientes con insuficiencia renal**

Se evaluó la farmacocinética tras la administración intravenosa de la solución inyectable de ganciclovir en 10 pacientes inmunodeprimidos con insuficiencia renal que habían recibido dosis entre 1,25 -5,0 mg/kg.

##### **Pacientes sometidos a hemodiálisis**

La hemodiálisis reduce las concentraciones plasmáticas de ganciclovir alrededor del 50 % tras la administración oral e intravenosa.

Durante la hemodiálisis intermitente, la estimación del aclaramiento de ganciclovir varió entre 42 -92 mL/min, causando una semivida interdialítica de 3,3 -4,5 horas. La estimación del aclaramiento de ganciclovir para la diálisis continua fue menor (4,0 -29,6 mL/min) pero dio lugar a una mejor retirada del ganciclovir durante un intervalo de dosis. Para la hemodiálisis intermitente, la fracción de ganciclovir eliminado en una sola sesión de diálisis varió entre el 50 y el 63 %.

#### Niños

La farmacocinética del ganciclovir fue estudiada en 27 neonatos con edades de 2 a 49 días en dosis intravenosas de 4 mg/kg (N= 14) y 6 mg/kg (N= 13). La C<sub>max</sub> media fue de 5,5 ± 6 mg/mL y 7.0 ± 1,6 mg/mL. Los valores medios del volumen de distribución en estado estacionario (V<sub>ss</sub> = 0.7 L/kg) y el aclaramiento sistémico (3.15 ± 0,47 mL/min/kg en 4 mg/kg y 3,55 ± 0,35 mL/min/kg en 6 mg/kg) eran comparables a los observados en adultos con función renal normal.

La farmacocinética de ganciclovir también fue estudiada en 10 niños con función renal normal, de edades comprendidas entre 9 meses y 12 años. Las características farmacocinéticas de ganciclovir fueron las mismas tras una única dosis intravenosa (5 mg/kg) y tras una dosis múltiple intravenosa (5 mg/kg; cada 12 horas). La exposición medida por los valores medios del AUC<sub>∞</sub> en los días 1 y 14 fueron de 19,4 ± 7,1 y 24,1 ± 14,6 µg.h/mL respectivamente y los valores correspondientes a la C<sub>max</sub> fueron de 7,59 ± 3,21 (día 1) y 8,31 ± 4,9 µg/mL (día 14). Estos rangos de exposición fueron comparables a aquellos observados en adultos. El volumen de distribución en el estado de equilibrio tras una única dosis en el día 1 y al final del periodo de la dosis repetida (día 14) fue 0,68 ± 0,20 L/kg. El aclaramiento sistémico para los mismos días del estudio fue de 4,66 ± 1,72 (día 1) y 4,86 ± 2,96 mL/min/kg (día 14). Los valores medios respectivos para el aclaramiento renal (0-12 horas) fueron de 3,49 ± 2,40 en el día 1 y 3,49 ± 1,19 ml/min/kg en el día 14. Los valores medios correspondientes para la semivida fueron de 2,49 ± 0,57 (día 1) y 2,22 ± 0,76 horas (día 14). La farmacocinética del ganciclovir reflejada en este estudio fue consistente con la observada en neonatos y adultos.

#### Ancianos

No se han realizado estudios en adultos mayores de 65 años

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

Añadir al vial 10 mL de agua para inyección, agitar hasta completa disolución. La solución reconstituida es estable durante 12 horas a una temperatura inferior a 30°C.

La solución reconstituida debe diluirse con cloruro de sodio al 0.9% ó Dextrosa al 5% hasta completar 100 mL. Las soluciones son estables durante 24 horas a una temperatura de refrigeración entre 2°C y 8°C.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de junio de 2018.