

tratamiento con Ganciclovir

Empleo en pediatría

No se han realizado estudios formales de seguridad con Ganciclovir en niños menores de 12 años de edad.

Empleo en ancianos

No se han realizado estudios farmacocinéticos en adultos mayores de 65 años de edad. No se han realizado estudios sobre la eficacia o la seguridad del Ganciclovir en ancianos. Dado que la función renal disminuye con la edad, en ancianos se debe administrar Ganciclovir teniendo en cuenta su estado renal.

Empleo en insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal tienen un mayor riesgo de toxicidad (especialmente toxicidad hematológica). Se requiere reducción de dosis.

La depuración plasmática total del Ganciclovir se correlaciona linealmente con la depuración de Creatinina. En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, se observaron medidas promedio sistémicas de 2,1, 1 y 0,3 ml/min/kg, respectivamente. Los pacientes con insuficiencia renal tienen aumentada la vida media de eliminación hasta 10 veces.

Empleo en insuficiencia hepática:

Ganciclovir tiene excreción renal, por lo que su empleo en insuficiencia hepática no requeriría ajustes de dosis.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El Ganciclovir puede tener una influencia importante en la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Es de esperar que las reacciones adversas que ocurren con el uso de valganciclovir (prodruga del ganciclovir) o con el ganciclovir de uso oral ocurren también con el uso de ganciclovir intravenoso, por lo que se incluyen en la tabla a continuación.

En los pacientes tratados con Valganciclovir/Ganciclovir las reacciones adversas más graves y comunes son reacciones hematológicas e incluyen neutropenia, anemia y trombocitopenia. Otras reacciones adversas a los fármacos se presentan en la siguiente tabla.

Las frecuencias de las reacciones adversas siguen la siguiente convención: Muy común (≥1/10), común (≥1/100 a <1/10), poco común (≥1/1.000 a <1/100), raro (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raro (<1/10.000).

Tabla 2 – Reacciones adversas según clasificación MedDRA de sistema/órgano

Infecciones e infestaciones:	
Infecciones por Cándida incluyendo candidiasis oral	Muy común
Infecciones del trato respiratorio alto	
Sepsis	Común
Gripe	
Infección del tracto urinario	
Celulitis	
Trastornos sanguíneos y linfáticos:	
Neutropenia	Muy Común
Anemia	
Trombocitopenia	Común
Leucopenia	
Panцитopenia	
Insuficiencia de la médula ósea	Poco común
Anemia aplásica	Raro
Agranulocitosis*	
Granulocitopenia*	
Trastornos del sistema inmunológico:	
Hipersensibilidad	Común
Reacción anafiláctica*	Raro
Trastornos metabólicos y de nutrición:	
Disminución del apetito	Muy común
Disminución del peso	Común
Trastornos psiquiátricos:	
Depresión	Común
Estado confusional	
Ansiedad	
Agitación	Poco común
Trastorno psicótico	
Pensamiento anormal	
Alucinaciones	
Trastornos del sistema nervioso:	
Dolor de cabeza	Muy común
Insomnio	Común
Neuropatía periférica	
Mareos	
Parestesia	

