FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cymevene 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 500 mg de ganciclovir (como ganciclovir sódico)

Después de la reconstitución con 10 ml de agua para inyecciones, cada ml contiene 50 mg de ganciclovir.

Excipiente(s) con efecto conocido: aproximadamente 43 mg (2 mEq) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado).

Aglomerado blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cymevene está indicado en adultos y adolescentes ≥ 12 años de edad para el:

- tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus (CMV) en pacientes inmunodeprimidos;
- prevención de la enfermedad por CMV utilizando tratamiento preventivo en pacientes con inmunosupresión iatrogénica (por ejemplo, después de un trasplante de órgano o de una quimioterapia antineoplásica).

Cymevene también está indicado desde el nacimiento para la:

- prevención de la enfermedad por CMV utilizando profilaxis universal en pacientes con inmunosupresión iatrogénica (por ejemplo, después de un transplante de órgano o de una quimioterapia antineoplásica).

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Tratamiento de la enfermedad por CMV

Adultos y población pediátrica ≥ 12 años de edad con función renal normal:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tratamiento de inducción: 5 mg/kg administrados mediante perfusión intravenosa durante una hora, cada 12 horas durante 14 a 21 días.

Tratamiento de mantenimiento: En pacientes inmunodeficientes con riesgo de sufrir una recidiva se puede administrar la terapia de mantenimiento de 5 mg/kg administrada mediante perfusión intravenosa durante una hora, una vez al día durante los 7 días de la semana o 6 mg/kg una vez al día durante 5 días a la semana. La duración del tratamiento de mantenimiento se debe determinar individualmente, se deben consultar las guías de tratamiento locales.

Tratamiento de la progresión de la enfermedad: En cualquier paciente en el cual la enfermedad por CMV progrese, tanto durante el tratamiento de mantenimiento o si el tratamiento con ganciclovir se ha retirado, puede ser tratado de nuevo utilizando la posología del tratamiento de inducción.

Población pediátrica desde el nacimiento a < 12 años de edad:
Los datos en pediatría disponibles actualmente se describen en las secciones 5.1 y 5.2, pero no se puede hacer una recomendación posológica

Prevención de la enfermedad por CMV utilizando tratamiento preventivo

Adultos y población pediátrica ≥ 12 años de edad con función renal normal:

Tratamiento de inducción: 5 mg/kg administrados mediante perfusión intravenosa durante una hora, cada 12 horas durante 7 a 14 días.
Tratamiento de mantenimiento: 5 mg/kg administrados mediante perfusión intravenosa durante una hora, una vez al día durante los 7 días de la semana o 6 mg/kg una vez al día durante 5 días a la semana. La duración del tratamiento de mantenimiento se basa en el riesgo de enfermedad por CMV, se deben consultar las guías de tratamiento locales.

Población pediátrica desde el nacimiento a < 12 años de edad:

Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones 5.1 y 5.2, pero no se puede hacer una recomendación posológica.

Prevención de enfermedad por CMV utilizando profilaxis universal

Adultos y población pediátrica >16 años de edad:

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

Población pediátrica desde el nacimiento a ≤ 16 años de edad:
La dosis una vez al día recomendada de ganciclovir administrada mediante perfusión intravenosa durante una hora, está basada en el área de superficie corporal (ASC), obtenida mediante la fórmula de Mosteller para el cálculo de ASC, y el aclaramiento de creatinina obtenido mediante la fórmula de Schwartz (CLSCr), y se calcula mediante las siguientes ecuaciones. La duración del tratamiento con profilaxis universal se basa en el riesgo de enfermedad por CMV y se debe determinar individualmente.

Dosis pediátrica (mg) = 3 x ASC x CLSCr (ver la fórmula de Mosteller para el cálculo de ASC y la fórmula de Schwartz para el cálculo del aclaramiento de creatinina a continuación).

Si el aclaramiento de creatinina de Schwartz calculado excede los 150 ml/min/1,73 m^2, se debe utilizar en la ecuación el valor máximo de 150 ml/min/1,73 m^2.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

$$ASC\ Mosteller\ (m^2) = \sqrt{\frac{\text{altura (cm) x peso (kg)}}{3600}}$$

$$Aclaramiento\ de\ creatinina\ Schwartz\ (ml/min/1{,}73\ m^2) = \frac{k\ x\ altura\ (cm)}{Creatinina\ sérica\ (mg/dl)}$$

donde k = 0,33 para pacientes de edad <1 año con bajo peso en el nacimiento, 0,45 para pacientes de edad < 2 años, 0,55 para niños de edad de 2 a <13 años y niñas de edad de 2 a 16 años de edad, y 0,7 para niños de edad de 13 a 16 años. Consulte la dosis para adultos para pacientes mayores de 16 años de edad.

Los valores de k que se presentan se basan en el método de Jaffe para medir la creatinina sérica, y posiblemente sea necesario corregirlos cuando se utilicen métodos enzimáticos.

Se recomienda revisar los niveles séricos de creatinina, la altura y el peso periódicamente y adaptar la dosis convenientemente.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Los pacientes pediátricos (desde el nacimiento hasta ≤ 16 años de edad) con insuficiencia renal que reciben una dosis profiláctica de ganciclovir calculada con el algoritmo de dosificación 3 x ASC x CLSCr no requieren una modificación de dosis adicional, porque esta dosis ya está ajustada para el aclaramiento de creatinina.

Para pacientes de 12 años y mayores con insuficiencia renal, tratados con una dosis ajustada al peso corporal (mg/kg) tanto en tratamiento preventivo como en tratamiento de la enfermedad por CMV, la dosis (mg/kg) de ganciclovir se debe ajustar según el aclaramiento de creatinina, tal como se indica en la siguiente tabla (ver secciones 4.4 y 5.2).

Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal que recibieron una dosis ajustada al peso corporal (mg/kg):

CrCl	**Dosis de inducción**	**Dosis de mantenimiento**
>70 ml/min	5,0 mg/kg cada12h	5,0 mg/kg/día
50 a 69 ml/min	2,5 mg/kg cada 12h	2,5 mg/kg/día
25 a 49 ml/min	2,5 mg/kg/día	1,25 mg/kg/día
10 a 24 ml/min	1,25 mg/kg/día	0,625 mg/kg/día
<10 ml/min	1,25 mg/kg 3 veces por semana tras hemodiálisis	0,625 mg/kg 3 veces por semana tras hemodiálisis

El aclaramiento estimado de creatinina se puede calcular según la creatinina sérica mediante las siguientes fórmulas:

$$\text{Para los varones} = \frac{\text{(140 – edad [años]) x (peso corporal [kg])}}{\text{(72) x (0,011 x creatinina sérica [micromol/l])}}$$

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Para las mujeres: = 0,85 x valor de los varones

Puesto que se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, se deben monitorizar los niveles séricos de creatinina o el aclaramiento estimado de creatinina.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Cymevene en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2)

Leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia graves

Antes de comenzar el tratamiento, ver sección 4.4.

Si se reduce significativamente el recuento de células sanguíneas durante el tratamiento con ganciclovir, se debe considerar el tratamiento con factores de crecimiento hematopoyéticos y/o una interrupción del tratamiento con ganciclovir (ver secciones 4.4 y 4.8).

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios de eficacia o seguridad de ganciclovir en pacientes de edad avanzada. Dado que la función renal se deteriora con la edad, ganciclovir se debe administrar con especial precaución a los pacientes de edad avanzada teniendo en cuenta el estado de su función renal (ver sección 5.2).

Forma de administración

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento:

Puesto que ganciclovir se considera potencialmente teratogénico y carcinogénico en humanos, se debe tener precaución en su manipulación (ver sección 6.6).

Advertencia:
Ganciclovir se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante 1 hora, con una concentración que no debe sobrepasar 10 mg/ml. No se debe administrar en bolus o inyección intravenosa rápida porque puede aumentar la toxicidad de ganciclovir como resultado de unos niveles plasmáticos excesivos.

No administrar mediante inyección intramuscular o subcutánea ya que puede producir una intensa irritación tisular debido al elevado pH (~ 11) de la solución de ganciclovir (ver sección 4.8).

No se deben sobrepasar las dosis, la frecuencia y la velocidad de perfusión recomendadas.

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

La perfusión debe realizarse en venas con un flujo sanguíneo adecuado, preferiblemente a través de una cánula de plástico.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensiblidad al principio activo o valganciclovir o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad cruzada

Debido a la semejanza en la estructura química de ganciclovir y de aciclovir y penciclovir, es posible que se produzca una reacción de hipersensibilidad cruzada entre estos medicamentos. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se prescriba Cymevene en pacientes con hipersensibilidad conocida a aciclovir o penciclovir (o a sus pro-fármacos valaciclovir o famciclovir respectivamente).

Mutagenicidad, teratogenicidad, carcinogenicidad, fertilidad, y anticoncepción

Antes de iniciar el tratamiento con ganciclovir, se debe advertir a los pacientes del riesgo potencial para el feto. En estudios con animales, se ha observado que ganciclovir es mutagénico, teratogénico, carcinogénico y perjudicial para la fertilidad. Basado en estudios clínicos y no clínicos se considera probable que ganciclovir inhiba la espermatogénesis de forma transitoria o permanente (ver secciones 4.6, 4.8 y 5.3). Por lo tanto, ganciclovir se debe considerar potencialmente teratógeno y carcinógeno para el ser humano, con potencial para ocasionar malformaciones congénitas y cáncer. Por lo tanto, se debe advertir a las mujeres en edad fértil que empleen medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y hasta al menos 30 días después de finalizar el mismo. Se debe advertir a los hombres que utilicen anticonceptivos de barrera durante el tratamiento y hasta al menos 90 días después de finalizar el tratamiento con ganciclovir, a menos que exista la seguridad que la pareja femenina no corre el riesgo de quedarse embarazada (ver secciones 4.6, 4.8 y 5.3).

El uso de ganciclovir requiere precaución extrema, especialmente en la población pediátrica debido al potencial carcinogénico a largo plazo y a la toxicidad reproductiva. Se deben considerar cuidadosamente los beneficios del tratamiento en cada caso y estos deben ser claramente superiores a los riesgos (ver sección 4.2). Consultar guías de tratamiento.

Mielosupresión

Cymevene debe emplearse con precaución en pacientes con citopenia hematológica pre-existente o con antecedentes de citopenia hematológica relacionada con medicamentos y en pacientes que estén recibiendo radioterapia.
Se han observado casos graves de leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia y fallo de la médula ósea en pacientes tratados con ganciclovir. No debe iniciarse este tratamiento si el recuento absoluto de neutrófilos es menor de 500 células/µl, o el recuento de plaquetas es menor de 25 000 células/ µl o el nivel de hemoglobina es menor de 8 g/dl (ver secciones 4.2 y 4.8).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se recomienda monitorizar el hemograma completo, incluido el recuento de plaquetas durante el tratamiento. En pacientes con insuficiencia renal y en neonatos y lactantes (ver sección 4.8), se debe garantizar un aumento de la monitorización hematológica. Durante los primeros 14 días de administración se recomienda hacer un recuento de glóbulos blancos (preferiblemente como prueba diferencial) cada dos días; esta monitorización debe hacerse diariamente en pacientes con niveles basales de neutrófilos bajos (< 1 000 neutrófilos/µl), en aquellos pacientes que hayan desarrollado leucopenia durante tratamientos previos con otras sustancias mielotóxicas, y en aquellos con insuficiencia renal.

En pacientes con leucopenia, neutropenia, anemia y/o trombocitopenia grave, se recomienda considerar el tratamiento con factores de crecimiento hematopoyéticos y/o una suspensión del tratamiento con ganciclovir (ver secciones 4.2 y 4.8).

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal tienen más riesgo de toxicidad (especialmente toxicidad hematológica). Es necesaria una reducción de la dosis (ver secciones 4.2 y 5.2).

Uso con otros medicamentos

Se han notificado convulsiones en pacientes tratados con imipenem-cilastatina y ganciclovir. Ganciclovir no se debe administrar al mismo tiempo que imipenem-cilastatina, a menos que los beneficios potenciales sobrepasen los riesgos potenciales (ver sección 4.5).

Los pacientes tratados con ganciclovir y didanosina, medicamentos con efecto mielosupresor conocido, o medicamentos que afecten a la función renal, deben vigilarse estrechamente por si aparecen signos añadidos de toxicidad (ver sección 4.5).

Excipientes

Este medicamento contiene 43 mg de sodio por vial de 500 mg equivalente al 2% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

Probenecid

El probenecid, administrado junto con el ganciclovir por vía oral, disminuye estadísticamente el aclaramiento renal del ganciclovir, esto da lugar a un aumento clínicamente significativo de la exposición a este medicamento. Este efecto también se prevé durante la administración concomitante de ganciclovir intravenoso y probenecid. Por lo tanto, se debe monitorizar estrechamente la toxicidad de ganciclovir en pacientes tratados con probenecid y Cymevene.

Didanosina

Se ha observado que las concentraciones plasmáticas de didanosina aumentan de forma consistente cuando se administra con ganciclovir. En dosis intravenosas de 5 y 10 mg/kg/día, se observa un incremento del AUC de didanosina que varía entre 38% y 67%. No se ha observado ningún efecto clínicamente

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

significativo en las concentraciones de ganciclovir. Hay que monitorizar cuidadosamente la posible toxicidad de la didanosina para estos pacientes (ver sección 4.4).

Otros antirretrovirales

Las isoenzimas del citocromo P450 no están implicadas en la farmacocinética de ganciclovir. Como consecuencia, no se prevén interacciones farmacocinéticas con los inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos.

Interacciones farmacodinámicas

Imipenem–cilastatina

Se han notificado convulsiones en pacientes tratados concomitantemente con ganciclovir e imipenem-cilastatina. Estos medicamentos no deben administrarse a la vez, a menos que los posibles beneficios superen los riesgos potenciales (ver sección 4.4).

Zidovudina

Tanto la zidovudina como el ganciclovir son capaces de causar neutropenia y anemia. Puede darse una interacción farmacodinámica cuando se administran estos medicamentos de forma concomitante. Algunos pacientes no toleran el tratamiento conjunto a dosis completas (ver sección 4.4).

Otras interacciones farmacológicas potenciales

La toxicidad puede verse aumentada cuando ganciclovir se administra junto con otros medicamentos con efecto mielosupresor conocido o que se asocien a insuficiencia renal. Esto incluye agentes antiinfecciosos (como dapsona, pentamidina, flucitosina, anfotericina B, trimetoprim/sulfametoxazol), inmunosupresores (ej. ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetilo), agentes antineoplásicos (ej. vincristina, vinblastina, doxorrubicina e hidroxiurea) así como nucleósidos (incluidas la zidovudina, estavudina y didanosina) y análogos de nucleótidos (incluidos tenofovir, adefovir). Por lo tanto, se debe considerar el uso concomitante de todos estos medicamentos con ganciclovir sólo si los posibles beneficios superan a los riesgos potenciales (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Los estudios de interacción se han realizado solo en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad del uso de ganciclovir en mujeres embarazadas. Sin embargo, ganciclovir atraviesa fácilmente la placenta humana. En estudios animales el ganciclovir ha sido asociado con toxicidad reproductiva y teratogenicidad (ver secciones 4.4 y 5.3). Por lo tanto, ganciclovir no se debe administrar en mujeres embarazadas a menos que la necesidad clínica de tratamiento de la mujer supere el riesgo potencial de teratogénesis para el feto.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Lactancia

Se desconoce si el ganciclovir se excreta en la leche materna pero no se puede descartar la posibilidad de que ganciclovir se excrete en la leche materna y provoque reacciones adversas graves en el bebé lactante. Los datos en animales indican que ganciclovir es excretado en la leche de ratas lactantes. Por lo tanto, la lactancia se debe interrumpir durante el tratamiento con ganciclovir (ver sección 4.3).

Fertilidad

Un pequeño estudio clínico en pacientes con trasplante renal que recibieron Valcyte para la profilaxis del CMV durante hasta 200 días demostró un impacto de valganciclovir/ganciclovir en la espermatogénesis, con una disminución de la densidad y la motilidad de los espermatozoides que fueron medidas después de finalizar el tratamiento. Este efecto parece ser reversible en aproximadamente seis meses después de la interrupción de Valcyte, ya que la densidad media de los espermatozoides y la motilidad se recuperaron a niveles comparables a los observados en los controles no tratados. En estudios con animales, ganciclovir alteró 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.
Basado en estudios clínicos y no clínicos se considera probable que ganciclovir pueda producir una inhibición temporal o permanente de la espermatogénesis en humanos (ver secciones 4.4 y 5.3).

Anticoncepción en hombres y mujeres

Como resultado de la potencial toxicidad reproductiva y teratogenicidad, se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta al menos 30 días después de finalizar el mismo. Se debe aconsejar a los pacientes varones que utilicen medidas anticonceptivas de barrera durante el tratamiento y hasta al menos 90 días después de finalizar el tratamiento con ganciclovir, a menos que exista la seguridad de que la pareja femenina no corra riesgo de quedarse embarazada (ver secciones 4.4 y 5.3).).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ganciclovir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El valganciclovir es un profármaco de ganciclovir, y puede esperarse que las reacciones adversas asociadas a valganciclovir, ocurran con ganciclovir. El ganciclovir oral ya no está disponible pero las reacciones adversas notificadas con su uso también pueden esperarse en pacientes en tratamiento con ganciclovir intravenoso. Por lo tanto, en la tabla de reacciones adversas se incluyen las reacciones adversas al medicamento notificadas con ganciclovir intravenoso u oral o con valganciclovir.