Hipoestesia	
Convulsión	
Disgeusia (alteración del gusto)	
Temblores	Poco común
Trastornos oculares:	
Discapacidad visual	Común
Desprendimiento de retina	
Flotadores vítreos	
Dolor de ojo	
Conjuntivitis	
Edema macular	
Trastornos del oído y del laberinto:	
Dolor de oído	Común
Sordera	Poco común
Trastornos cardíacos:	
Arritmia	Poco común
Trastornos vasculares:	
Hipotensión	Común
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	
Tos	Muy Común
Disnea	
Trastornos gastrointestinales:	
Diarrea	Muy común
Náuseas	
Vómitos	
Dolor abdominal	
Dispepsia	Común
Fatiga	
Dolor abdominal superior	
Constipación	
Ulceración bucal	
Disfagia	
Distensión abdominal	
Pancreatitis	
Trastornos hepato biliares:	
Aumento de la fosfatasa alcalina sérica	Común
Función hepática anormal	
Aumento de la aspartato aminotransferasa	
Aumento de la alanina aminotransferasa	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:	
Dermatitis	Muy común
Sudoración nocturna	Común
Prurito	
Erupción	
Alopecia	
Piel seca	Poco común
Urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:	
Dolor de espalda	Común
Mialgia	
Artralgia	
Espasmos musculares	
Trastornos renales y urinarios:	
Trastornos renales	Común
Disminución del aclaramiento renal de Creatinina	
Aumento de la Creatinina sanguínea	
Insuficiencia renal	Poco común
Hematuria	
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama:	
Inferilidad masculina	Poco común
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	
Pirexia	Común
Fatiga	
Reacción del sitio de inyección	
Dolor	
Escalofríos	
Malestar general	
Astenia	
Dolor de pecho	Poco común

* Las frecuencias de estas reacciones adversas se derivan de la experiencia poscomercialización, todas las demás categorías de frecuencia se basan en la frecuencia registrada en los ensayos clínicos.

Neutropenia

El riesgo de neutropenia no es predecible en base al número de neutrófilos antes del tratamiento. La neutropenia suele ocurrir durante la primera o segunda semana de la terapia de inducción y después de la administración de una dosis acumulada de ≤200 mg/kg. El recuento celular suele normalizarse dentro de 2 a 5 días después de la interrupción del fármaco o de la reducción de la dosis.

Trombocitopenia

Los pacientes con recuentos basales bajos de plaquetas (<100.000 / μl) tienen un mayor riesgo de desarrollar trombocitopenia. Los pacientes con inmunosupresión iatrogénica debido al tratamiento con fármacos inmunosupresores tienen un mayor riesgo de trombocitopenia que los pacientes con SIDA. La trombocitopenia grave puede estar asociada con sangrado potencialmente mortal.

Convulsiones

Se han notificado convulsiones en pacientes que toman Imipenem-Cilastatina y Ganciclovir.

Desprendimiento de retina

Esta reacción adversa sólo se ha informado en estudios en pacientes con VIH tratados con Ganciclovir para la retinitis por CMV.

Reacciones en el sitio de inyección

Las reacciones al sitio de inyección ocurren comúnmente en pacientes que reciben Ganciclovir. El Ganciclovir debe administrarse como se recomienda en la sección "Posología – Modo de administración" para reducir el riesgo de irritación local del tejido.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han recibido informes de sobredosis con Ganciclovir por vía intravenosa a partir de ensayos clínicos y durante la experiencia poscomercialización, algunos con resultados fatales. La mayoría de los informes no se asociaron con reacciones adversas, o incluyeron una o más de las reacciones adversas que se enumeran a continuación:

- Toxicidad hematológica: mielosupresión incluyendo pancitopenia, aplasia medular, leucopenia, neutropenia, granulocitopenia
- Hepatotoxicidad: hepatitis, trastorno de la función hepática
- Toxicidad renal: empeoramiento de la hematuria en un paciente con insuficiencia renal preexistente, insuficiencia renal aguda, Creatinina elevada.
- Toxicidad gastrointestinal: dolor abdominal, diarrea, vómitos
- Neurotoxicidad: temblor generalizado, convulsiones

El Ganciclovir se elimina por hemodiálisis, por lo que la hemodiálisis puede ser beneficiosa para reducir la exposición a fármacos en pacientes que reciben una sobredosis de Ganciclovir.