Las reacciones adversas más graves y frecuentes en pacientes tratados con ganciclovir/valganciclovir son las reacciones hematológicas que incluyen neutropenia, anemia y trombocitopenia (ver sección 4.4). Otras reacciones adversas al medicamento se presentan en la siguiente tabla.
Las frecuencias presentadas en la tabla de reacciones adversas derivan de una población de pacientes infectada por VIH (n = 1 704) que han recibido una terapia de mantenimiento con ganciclovir o valganciclovir. Se ha hecho una excepción para las reacciones de agranulocitosis, granulocitopenia y

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

reacciones anafilácticas, en las que la frecuencia proviene de la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas se nombran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

El perfil general de seguridad de ganciclovir/valganciclovir es coherente en poblaciones con VIH y transplantados salvo para el desprendimiento de retina, notificado unicamente en pacientes con VIH con retinitis por CMV. Sin embargo, existen algunas diferencias en la frecuencia de determinadas reacciones. Ganciclovir intravenoso se asocia con un menor riesgo de diarrea comparado con valganciclovir oral. En pacientes con VIH, se ha notificado más frecuentemente pirexia, infecciones por candida, depresión, neutropenia grave (ANC < 500/ µl) y reacciones de la piel. En receptores de transplante de órganos se han notificado más frecuentemente disfunciones renales y hepáticas.

Tabla de reacciones adversas

RAM (MedDRA) Sistema de clasificación por órganos	**Categoría según frecuencia**
Infecciones e infestaciones:	
Infecciones por Candida incluida la candidiasis oral	Muy frecuentes
Infecciones del tracto respiratorio superior	
Sepsis	Frecuentes
Gripe	
Infección del tracto urinario	
Celulitis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	
Neutropenia	Muy frecuentes
Anemia	
Trombocitopenia	Frecuentes
Leucopenia	
Pancitopenia	
Fallo de la médula ósea	Poco frecuentes
Anemia aplásica	Raras
Agranulocitosis*	
Granulocitopenia*	
Trastornos del sistema inmunológico:	
Hipersensibilidad	Frecuentes
Reacciones anafilácticas*	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	
Disminución del apetito	Muy Frecuentes
Pérdida de peso	Frecuentes
Trastornos psiquiátricos:	
Depresión	Frecuentes
Confusión	
Ansiedad	
Agitación	Poco frecuentes

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

RAM (MedDRA) Sistema de clasificación por órganos	**Categoría según frecuencia**
Trastorno psicótico	
Pensamientos perturbados	
Alucinaciones	
Trastornos del sistema nervioso:	
Dolor de cabeza	Muy frecuentes
Insomnio	Frecuentes
Neuropatía periférica	
Mareos	
Parestesia	
Hipoestesia	
Convulsión	
Disgeusia (trastorno del gusto)	
Temblor	Poco frecuentes
Trastornos oculares:	
Problemas visuales	Frecuentes
Desprendimiento de retina	
Moscas flotantes	
Dolor ocular	
Conjuntivitis	
Edema macular	
Trastornos del oído y del laberinto:	
Dolor de oídos	Frecuentes
Sordera	Poco frecuentes
***Trastornos cardiacos**:*	
Arritmias	Poco frecuentes
***Trastornos vasculares**:*	
Hipotensión	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	
Tos	Muy frecuentes
Disnea	
Trastornos gastrointestinales:	
Diarrea	Muy frecuentes
Náuseas	
Vómitos	
Dolor abdominal	
Dispepsia	Frecuentes
Flatulencia	
Dolor abdominal superior	
Estreñimiento	
Ulceración de la boca	
Disfagia	
Distensión abdominal	
Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares:	
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Frecuentes
Función hepática anormal	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

RAM (MedDRA) Sistema de clasificación por órganos	**Categoría según frecuencia**
Aumento de aspartato aminotransferasa	
Aumento de alanino aminotransferasa	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	
Dermatitis	Muy frecuentes
Sudoración nocturna	Frecuentes
Prurito	
Erupción	
Alopecia	
Sequedad de la piel	Poco frecuentes
Urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	
Dolor de espalda	Frecuentes
Mialgia	
Artralgia	
Espasmos musculares	
Trastornos renales y urinarios:	
Disfunción renal	Frecuentes
Disminución del aclaramiento de creatinina renal	
Incremento de creatinina en sangre	
Insuficiencia renal	Poco frecuentes
Hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama:	
Infertilidad masculina	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	
Pirexia	Muy frecuentes
Fatiga	
Reacción en el lugar de la inyección	Frecuentes
Dolor	
Escalofríos	
Malestar	
Astenia	
Dolor torácico	Poco frecuentes

** Las frecuencias de estas reacciones adversas se derivan de la experiencia post comercialización, las demás categorías de frecuencia se basan en frecuencias registradas en ensayos clínicos.*

Descripción de determinadas reacciones adversas

Neutropenia

El riesgo de neutropenia no se puede predecir en base al número de neutrófilos antes del tratamiento. La neutropenia normalmente ocurre durante la primera o la segunda semana del tratamiento de inducción y después de una dosis acumulada de ≤ 200 mg/kg. El recuento celular habitualmente se normaliza dentro de los 2 a 5 días después de la interrupción de ganciclovir o de una reducción de la dosis (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Neutropenia grave

La neutropenia grave fue notificada más frecuentemente en pacientes infectados por VIH (14%) que habían recibido terapia de mantenimiento con valganciclovir, ganciclovir oral o intravenoso (n=1 704), que en pacientes receptores de un transplante de órgano tratados con valganciclovir o ganciclovir oral. En los pacientes que recibieron valganciclovir o ganciclovir oral hasta el día 100 post-transplante, la incidencia de neutropenia grave fue de 5% y 3% respectivamente, mientras que en pacientes que recibieron valganciclovir hasta el día 200 post-transplante la incidencia de neutropenia grave fue del 10%.

Trombocitopenia

Pacientes con un recuento de plaquetas inicial bajo (< 100 000/µl) tienen un mayor riesgo de desarrollar trombocitopenia. Pacientes con inmunosupresión iatrogénica debida al tratamiento con inmunosupresores tienen mayor riesgo de trombocitopenia que los pacientes con SIDA (ver sección 4.4). La trombocitopenia grave puede estar asociada con hemorragias potencialmente amenazantes para la vida.

Convulsiones

Se han notificado convulsiones en pacientes tratados con imipenem-cilastatina y ganciclovir (ver secciones 4.4 y 4.5).

Desprendimiento de retina

Esta reacción adversa sólo se ha notificado en estudios de pacientes con VIH tratados con Cymevene para retinitis por CMV.

Reacción en el lugar de administración

La reacción en el lugar de administración ocurre con frecuencia en pacientes que reciben ganciclovir. Cymevene se debe administrar tal como se recomienda en la sección 4.2 para reducir el riesgo de la irritación tisular local.

Población pediátrica

No se han realizado estudios de seguridad formales con ganciclovir en niños≤ 12 años, pero en base a la experiencia con valganciclovir, un pro-fármaco de ganciclovir, el perfil de seguridad general del principio activo es similar en pacientes pediátricos y pacientes adultos. La neutropenia ocurre más a menudo en pacientes pediátricos, pero no hay correlación entre la neutropenia y las reacciones adversas infecciosas en la población pediátrica. Un mayor riesgo de citopenias en neonatos y lactantes justifica el control cuidadoso del recuento sanguíneo en estos grupos de edad (ver sección 4.4).

Los datos disponibles en recién nacidos o lactantes con VIH/SIDA o con infección sintomática congénita por CMV, tratados con valganciclovir o ganciclovir, son limitados, sin embargo el perfil de seguridad parece ser coherente con el perfil de seguridad de valganciclovir/ganciclovir conocido.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es..

4.9. Sobredosis

Sintomas

En los ensayos clínicos y durante la experiencia post comercialización se han recibido notificaciones de sobredosis de ganciclovir por vía intravenosa, algunas con resultado de muerte. En la mayoría de las notificaciones no se asoció a ningún tipo de reacción adversa, o experimentaron uno o más de las siguientes reacciones adversas:

- Toxicidad hematológica: mielosupresión incluyendo pancitopenia, insuficiencia de médula ósea, leucopenia, neutropenia, granulocitopenia
- Toxicidad hepática: hepatitis, alteración de la función hepática
- Toxicidad renal: empeoramiento de la hematuria en un paciente con insuficiencia renal pre-existente, lesión renal aguda, elevación de la creatinina
- Toxicidad gastrointestinal: dolor abdominal, diarrea, vómitos
- Neurotoxicidad: temblor generalizado, convulsiones

Tratamiento

Ganciclovir se elimina por hemodiálisis, por lo tanto la hemodiálisis puede resultar beneficiosa para reducir la exposición al medicamento de los pacientes que han recibido una sobredosis de ganciclovir (ver sección 5.2).

Información adicional en poblaciones especiales

Insuficiencia renal: Se espera que una sobredosis de ganciclovir podría conducir a un aumento de la toxicidad renal en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No hay información específica disponible.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico, antivirales de acción directa, nucleósidos y nucleótidos, excluyendo inhibidores de la transcriptasa inversa, código ATC: J05AB06

Mecanismo de acción

Ganciclovir es un análogo sintético de la 2'-desoxiguanosina que inhibe la replicación de los virus herpéticos *in vitro* e *in vivo*. Los virus humanos sensibles incluyen 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En las células infectadas por CMV, la proteinquinasa vírica UL97 fosforila primero al ganciclovir a monofosfato de ganciclovir. Posteriormente es fosforilado por varias quinasas celulares que producen trifosfato de ganciclovir; el cual se metaboliza lentamente dentro de la célula. Se ha demostrado que esto ocurre en células infectadas por HSV y por CMV humano, con semividas de 18 y 6 a 24 horas respectivamente, después de eliminar el ganciclovir extracelular. Como la fosforilación depende, fundamentalmente, de la quinasa vírica, la fosforilación de ganciclovir ocurre preferentemente dentro de las células infectadas por el virus.
La actividad virostática del ganciclovir se debe a la inhibición de la síntesis del ADN vírico a través de: (1) inhibición competitiva de la incorporación del trifosfato de desoxiguanosina al ADN a través de la ADN-polimerasa, y (2) incorporación del trifosfato de ganciclovir al ADN vírico originando la terminación del ADN o limitando mucho la elongación del ADN vírico.

Actividad Antiviral

La actividad *in vitro* antivírica, medida como CI_{50} del ganciclovir frente al CMV oscila en el intervalo de 0,08 μM (0,02 μg/ml) a 14 μM (3,57 μg/ml).

Eficacia clínica y seguridad

Resistencia vírica

Se debe considerar la posibilidad de resistencia vírica en los pacientes que muestran reiteradamente una respuesta clínica pobre o que experimentan una excreción viral persistente durante el tratamiento.

La resistencia viral a ganciclovir puede surgir por selección de unas mutaciones en el gen viral de la quinasa (UL97) que es el responsable de la monofosforilación de ganciclovir y/o del gen viral de la polimerasa (UL54). Los virus que tienen la mutación en el gen UL97 son resistentes sólo a ganciclovir, mientras que los que tienen la mutación en el gen UL54 son resistentes a ganciclovir pero pueden tener también resistencia cruzada a otros fármacos antivirales también dirigidos a la polimerasa viral.

Población pediátrica

En un estudio prospectivo, 36 pacientes pediátricos gravemente inmunodeprimidos (6 meses a 16 años de edad) con infección por VIH y por CMV, recibieron ganciclovir intravenoso a una dosis de 5 mg/kg diaria durante 2 días, seguidos por ganciclovir oral durante una mediana de 32 semanas. Ganciclovir fue eficaz con un perfil de toxicidad similar al observado en adultos. Ganciclovir se asoció con una disminución de la detección de CMV a través de cultivo o de la reacción en cadena de la polimerasa. La neutropenia fue la única reacción adversa grave observada durante el estudio y aunque ninguno de los niños necesitó que se interrumpiera el tratamiento, 4 requirieron tratamiento con factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) para mantener el recuento absoluto de neutrófilos > 400 células/mm^3.