Insuficiencia renal: Se espera que una sobredosis de Ganciclovir pueda resultar en un aumento de la toxicidad renal en pacientes con insuficiencia renal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación y/o intoxicación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIÓN

Ganciclovir se presenta en envases conteniendo 1, 50 y 100 frascos ampolla, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

CONSERVACIÓN

Conservar en el recipiente bien cerrado y protegido de la luz, a temperatura menor de 30°C. No utilice agua bacteriostática para inyecciones que contengan parabenos (para-hidroxibenzoatos) ya que éstos son incompatibles con el Ganciclovir y pueden causar precipitación.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Manipular con precaución ya que es un potencial agente teratogénico y carcinógeno

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 44.949 Laboratorios RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519, Parque Industrial Pilar - Buenos Aires. Director Técnico: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Fecha de última revisión: 27/01/2019



Laboratorios RICHMOND

CIGANCLOR®

GANCICLOVIR (como ganciclovir sódico) 500 mg Inyectable Liofilizado

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Ganciclovir (como ganciclovir sódico)..... 500 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiviral sistémico

Código ATC: J05AB06.

INDICACIONES

Ganciclovir está indicado en adultos y adolescentes a partir de los 12 años para:

- Tratamiento de la enfermedad por Citomegalovirus (CMV) en pacientes inmunocomprometidos.
- Tratamiento preventivo de la enfermedad por Citomegalovirus en pacientes con inmunosupresión por fármacos (por ejemplo, luego de un trasplante de órganos o quimioterapia contra el cáncer).
- Tratamiento preventivo de la enfermedad por Citomegalovirus en pacientes utilizando profilaxis universal, con inmunosupresión por fármacos (por ejemplo, luego de un trasplante de órganos o quimioterapia contra el cáncer).

Se deben considerar las guías terapéuticas sobre el uso adecuado de los agentes antivirales.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

El Ganciclovir es un análogo sintético de la 2'-desoxiguanosina, que inhibe la replicación del virus del herpes tanto *in vitro* como *in vivo*. Los virus humanos sensibles incluyen el citomegalovirus humano (CMV), el virus herpes simplex-1 y -2 (VHS-1 y VHS-2), el virus herpes humano -6, -7 y -8 (VHH-6, VHH-7, VHH -8), virus de Epstein-Barr (VEB), virus varicela-zoster (VZV) y virus de la hepatitis B. Los estudios clínicos se han limitado a la evaluación de la eficacia en pacientes con infección por CMV.

En las células infectadas por CMV, el Ganciclovir se fosforila inicialmente a Ganciclovir monofosfato por la proteína quinasa viral, UL97. La fosforilación adicional se produce por varias quinasas celulares para producir Ganciclovir trifosfato, que luego se metaboliza lentamente intracelularmente.

Se ha demostrado que esto ocurre en las células infectadas con VHS y CMVH, con semividas de 18 y 6 - 24 horas, respectivamente, después de la eliminación del Ganciclovir extracelular. Como la fosforilación depende en gran medida de la quinasa vírica, la fosforilación del Ganciclovir ocurre preferentemente en las células infectadas por el virus.

La actividad viroestática del Ganciclovir es un resultado de la inhibición de la síntesis del ADN viral por: (1) la inhibición competitiva de la incorporación de deoxiguanosina trifosfato en el ADN por la ADN polimerasa, y (2) la incorporación de Ganciclovir trifosfato en el ADN viral, causando la terminación, o limitación de la elongación del ADN viral.

Actividad Antiviral

La actividad antiviral *in vitro*, medida como CI50 de Ganciclovir frente a CMV, está en el intervalo de 0,08 μM (0,02 μg/ml) a 14 μM (3,57 μg/ml).

Farmacodinamia

Resistencia viral

La posibilidad de resistencia viral deberá ser considerada en pacientes quienes hubieran tenido una respuesta clínica pobre o que experimenten excreción viral continua durante el tratamiento.

La resistencia viral al ganciclovir puede presentarse por la selección de mutaciones en el gen de quinasa viral (UL97), responsable de la monofosforilación de ganciclovir y/o del gen de polimerasa viral (UL54). Los virus que contengan mutaciones en el gen UL97 son resistentes al ganciclovir solo, mientras que los virus con mutaciones en el gen UL54 son resistentes a ganciclovir pero pueden presentar resistencia cruzada a otros antivirales que tengan como blanco terapéutico la polimerasa viral.