En un estudio retrospectivo, 122 pacientes pediátricos receptores de trasplante hepático (entre 16 días a 18 años de edad, mediana de edad 2,5 años) recibieron como mínimo 14 días de ganciclovir intravenoso, 5 mg/kg dos veces al día, seguidos por una monitorización preventiva de CMV a través de PCR. Cuarenta y tres pacientes se consideraron de alto riesgo por CMV y 79 de riesgo rutinario. A través de PCR se detectó infección asintomática por CMV en el 34,4 % de los individuos y fue más probable en los receptores con alto riesgo que en aquellos con riesgo rutinario (58,1% vs. 21,8%, p = 0,0001). Doce individuos (9,8%)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

desarrollaron enfermedad por CMV (8 de alto riesgo vs. 4 de riesgo rutinario, p = 0,03). Tres individuos desarrollaron rechazo agudo durante los 6 meses después de la detección de CMV, pero en 13 individuos el rechazo fue anterior al CMV. No hubo muertes secundarias a CMV. A un total de 38,5% de los individuos se les administraron medicamentos antivirales además de la profilaxis postoperatoria inicial.

En un análisis retrospectivo, la seguridad y la eficacia de ganciclovir se comparó con valganciclovir en 92 pacientes pediátricos trasplantados de riñón y/o hígado (de 7 meses a 18 años de edad, mediana de edad 9 años). Todos los niños recibieron ganciclovir intravenoso 5 mg/kg dos veces al día durante 2 semanas después del trasplante. Los niños tratados antes de 2004 recibieron ganciclovir oral de 30 mg/kg/dosis hasta 1 g/dosis tres veces al día (n = 41), mientras que los niños tratados después de 2004 recibieron valganciclovir hasta 900 mg una vez al día (n = 51). La incidencia general de CMV fue del 16% (15/92 pacientes). El tiempo de inicio de la infección por CMV fue comparable en los dos grupos.

En un estudio controlado y aleatorizado, 100 recién nacidos (≤ 1 mes de edad) con enfermedad por CMV congénita sintomática con el SNC afectado, recibieron ganciclovir intravenoso 6 mg/kg cada 12 horas durante 6 semanas o no recibieron tratamiento. De los 100 pacientes reclutados, 42 cumplieron todos los criterios del estudio y tuvieron ambas evaluaciones de audiometrías, la inicial y el seguimiento 6 meses después. De éstos, 25 recibieron ganciclovir y 17 no recibieron tratamiento. De los que recibieron ganciclovir, veintiuno de 25 mejoraron la audición o mantuvieron la audición normal a los 6 meses respecto al nivel inicial comparado con 10/17 en pacientes control (84% y 59% respectivamente p = 0,06). De los que recibieron ganciclovir, ninguno tuvo un empeoramiento de la audición a los 6 meses respecto al nivel inicial, comparado con 7 pacientes control (p < 0,01). Un año después del nivel inicial, 5/24 de los tratados con ganciclovir y 13/19 de los pacientes control tuvieron un empeoramiento de la audición (p < 0,01). Durante el curso del estudio, 29/46 de los pacientes tratados con ganciclovir tuvieron neutropenia, comparado con 9/43 de los pacientes control (p < 0,1). Durante el estudio hubo 9 muertes, 3 en el grupo de ganciclovir y 6 en el grupo control. Ninguna muerte se relacionó con la medicación del estudio.

En un estudio fase III aleatorizado y controlado, 100 recién nacidos (3 a 33 días de edad, con una mediana de edad de 12 días) con CMV congénita sintomática grave con el SNC afectado, recibieron, o ganciclovir intravenoso 6 mg/kg dos veces al día durante 6 semanas (n = 48), o ningún tratamiento antiviral (n = 52). Los bebés que recibieron ganciclovir mejoraron los resultados en el neurodesarrollo a los 6 y a los 12 meses, comparado con aquellos que no recibieron tratamiento antiviral. Aunque los que recibieron ganciclovir tuvieron algunos retrasos y resultados neurológicos más normales, la mayoría seguía estando por detrás de lo que se considera un desarrollo normal a las 6 semanas, a los 6 meses, o a los 12 meses de edad. En este estudio no se evaluó la seguridad.

En un estudio retrospectivo se investigó el efecto del tratamiento antiviral sobre la pérdida auditiva tardía en lactantes con infección por CMV congénita (4 a 34 meses de edad, edad media de 10,3 ± 7,8 meses, mediana de edad de 8 meses). El estudio incluía 21 lactantes con una audición normal en el nacimiento que desarrollaron una pérdida auditiva tardía. El tratamiento antiviral consistía en:

- Ganciclovir intravenoso 5 mg/kg al día durante 6 semanas seguido por valganciclovir oral 17 mg/kg dos veces al día durante 6 semanas y después diariamente hasta 1 año de edad, o
- Valganciclovir oral 17 mg/kg dos veces al día durante 12 semanas y después diariamente 9 meses.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Ninguno de los niños necesitó un implante coclear y el déficit auditivo mejoró en el 83 % de los oídos afectados por una pérdida auditiva inicial. La neutropenia fue el único efecto adverso notificado pero no fue necesario interrumpir el tratamiento en ningún paciente.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

En pacientes adultos con transplante hepático la exposición sistémica ($AUC_{0-\infty}$) notificada tras la perfusión intravenosa durante 1 hora de ganciclovir 5 mg/kg fue de media 50,6 µg·h/ml (CV% 40). En esta población de pacientes la concentración de plasma máxima (C_{max}) fue de media 12,2 µg/ml (CV% 24).

Distribución

El volumen de distribución del ganciclovir intravenoso, se correlaciona con el peso corporal.
Los valores del volumen de distribución en el equilibrio oscilan de 0,54 a 0,87 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas fue de un 1% a un 2% en concentraciones de ganciclovir de 0,5 y 51 µg/ml. El ganciclovir penetra en el líquido cefalorraquídeo, donde se observaron concentraciones que alcanzaban el 24% a 67% de la concentración plasmática.

Biotransformación

Ganciclovir no se metaboliza de manera significativa.

Eliminación

La principal vía de eliminación del ganciclovir consiste en la excreción renal a través de filtración glomerular y secreción tubular activa de ganciclovir inalterado. En pacientes con función renal normal, más del 90% de la dosis de ganciclovir intravenoso administrado se recupera inalterado en orina en 24 horas. La media del aclaramiento sistémico osciló entre 2,64 ± 0,38 ml/min/kg (N = 15) a 4,52 ± 2,79 ml/min/kg (N = 6) y el aclaramiento renal varió de 2,57 ± 0,69 ml/min/kg (N = 15) a 3,48 ± 0,68 ml/min/kg (N = 20) y corresponden al 90 a 101% del ganciclovir administrado. La semivida en sujetos sin insuficiencia renal osciló entre 2,73 ± 1,29 (N = 6) y 3,98 ± 1,78 horas (N = 8).

Linealidad/No linealidad

Cuando se administra por vía intravenosa, ganciclovir muestra una farmacocinética lineal en el rango de 1,6 a 5,0 mg/kg.

Pacientes con insuficiencia renal

El aclaramiento corporal total de ganciclovir está correlacionado linealmente con el aclaramiento de creatinina. En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada, y grave, los aclaramientos sistémicos medios que se observaron fueron 2,1 ml/min/kg, 1 ml/min/kg y 0,3 ml/min/kg. Los pacientes con insuficiencia renal tienen una mayor semivida de eliminación. En pacientes con insuficiencia renal grave, la semivida de eliminación se incrementó en 10 veces (ver sección 4.2 para ajustes de dosis necesarios en pacientes con insuficiencia renal).

Pacientes con insuficiencia renal sometidos a hemodiálisis

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La hemodiálisis reduce las concentraciones plasmáticas de ganciclovir alrededor del 50% tras la administración intravenosa durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas.

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

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Cymevene en pacientes con insuficiencia hepática. La insuficiencia hepática no debería afectar a la farmacocinética de ganciclovir ya que este es excretado por vía renal y, por lo tanto, no se establecen recomendaciones posológicas específicas (ver sección 4.2).

Población pediátrica

La farmacocinética del ganciclovir intravenoso (administrado en una dosis de 200 mg/m^2) fue estudiada en dos estudios en pacientes con trasplante hepático (n = 18) y renal (n = 25) con edades entre 3 meses y 16 años y evaluado utilizando un modelo farmacocinético poblacional.
El aclaramiento de creatinina (CLCr) se identificó como covariable estadísticamente significativa para el aclaramiento de ganciclovir y la altura del paciente como covariable estadísticamente significativa para el aclaramiento de ganciclovir, el volumen en el estado estacionario de equilibrio y el volumen de distribución periférico. Cuando se incluyeron en el modelo el CLCr y la altura, las diferencias aparentes en la PK de ganciclovir en estas poblaciones se vieron reflejadas en los diversos grupos de edad y no fueron covariables significativas la edad, el sexo, ni los tipos de trasplante de órgano. Los parámetros farmacocinéticos estimados por grupo de edad se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1 Parámetros farmacocinéticos después de la administración de ganciclovir intravenoso administrado en función del ASC (200 mg/m^2) en pacientes con trasplante de órgano sólido renal y hepático expresado en medianas (mínima-máxima).

	< 6 años	de 6 a < 12 años	≥ 12 años a < 16 años
	n = 17	n = 9	n = 17
CL (l/h)	4,23 (2,11-7,92)	4,03 (1,88-7,8)	7,53 (2,89-16,8)
Vcent (l)	1,83 (0,45-5,05)	6,48 (3,34-9,95)	12,1 (3,6-18,4)
Vperif (l)	5,81 (2,9-11,5)	16,4 (11,3-20,1)	27 (10,6-39,3)
Vss (l)	8,06 (3,35-16,6)	22,1 (14,6-30,1)	37,9 (16,5-57,2)
$AUC_{0\text{-}24h}$ (µg·h/ml)	24,3 (14,1-38,9)	40,4 (17,7-48,6)	37,6 (19,2-80,2)
C_{max} (µg/ml)	12,1 (9,17-15)	13,3 (4,73-15)	12,4 (4,57-30,8)

Además, la farmacocinética de ganciclovir intravenoso administrado en el régimen de dosis aprobado en adultos (perfusión intravenoso de 5 mg/kg administrada durante 1 hora) fue estudiada en un pequeño grupo de lactantes y niños de edades comprendidas entre 9 meses y 12 años (n = 10, media 3,1 años) con función renal normal. La exposición medida por los valores medios del $AUC_{0-\infty}$ en el día 1 (n = 10) y $AUC_{0\text{-}12}$ en el día 14 (n = 7) fueron 19,4 ± 7,1 y 24,1 ± 14,6 µg.h/ml con los valores correspondientes a la Cmax de 7,59 ± 3,21 µg/ml (día 1) y 8,31 ± 4,9 µg/ml (día 14) respectivamente.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Una tendencia hacia una menor exposición en pacientes pediátricos jóvenes fue observada en el ajuste de dosis por peso corporal utilizado en este estudio. En pacientes pediátricos hasta 5 años de edad los valores medios del $AUC_{0-\infty}$ en el día 1 (n = 7) y AUC_{0-12} en el día 14 (n=4) fueron de 17,7 ± 5,5 y 17,1 ± 7,5 µg.h/ml. El régimen de dosis de ganciclovir intravenoso basado en el ASC y la función renal (3 x ASC x CLSCr), se deriva del algoritmo de dosificación en pediatría de valganciclovir que da lugar a exposiciones similares a ganciclovir en la población pediátrica desde el nacimiento hasta los 16 años de edad (ver Tabla 2).