Farmacocinética

Distribución

El volumen de distribución de Ganciclovir administrado por vía intravenosa se correlaciona con el peso corporal. El volumen de distribución en estado estacionario tiene un intervalo de 0,54-0,87 L/kg. La unión a las proteínas plasmáticas es del 1% -2% para las concentraciones de Ganciclovir entre 0,5 y 51 μg/mL.

El Ganciclovir penetra el líquido cefalorraquídeo, donde las concentraciones observadas alcanzan el 24% - 67% de las concentraciones plasmáticas.

Biotransformación

El Ganciclovir no se metaboliza en un grado significativo.

040380-08

Eliminación

El Ganciclovir se elimina predominantemente por excreción renal mediante filtración glomerular y secreción tubular activa de Ganciclovir sin cambios. En pacientes con función renal normal, más del 90% de la dosis de Ganciclovir administrada por vía intravenosa se recupera sin cambios en la orina en 24 horas.

El aclaramiento sistémico medio *varía* de 2,64 ± 0,38 mL/min/kg a 4,52 ± 2,79 mL/min/kg y la depuración renal *varia* de 2,57 ± 0,69 mL/min/kg a 3,48 ± 0,68 mL/min/kg, correspondiente al 90% -101% del Ganciclovir administrado. Las semividas en sujetos sin insuficiencia renal oscilan entre 2,73 ± 1,29 a 3,98 ± 1,78 horas.

Linealidad/no linealidad

El Ganciclovir intravenoso presenta una farmacocinética lineal en el intervalo de 1,6-5,0 mg/kg.

Pacientes con insuficiencia renal

El aclaramiento sistémico total de ganciclovir se correlaciona linealmente con el aclaramiento de creatinina. En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa, los aclaramientos observados fueron de 2,1; 1 y 0,3 ml/min/kg.

Los pacientes con insuficiencia renal tienen un tiempo de vida media de eliminación aumentado. En pacientes con insuficiencia renal severa, el tiempo de vida media de eliminación se ve incrementando 10 veces.

Pacientes con insuficiencia renal en tratamiento con hemodiálisis

La hemodiálisis reduce las concentraciones plasmáticas de ganciclovir cerca del 50% luego de una administración intravenosa durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas.

Durante la hemodálisis intermitente, el aclaramiento de ganciclovir se estima entre 42-92 ml/min, resultando en tiempos de vida media intradiálisis de 3,3-4,5 horas. La fracción removida de ganciclovir durante una única sesión de hemodiálisis *varía* entre el 50% al 63%. Se estima un menor aclaramiento en la diálisis continua (4,0-29,6 ml/min) pero resultó en una mayor remoción de ganciclovir en un intervalo de dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

La seguridad y eficacia de Ganciclovir no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática. La insuficiencia hepática no debería afectar la farmacocinética de ganciclovir ya que es excretado renalmente y, entonces, no se puede realizar una recomendación de dosis.

Pacientes ancianos

No se han realizado estudios en pacientes mayores a 65 años de edad.

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Tratamiento de la enfermedad por CMV en adultos y adolescentes desde 12 años de edad con función renal normal

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

- Tratamiento de mantenimiento: En pacientes inmunocomprometidos con riesgo de recaída se puede administrar tratamiento de mantenimiento: 5 mg/kg administrados en infusión intravenosa durante una hora, una vez al día los 7 días de la semana o 6 mg / kg, una vez al día, 5 días a la semana. La duración del tratamiento de mantenimiento debe determinarse sobre una base individual, las guías de tratamiento locales deben ser consultadas.

· Tratamiento de la progresión de la enfermedad: Cualquier paciente en el que la enfermedad CMV progresa, ya sea durante el tratamiento de mantenimiento o porque el tratamiento con Ganciclovir ha sido retirado, puede ser retratado usando el régimen de tratamiento de inducción.

Prevención de la enfermedad por CMV mediante terapia preventiva

Adultos y adolescentes desde 12 años de edad con función renal normal:

- Terapia de inducción: 5 mg/kg administrados en infusión intravenosa durante una hora, cada 12 horas durante 7-14 días.

- Tratamiento de mantenimiento: 5 mg/kg administrados en infusión intravenosa durante una hora, una vez al día los 7 días de la semana o 6 mg/kg una vez al día, 5 días a la semana. La duración de la terapia de mantenimiento se basa en el riesgo de enfermedad por CMV, las guías de tratamiento locales deben ser consultadas.

Prevención de la enfermedad por CMV mediante profilaxis universal

Adultos y adolescentes mayores de 16 años de edad:

5 mg/kg administrados en infusión intravenosa durante una hora, una vez al día los 7 días de la semana o 6 mg/kg una vez al día, 5 días a la semana. La duración de la terapia se basa en el riesgo de enfermedad por CMV, las guías de tratamiento locales deben ser consultadas.

Población pediátrica desde los 12 hasta los 16 años de edad Inclusive:

La dosis diaria recomendada de ganciclovir administrada como una infusión intravenosa durante una hora se basa en el área se superficie corporal (ASC) utilizando la fórmula de Mosteller de área de superficie corporal y el aclaramiento de creatinina derivado de la fórmula de Schwartz (CrCLS), y se calcula utilizando las ecuaciones detalladas a continuación. La duración de la profilaxis universal es basa en el riesgo de la enfermedad de CMV y deberá ser determinada en base a cada paciente.

Dosis pediátrica (mg)= 3 x ASC x CrCLS (ver fórmulas de Mosteller y de aclaramiento de creatinina de Schwartz a continuación).

Si el aclaramiento de creatinina calculado con la ecuación de Schwartz excede los 150 ml/min/1,73m², se deberá utilizar en la ecuación un valor máximo de 150 ml/min/1,73m².

MostellerASC (m²):

√

altura
(
cm
)
x
peso
(
kg
)

3600

Schwartz (ml/min/1,73m²) =

k
x
altura
(
cm
)

creatinina
sérica
(
mg
/
dl
)

Donde k= 0,55 para niños entre 12 y 13 años y niñas entre 12 a 16 años, y 0,7 para niños entre 13 y 16 años. Se deberá utilizar la dosis de adultos en niños mayores a 16 años.

Los valores de k provistos se basan en el método de Jaffe de medición de creatinina sérica, y puede requerir una corrección cuando se utilicen métodos enzimáticos.

Se recomienda la revisión periódica de los niveles de creatinina sérica, altura y peso y en base a ello se corrija la dosis.

Instrucciones de dosificación especiales:

Empleo en insuficiencia renal:

Los pacientes pediátricos (hasta 16 años de edad inclusive) con insuficiencia renal, recibiendo una dosis profiláctica de ganciclovir calculada con el algoritmo de 3 x área de superficie corporal x CrCLS no requieren mayores correcciones de dosis ya que esta dosis ya se encuentra corregida según aclaramiento de creatinina.

Para los pacientes de 12 años de edad y mayores con insuficiencia renal, tratados en base a su peso corporal para terapia preventiva y el tratamiento de enfermedad por CMV, la dosis expresada en mg/kg de ganciclovir deberá ser modificada de acuerdo al aclaramiento de creatinina según se detalla en la tabla a continuación.

Tabla 1 - Modificaciones de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

ClCr	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento
>70 mL/min	5,0 mg/kg cada 12 horas	5,0 mg/kg/día
50-69 mL/min	2,5 mg/kg cada 12 horas	2,5 mg/kg/día
25-49 mL/min	2,5 mg/kg/día	1,25 mg/kg/día
10-24 mL/min	1,25mg/kg/ día	0,625 mg/kg/día
<10 mL/min	1,25 mg/kg 3 veces por semana después de la hemodiálisis	0,625 mg/kg 3 veces por semana después de la hemodiálisis

El aclaramiento de creatinina estimado puede ser calculado a partir de la Creatinina sérica usando las siguientes fórmulas:

Para hombres:

(
140
−
edad
[
años
]
)
x
(
peso
corporal
[
kg
]
)

(
72
)
x
(
0,0011
x
Creatinina
sérica
[
μ
mol
/
L
]
)

Para mujeres: valor masculino x 0,85

Debido a que se recomiendan modificaciones de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, se debe monitorear la Creatinina sérica o los niveles de aclaramiento de Creatinina estimados.

Empleo en insuficiencia hepática:

La seguridad y eficacia de ganciclovir no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática.

Leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia severas:

Si los recuentos sanguíneos se ven disminuidos significativamente durante la terapia con ganciclovir, se deberá considerar la terapia con factores de crecimiento hematopóyéticos o la discontinuación del tratamiento con ganciclovir.

Pacientes ancianos:

No se han realizado estudios en pacientes ancianos. Ya que la función renal disminuye con la edad, se deberá administrar ganciclovir a los pacientes ancianos teniendo en cuenta su estado renal.

Método de administración

Preparación del concentrado reconstituido

Se debe utilizar técnica aséptica para reconstituir Ganciclovir liofilizado.

1. Se debe retirar el precinto de aluminio para exponer el tapón de goma. Tomar 10 ml de agua para inyectables con una jeringa, después inyectarla lentamente a través del centro del tapón de goma dentro del vial con la aguja en dirección a la pared del vial.

No utilice agua bacteriostática para inyección que contenga parabenos (parahidroxibenzoatos), ya que éstos son incompatibles con el Ganciclovir.

- El vial debe ser agitado suavemente para asegurar la humectación completa del producto.
- El vial debe agitarse suavemente durante algunos minutos para obtener una solución reconstituida transparente.
- El vial debe agitarse suavemente durante algunos minutos para obtener una solución reconstituida transparente.
- La solución reconstituida debe comprobarse cuidadosamente para garantizar que el producto esté en solución y prácticamente exento de partículas visibles antes de la dilución con un disolvente compatible.

Preparación de la solución diluida final para infusión

Basándose en el peso del paciente, el volumen apropiado debe retirarse con una jeringa del vial y diluirse adicionalmente en una solución de infusión apropiada. Añadir un volumen de 100 ml de diluyente a la solución reconstituida. No se recomiendan concentraciones de infusión superiores a 10 mg/ml.

Las soluciones de cloruro sódico, dextrosa al 5%, Ringer o Ringer lactato se conoce son química o físicamente compatibles con Ganciclovir.

Ganciclovir no debe mezclarse con otros productos intravenosos.

La solución diluida se debe infundir por vía intravenosa durante 1 hora.

Precaución que debe tomarse antes de manipular o administrar el medicamento:

Dado que el Ganciclovir se considera un potencial teratógeno y carcinógeno en seres humanos, se debe manejar con precaución.

Precaución:

- Ganciclovir se debe administrar por infusión intravenosa durante 1 hora a una concentración que no exceda de 10 mg / mL. No administrar por inyección intravenosa rápida o en bolo porque los niveles plasmáticos excesivos resultantes pueden aumentar la toxicidad del Ganciclovir.

No administrar por inyección intramuscular o subcutánea, ya que esto puede resultar en una irritación grave del tejido debido al alto pH (~ 11) de las soluciones de Ganciclovir.

- No se deben exceder las dosis recomendadas, frecuencia e índices de infusión.

- Ganciclovir es un polvo para solución para perfusión. Tras la reconstitución, Ganciclovir es una solución incolora a ligeramente amarillenta, prácticamente exenta de partículas visibles.

-La infusión se debe administrar en una vena con flujo sanguíneo adecuado, preferiblemente a través de una cánula de plástico.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la sustancia activa, al Valganciclovir o a cualquiera de los excipientes contenidos en la fórmula.

-Lactancia

ADVERTENCIAS

Este medicamento contiene Sodio en su composición. Esto debe tenerse en cuenta para pacientes con una dieta controlada en Sodio.

Hipersensibilidad cruzada

Debido a la similitud de la estructura química del Ganciclovir a la del Aciclovir y del Penciclovir, es posible una reacción de hipersensibilidad cruzada entre estos fármacos. Por lo tanto, se debe tener precaución al prescribir Ganciclovir a pacientes con hipersensibilidad conocida al Aciclovir o al Penciclovir (o a sus profármacos, Valaciclovir o Famiclovir, respectivamente).

Mutagenicidad, teratogenicidad, carcinogenicidad, fertilidad y anticoncepción

Previo al inicio del tratamiento con ganciclovir, los pacientes deberán ser advertidos del potencial riesgo para el feto. En estudios en animales se encontró que gancilovir fue mutagénico, carcinogénico y que causa un deterioro en la fertilidad. En base a estudios clínicos y no clínicos, se considera probable que ganciclovir cause inhibición temporal o permanente de la espermatogénesis.

Ganciclovir deberá entonces ser considerado como teratogénico y carcinogénico potencial en humanos con el potencial de causar defectos de nacimiento y cánceres. Entonces, las mujeres en edad terapéutica deberán ser advertidas de utilizar medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento y por al menos hasta por 30 días posteriores. Los hombres deben ser aconsejados se utilizar medidas anticonceptivas de barrera durante el tratamiento y por al menos 90 días posteriores, excepto que sea seguro que la pareja femenina no pueda quedar embarazada. El uso de ganciclovir requiere de extrema precaución, especialmente en la población pediátrica debido a la potencial toxicidad carcinogénica y reproductiva a largo plazo. Los beneficios del tratamiento deberán ser considerados detenidamente en cada caso y deberán superar los riesgos. Se podrán tener en cuenta las guías de tratamiento locales.

Mielosupresión

Ganciclovir debe utilizarse con precaución en pacientes con citopenia hematológica preexistente o antecedentes de citopenia hematológica relacionada con fármacos y en pacientes que reciben radioterapia.

Se ha observado leucopenia grave, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia y depresión de la médula ósea en pacientes tratados con Ganciclovir.

La terapia no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos es inferior a 500 células/μL o el recuento de plaquetas es inferior a 25.000 células/μL o si la hemoglobina es inferior a 8 g/dL.

Se recomienda monitorear los recuentos sanguíneos completos incluyendo los recuentos de plaquetas durante el tratamiento. El aumento del monitoreo hematológico puede justificarse en pacientes con insuficiencia renal y en neonatos e infantes. Durante los primeros 14 días de administración se recomienda que el recuento de glóbulos blancos (preferiblemente como una prueba diferencial) se realice cada dos días; en pacientes con niveles basales bajos de neutrófilos (<1000 neutrófilos/μl), aquellos que desarrollaron leucopenia durante el tratamiento previo con otras sustancias mielotóxicas y aquellos con insuficiencia renal, este monitoreo se debe realizar diariamente.

Para pacientes con leucopenia grave, neutropenia, anemia y/o trombocitopenia, se recomienda considerar el uso de tratamiento con factores de crecimiento hematopoyético y/o la interrupción del tratamiento con Ganciclovir.

Insuficiencia renal

En pacientes con deficiencias en su función renal existe un riesgo aumentado de toxicidad. Se requieren ajustes de dosis.

Uso junto con otros medicamentos

Se han notificado convulsiones en pacientes que toman Imipenem-Cilastatina y Ganciclovir. Ganciclovir no debe utilizarse concomitantemente con Imipenem-Cilastatina a menos que los beneficios potenciales superen los riesgos potenciales.

Los pacientes tratados con Ganciclovir y Didanosina, medicamentos mielosupresores o que afectan la función renal, deben ser monitoreados para detectar signos de sumatoria de toxicidades.

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Probenecid

Probenecid administrado con Ganciclovir oral resultó en una disminución estadística del aclaramiento renal de Ganciclovir, y condujo a un aumento de la exposición clínicamente significativa. Este efecto también se prevé durante la administración concomitante de Ganciclovir intravenoso y Probenecid. Por lo tanto, los pacientes que toman Probenecid y Ganciclovir deben ser monitoreados de cerca para la toxicidad del Ganciclovir.

Didanosina

Se encontró que las concentraciones plasmáticas de Didanosina se elevaban consistentemente cuando se administran con Ganciclovir. A dosis intravenosas de 5 y 10 mg/kg/día, se ha observado un aumento del AUC de Didanosina que oscila entre el 38% y el 67%. No hubo ningún efecto clínicamente significativo sobre las concentraciones de Ganciclovir. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca para evitar la toxicidad de Didanosina.

Otros antirretrovirales

Las isoenzimas del citocromo P450 no desempeñan ningún papel en la farmacocinética del Ganciclovir. Como consecuencia, no se esperan interacciones farmacocinéticas con inhibidores de proteasa e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

Impipenem – Cilastatina

Se han notificado convulsiones en pacientes que toman Ganciclovir e Imipenem-Cilastatina concomitantemente. Estos fármacos no deben usarse concomitantemente a menos que los beneficios potenciales superen los riesgos.

Zidovudina

Tanto la Zidovudina como ganciclovir tienen el potencial de causar neutropenia y anemia.

Puede ocurrir una interacción farmacodinámica durante la administración concomitante de estas drogas. Algunos pacientes pueden no tolerar la terapia concomitante con las dosis completas.

Otras posibles interacciones medicamentosas

La toxicidad puede aumentarse cuando se administra Ganciclovir concomitantemente con otros fármacos conocidos como mielosupresores o asociados con insuficiencia renal. Esto incluye agentes antiinfectivos (como Dapsona, Pentamidina, Flucitosina, Anfotericina B, Trimetoprim/Sulfametoxazol), inmunosupresores (Ej. Ciclosporina, tacrolimus, Micofenolato de mofetilo), agentes antineoplásicos (Ej. Vincristina, Vinblastina, Doxorubicina e Hidroxiurea), así como análogos de nucleósidos (incluyendo Tenofovir, adenovir). Es por ello que estas drogas deberán ser consideradas para el uso concomitante junto con ganciclovir si los beneficios potenciales sobrepasan los riesgos.

Población pediátrica

Los estudios de interacción solo han sido realizados en adultos.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

El Ganciclovir fue mutagénico en células de linfoma de ratón y clastogénico en células de mamífero. Tales resultados son consistentes con el estudio de carcinogenicidad de ratón positivo con Ganciclovir. El Ganciclovir es un potencial carcinógeno.

El Ganciclovir causa daño a la fertilidad y teratogenicidad en animales. Basándose en estudios en animales en los que se indujo la inhibición de la espermatogénesis en exposiciones sistémicas de Ganciclovir por debajo de los niveles terapéuticos, se considera probable que el Ganciclovir cause inhibición de la espermatogénesis humana.

Fertilidad

En estudios con animales, el Ganciclovir perjudicó la fertilidad en ratones machos y hembras y ha demostrado inhibir la espermatogénesis e inducir atrofia testicular en ratones, ratas y perros a dosis consideradas clínicamente relevantes.

En base a estudios clínicos y no clínicos, se considera probable que ganciclovir pueda causar inhibición en la espermatogénesis humana temporal o permanente.

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de Ganciclovir para su uso en mujeres embarazadas. Sin embargo, el Ganciclovir se difunde fácilmente a través de la placenta humana. En estudios con animales, el Ganciclovir se asoció con toxicidad reproductiva y teratogenicidad. Por lo tanto, el Ganciclovir no debe usarse en mujeres embarazadas a menos que la necesidad clínica de tratamiento de la mujer sea mayor que el potencial riesgo teratogénico para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el Ganciclovir se excreta en la leche materna, pero no se puede excluir la posibilidad de que el Ganciclovir sea excretado en la leche materna y de que cause reacciones adversas graves en el lactante. Por lo tanto, la lactancia materna debe interrumpirse durante el