Tabla 2. AUC_{0-24h} (µg·h/ml) simulado* de ganciclovir en pacientes pediátricos tratados con una dosis de ganciclovir (mg) de 3 x ASC x CLSCr durante 1 hora de perfusión.

	< 4 meses	≥ 4 meses hasta ≤ 2 años	> 2 a < 6 años	≥ 6 a < 12 años	≥ 12 a ≤ 16 años	Todos los pacientes
Nº de pacientes simulados	781	384	86	96	126	1.473
Mediana	55,6	56,9	54,4	51,3	51,4	55,4
Media	57,1	58,0	55,1	52,6	51,8	56,4
Mín	24,9	24,3	16,5	23,9	22,6	16,5
Máx	124,1	133,0	105,7	115,2	94,1	133,0
Pacientes AUC < 40 µg·h/ml	89 (11%)	38 (10%)	13 (15%)	23 (24%)	28 (22%)	191 (13%)
Pacientes AUC 40–60 µg·h/ml	398 (51%)	195 (51%)	44 (51%)	41 (43%)	63 (50%)	741 (50%)
Pacientes AUC > 60 µg·h/ml	294 (38%)	151 (39%)	29 (34%)	32 (33%)	35 (28%)	541 (37%)

AUC = área bajo la curva de concentración plasmática- tiempo; ASC = área de superficie corporal; CLCr= aclaramiento de creatinina; máx =máxima; mín =mínima.

** Las simulaciones se llevaron a cabo utilizando un modelo PK con una población pediátrica validada y datos demográficos de los pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con valganciclovir o ganciclovir en los ensayos clínicos (registro de datos de n=1 473)*

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios en adultos mayores de 65 años de edad (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Ganciclovir fue mutagénico en células de linfoma de ratón y clastogénico en células de mamíferos. Estos resultados son coherentes con el resultado positivo del estudio de carcinogenicidad en ratón realizado con ganciclovir. Ganciclovir es un potencial carcinógeno.

Ganciclovir causa disfunción de la fertilidad y teratogenicidad en los animales. En base a los estudios en animales donde se indujo la inhibición de la espermatogénesis a exposiciones sistémicas de ganciclovir por debajo de los niveles terapéuticos, se considera probable que ganciclovir produzca una inhibición de la espermatogénesis.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos, excepto con aquellos mencionados en la sección 6.6. No emplear agua bacteriostática para inyecciones que contenga parabenos (para-hydroxybenzoatos), ya que éstos son incompatibles con Cymevene y pueden producir precipitación.

6.3. Periodo de validez

5 años

Después de la reconstitución:
La estabilidad química y física durante el manejo ha sido demostrada para el producto reconstituido durante 12 horas a 25 ºC tras su disolución con agua para inyectables. No refrigerar ni congelar.
Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del usuario.

Tras la dilución:
La estabilidad química y física durante el uso ha sido demostrada durante 24 horas a entre 2 ºC y 8 ºC (no congelar).
Desde un punto de vista microbiológico, la solución para perfusión de Cymevene se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente el tiempo y las condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del usuario y no debe ser superior a 24 horas de 2 ºC a 8 ºC, a menos que la reconstitución y la dilución se hagan en un sitio controlado y en condiciones asépticas validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio monodosis de 10 ml con tapón de goma fluororesina laminada/ siliconada y cierre de aluminio precintado.

Disponible en envases de 1 vial o de 5 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se debe tener precaución en la manipulación de Cymevene

Puesto que Cymevene se considera un agente potencialmente teratogénico y carcinogénico en humanos, se debe tener precaución en su manipulación. Evitar la inhalación o contacto directo con el polvo que contienen los viales o el contacto directo con la solución reconstituida con la piel o membranas mucosas. Las soluciones de Cymevene son alcalinas (pH ~ 11). Si esto ocurre, lave cuidadosamente y a fondo la zona con agua y jabón y enjuague completamente los ojos con abundante agua.

Forma de preparación del concentrado reconstituido

Se debe usar una técnica aséptica durante toda la reconstitución de Cymevene liofiolizado

1. Se debe retirar el cierre de aluminio precintado para exponer la parte central del tapón de goma. Extraer 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 usar agua bacteriostática para inyección que contenga parabenos (para-hydroxybenzoatos), ya que éstos son incompatibles con Cymevene.**

2. Girar ligeramente el vial para asegurar la humectación completa del producto.

3. Se debe girar/rotar ligeramente el vial durante algunos minutos hasta obtener una solución reconstituida clara.

4. La solución reconstituida se debe comprobar cuidadosamente para asegurar la disolución del producto y que esté prácticamente libre de partículas visibles antes de proceder a la dilución con un disolvente compatible. El color de la solución reconstituida de Cymevene va de incoloro a amarillo claro.

Para las condiciones de conservación del concentrado reconstituido, ver sección 6.3.

Preparación de la solución diluida final para perfusión

En función del peso corporal del paciente extraer del vial el volumen necesario con una jeringa y a continuación diluirlo en un líquido de perfusión adecuado. Añadir un volumen de 100 ml del disolvente a la solución reconstituida. No son recomendables concentraciones de perfusión superiores a 10 mg/ml. Soluciones de cloruro sódico, dextrosa al 5%, Ringer para inyección y Ringer con lactato para inyección, han demostrado ser compatibles químicamente o físicamente con Cymevene.

Cymevene no se debe mezclar con otros productos intravenosos.

La solución diluida se debe administrar por perfusión intravenosa durante 1 hora tal como se indica en la sección 4.2. No administrar por inyección intramuscular o subcutánea, ya que puede producir una intensa irritación tisular debido al elevado pH (~11) de la solución de ganciclovir.

Para las condiciones de conservación de la solución diluida para perfusión, ver sección 6.3

Eliminación

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Es para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº de Registro: 58.266

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 11 de abril de 1989
Fecha de la última renovación: 30 de Enero de 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/)

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios