

GANCICLOVIR PERMATEC

GANCICLOVIR SODICO

Polvo liofilizado para inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla contiene: **Ganciclovir** (como Ganciclovir sódico equivalente en "base") 500 mg. Mantol 500 mg.
La reconstitución con 10 ml de agua estéril para su uso inyectable, produce una solución con un pH 11 y una concentración de **Ganciclovir** de aproximadamente 50 mg/ml.

ACCION TERAPEUTICA:

Antiviral.

ACCION FARMACOLOGICA:

Ganciclovir es un derivado sintético de la guanina que posee propiedades activas contra el citomegalovirus (*CMV*).

Ganciclovir es un polvo cristallino de color blanco a blanquizco con una fórmula molecular de $C_{10}H_{13}N_5O_4$ y un peso molecular de 255.23. El nombre químico de **Ganciclovir** es: 9-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etoximetil]guanina. **Ganciclovir** es un compuesto hidrofílico polar con una solubilidad de 2.6 mg/ml en agua a una temperatura de 25 °C y un coeficiente de partición *n*-octanol / agua de 0.022. Los pKa para **Ganciclovir** son 2.2 y 9.4. **Ganciclovir**, al ser formulado como sal monosódica en la forma de dosificación IV, es un polvo liofilizado para blanco a blanquizco con una fórmula molecular de $C_{10}H_{12}N_5NaO_4$ y un peso molecular de 277.22. El nombre químico de **Ganciclovir** es: 9-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etoximetil]guanina, sal monosódica. El polvo liofilizado posee una solubilidad acuosa superior a 50 mg/ml a una temperatura de 25 °C. En un pH fisiológico, **Ganciclovir** sódico existe como una forma ionizada con una solubilidad de alrededor de 6 mg/ml a una temperatura de 37 °C.

Todas las dosis mencionadas en el presente prospecto son especificadas en términos de **Ganciclovir**.

Virologia:

Mecanismo de Acción:

Ganciclovir es un análogo del nucleósido ácido de la 2' -deoxiguanosina que inhibe la replicación de los herpesvirus. Entre los virus sensibles se destacan el citomegalovirus (*CMV*), y el virus del herpes simplex (*HSV*) en estudios clínicos en humanos.

Para alcanzar la actividad anti-*CMV*, **Ganciclovir** es fosforilado en primer término a la forma del monofosfato por un homólogo de la kinasa proteica codificado por el gen UL97 del *CMV*.

Posteriormente, **Ganciclovir** es fosforilado a las formas del di- y tri- fosfato por las kinasas celulares. Se ha demostrado que los niveles del trifosfato de **Ganciclovir** pueden ser tanto así como 100 veces mayores en las células que se encuentran infectadas por el *CMV* que en aquellas células que no se encuentran infectadas, lo cual indica una fosforilación preferencial de **Ganciclovir** en las células infectadas por el virus.

Una vez ya formado, el trifosfato de **Ganciclovir** permanece durante días en la célula infectada por el *CMV*. Se cree que el trifosfato de **Ganciclovir** logra inhibir la síntesis viral del ADN mediante (1) la inhibición competitiva de las polimerasas virales del ADN, y (2) la incorporación directa en el ADN viral, lo cual resulta en una terminación eventual de la elongación viral del ADN.

Actividad Antiviral:

La concentración media de **Ganciclovir** que, efectivamente, inhibe la replicación del *CMV* (IC₅₀) *in vitro* (ya fuere en las cepas de laboratorio o en componentes aislados clínicos) ha variado entre los 0.02 a 3.48 ug/ml. **Ganciclovir** inhibe la proliferación de la célula mamaria (CIC₅₀) *in vitro*, en concentraciones más elevadas; los valores de estas concentraciones presentan un rango que varía entre 30 y 725 ug/ml. Las células formadoras de colonias derivadas de la médula ósea son más sensibles (CIC₅₀ con un rango que varía entre 0.028 y 0.7 ug/ml). La relación de la sensibilidad *in vitro* del *CMV* a **Ganciclovir** y la respuesta clínica alcanzada no han sido establecidas.

Efecto Clínico Antiviral:

Resistencia Viral: La definición operativa actual respecto de la resistencia del *CMV* a **Ganciclovir**, en los ensayos *in vitro*, es de IC₅₀ > 3.0 ug/ml (12.0 µM). La resistencia del *CMV* a los efectos producidos por **Ganciclovir** ha sido observada en individuos con SIDA y retinitis del *CMV* quienes nunca habían recibido una terapia de **Ganciclovir**. La resistencia viral ha sido también observada en pacientes recibiendo tratamiento prolongado por retinitis provocada por el *CMV*. Debería considerarse la posibilidad de resistencia viral en aquellos pacientes que evidencien escasa respuesta o experiencia clínica con una persistente excreción viral durante la terapia. El mecanismo principal de resistencia a **Ganciclovir** en el *CMV* es la capacidad disminuida para conformar la mitad activa del trifosfato de la droga. Se ha descrito la existencia de virus resistentes conteniendo mutaciones en el gen UL97 que controla la fosforilación de **Ganciclovir**. Asimismo, se han reportado mutaciones en la polimerasa viral del ADN que confieren una resistencia viral a la acción de **Ganciclovir**.

FARMACOLOGIA CLINICA:

Farmacocinética:

Al administrar una infusión intravenosa de 1 hora, en la cual se administró una dosis de 5 mg/kg de **Ganciclovir**, el AUC total varió entre los 22.1 ± 3.2 (n = 16) y 26.8 ± 6.1 ug-hr/ml (n = 16) y la C_{max} entre 8.27 ± 1.02 (n = 16) y 9.0 ± 1.4 ug-hr/ml (n = 16).

Distribución: El volumen de distribución a estado constante de **Ganciclovir** luego de la administración intravenosa fue de 0.74 ± 0.15 L/kg (n = 98). El enlace a las proteínas plasmáticas fue de 1% a 2% por encima de las concentraciones de **Ganciclovir** de 0.5 y 51 µg/ml.

Metabolismo: Luego de una administración de una dosis oral única de 1000 mg de **Ganciclovir** rotulado ¹⁴C, 86 ± 3% de la dosis administrada fue recuperado en la materia fecal, y el 5 ± 1% de la dosis administrada fue recuperado en la orina (n = 4). Ningún metabolito representó más del 1% al 2% de la radioactividad recuperada en la orina o materia fecal.

Eliminación: Al administrar intravenosamente **Ganciclovir** exhibe una farmacocinética lineal en todo el rango comprendido entre los 1.6 a 5.0 mg/kg. La excreción renal de la droga inalterada por medio de la filtración glomerular y por la secreción tubular activa constituye la principal ruta de eliminación de **Ganciclovir**. En aquellos pacientes con función renal normal, 91.3 ± 5.0% (n = 4) de **Ganciclovir** administrado intravenosamente se recuperó sin haber sido metabolizado en la orina. El clearance sistémico de **Ganciclovir** administrado por vía intravenosa fue de 3.52 ± 0.80 ml/min/kg (n = 98), mientras que el clearance renal fue de 3.20 ± 0.80 ml/min/kg (n = 47), lo cual representa el 91 ± 11% del clearance sistémico (n = 47).

Poblaciones Especiales:

Pacientes con Dificultades Renales: La hemodíalisis reduce las concentraciones plasmáticas de **Ganciclovir** en alrededor del 50%. Raza y Sexo: En estudios realizados no se encontraron diferencias significativas.

Pacientes Pediátricos: Farmacocinética de **Ganciclovir** en 27 neonatos (edad: 2 a 49 días), Administrada una dosis intravenosa de 4 mg/kg (n = 14) o de 6 mg/kg (n = 13), los parámetros farmacocinéticos fueron, respectivamente, los siguientes: C_{max} de 5.5 ± 1.6 y 7.0 ± 1.6 µg/ml, clearance sistémico de 3.14 ± 1.75 y 3.56 ± 1.27 ml/min/kg, y una vida media t_{1/2} de 2.4 horas (medio aritmético) para ambas dosis. Entre los 9 meses y 12 años, las características farmacocinéticas de **Ganciclovir** fueron las mismas tras haberse administrado dosis intravenosas únicas y múltiples (cada 12 horas) (5 mg/kg). El volumen de distribución a estado constante fue de 0.64 ± 0.22 L/kg, el C_{max} de 7.9 ± 3.9 y 7.0 ± 1.6 µg/ml, clearance sistémico de 4.7 ± 2.2 ml/min/kg, y una t_{1/2} de 2.4 ± 0.7 horas. Los valores farmacocinéticos de **Ganciclovir** intravenoso administrado en neonatos y niños de mayor edad son similares a aquellos observados en pacientes adultos.

Pacientes de Edad Avanzada: No se llevaron a cabo estudios en pacientes mayores de 65 años.

INDICACIONES Y USO:

Ganciclovir es indicado para el tratamiento contra la retinitis provocada por el *CMV* en pacientes inmunocomprometidos, incluyendo pacientes de SIDA. Además, **Ganciclovir** es indicado para la prevención de la enfermedad del *CMV* en aquellos pacientes que actúan como receptores de órganos en trasplantes y que se encuentran en serio riesgo de contraer una enfermedad del *CMV*. La seguridad y eficacia de **Ganciclovir** no han sido establecidas para el tratamiento contra la enfermedad ocasionada por el *CMV* de origen congénito o neonatal, ni para el tratamiento de una enfermedad del *CMV* ya determinada aparte de la retinitis, ni para el uso en aquellos individuos no inmunocomprometidos.

POSOLOGIA Y ADMINISTRACION:

Atención: No administrar **Ganciclovir** solución a través de una rápida inyección intravenosa o a través de la inyección de un bolo medicinal. La toxicidad de **Ganciclovir** puede ser incrementada como resultado de los excesivos niveles plasmáticos.

LA INYECCION INTRAMUSCULAR O SUBCUTANEA DE GANCICLOVIR SOLUCION RECONSTITUIDA PUEDE RESULTAR EN UNA SEVERA IRRITACION TISULAR DEBIDO AL ELEVADO pH (11).

POSOLOGIA:

La dosis recomendada para **Ganciclovir** no debería exceder el índice de infusión recomendado.

Para el Tratamiento de la Retinitis provocada por el CMV en pacientes con Función Renal Normal:

1.- Tratamiento por Inducción:

Ganciclovir de 5 mg/kg inicial recomendada para aquellos pacientes con función renal normal es de 5 mg/kg (administrada por vía intravenosa durante una (1) hora), cada 12 horas, durante el término de 14 ± 21 días.

2.- Tratamiento de Mantenimiento:

Ganciclovir: Luego del tratamiento por inducción, la dosis de mantenimiento recomendada de **Ganciclovir** es de 5 mg/kg, administrada mediante infusión intravenosa con una frecuencia constante de una vez al día, durante el transcurso de 1 hora, 7 días a la semana, o una dosis de 6 mg/kg, una vez al día, 5 días por semana.

Para la Prevención de la Retinitis del CMV en pacientes transplantados con Función Renal Normal:

Ganciclovir: La dosis inicial recomendada para aquellos pacientes con función renal normal es de 5 mg/kg (administrada por vía intravenosa durante una (1) hora), cada 12 horas, durante el término de 7 a 14 días, seguida de una dosis de 5 mg/kg diarios, 7 días por semana, o una dosis de 6 mg/kg, una vez al día, 5 días por semana. La duración del tratamiento con **Ganciclovir**, en el caso de los pacientes transplantados, depende de la duración o grado de inmunosupresión.

Alteración Renal:

Ganciclovir: La dosis recomendada para aquellos pacientes con alteración en la función renal, sírvase consultar la siguiente tabla:

Clearance de Creatinina (*) (ml/min)	GANCICLOVIR Dosis de Inducción (mg/kg)	Intervalo de Dosis (horas)	GANCICLOVIR Dosis de Mantenimiento (mg/kg)	Intervalo de Dosis (horas)
≥ 70	5.0	12	5.0	24
50-69	2.5	12	2.5	24
25-49	2.5	24	1.25	24
10-24	1.25	24	0.625	24
< 10	1.25	3 veces por semana luego de la hemodíalisis	0.625	3 veces por semana luego de la hemodíalisis

(*) El clearance de creatinina puede estar relacionado con la creatinina sérica por las fórmulas indicadas más adelante.

La dosificación para los pacientes que son sometidos a hemodíalisis no debería exceder los 1.25 mg/kg, 3 veces a la semana, luego de cada sesión de hemodíalisis, **Ganciclovir** debería ser administrado muy poco tiempo después de haberse completado la sesión de hemodíalisis, ya que se demostró que la hemodíalisis reduce los niveles plasmáticos en aproximadamente un 50%.

Clearance de Creatinina (en hombres): $\frac{(140) \cdot \text{edad (años)} \cdot (\text{peso corporal}) (kg)}{(72) \cdot (\text{creatinina sérica}) (mg/dl)}$

Clearance de Creatinina (en mujeres): 0.85 x valor en hombres

Monitoreo de Pacientes:

Debido a la frecuencia de la granulocitopenia y trombocitopenia en aquellos pacientes que recibieron **Ganciclovir** (ver REACCIONES ADVERSAS) en el frasco, no se recomienda un control y periódico recuento de los trombocitos sanguíneos, en especial en aquellos pacientes que hubieren recibido **Ganciclovir** u otros análogos del nucleósido y que hubieren experimentado citopenia, o aquellos pacientes en los cuales el recuento de neutrófilos resultó ser inferior a 1000 células/µl, al comienzo del tratamiento. Los pacientes con alteración en la función renal deberían hacer controlar sus valores de creatinina sérica y del clearance de creatinina para permitir los ajustes de dosis.

Reducción de la Dosis:

En pacientes con alteración en la función renal, se requiere reducir la dosis para la administración de **Ganciclovir**. Las reducciones de las dosis también deberían tenerse en cuenta para los casos de neutropenia, anemia y/o trombocitopenia (ver REACCIONES ADVERSAS). **Ganciclovir** no debería ser administrado a aquellos pacientes con neutropenia (con un ANC inferior a 500/µl) o trombocitopenia severa (trombocitos inferiores a 25,000/µl).

Método de Preparación de GANCICLOVIR:

Cada frasco de vidrio de 10 ml, contiene 548 mg de **Ganciclovir** sódico equivalente a 500 mg de **Ganciclovir** y 46 mg de sodio. El contenido del frasco debería ser preparado para su administración de la siguiente manera:

(1) Solución Reconstituida:

A.- Reconstituya **Ganciclovir** liofilizado, inyectando 10 ml de agua esterilizada de uso inyector en el polvo contenido en el frasco. Establezca la siguiente etiqueta: AGUA BACTERIOSTATICA DE USO INYECTABLE QUE CONTENGA PARABENOS. ES INCOMPATIBLE CON GANCICLOVIR Y PUEDE CAUSAR PRECIPITACION.

B.- Agite el frasco para disolver la droga.

C.- Inspeccione visualmente la solución reconstituida para comprobar la presencia de partículas extrañas y decoloración antes de proceder a suministrar la infusión con la solución. De observar alguna partícula extraña o decoloración, deseché ese frasco y no lo use.

D.- Dentro del frasco, la solución reconstituida permanece estable a temperatura ambiente durante 12 horas. No hay que refrigerar el producto.

(2) Solución de la Infusión:

Según el peso del paciente, debería retirarse el volumen adecuado de la solución reconstituida (50 mg/ml de **Ganciclovir**) del frasco para ser, luego, agregado a un líquido de infusión aceptable (por lo general, 100 ml) (ver más adelante), para ser administrado durante el curso de 1 hora de duración, no son recomendables aquellas concentraciones de infusión mayores a 10 mg/ml.

Los siguientes líquidos de infusión han sido considerados como química y físicamente compatibles con **GANCICLOVIR:**

Agua destilada para inyección.

Solución Fisiológica para inyección (0.9% cloruro de sodio / 5% dextrosa).

Una vez reconstituido con agua estéril de uso inyectable, **Ganciclovir** diluido con una inyección de solución de 0.9% y almacenado a una temperatura de refrigeración de 5° C en bolsas de PVC, permanece física y químicamente estéril por 14 días.

No obstante, debido a que **Ganciclovir** es reconstituido con agua estéril no bacteriostática, se recomienda que la solución destinada a la infusión sea utilizada dentro de las 12 horas de haber sido diluida, conservada a temperatura ambiente.

No se recomienda congelar.

Manipulación y Desecho del Producto:

Debe tenerse mucho cuidado respecto del manejo y preparación de las soluciones de **Ganciclovir**.

Las soluciones de **Ganciclovir** son alcalinas (pH 11).

Evite el contacto directo con la piel o las membranas de la mucosa del polvo contenido en **Ganciclovir**.

Si se produce dicho contacto, lave la zona afectada con abundante cantidad de agua y jabón y enjuague los ojos por completo.

Debido a que **Ganciclovir** comparte algunas de las propiedades de los agentes antitumorales (es decir, carcinogenicidad y mutagenicidad), la manipulación y preparado del producto deben llevarse a cabo siguiendo las instrucciones aplicables para todas aquellas drogas antineoplásicas. Se han publicado diversas pautas al respecto.

No se ha llegado a ninguna conclusión general sobre si todos los procedimientos recomendados por tales pautas son necesarios o adecuados.

CONTRAINDICACIONES:

Ganciclovir está contraindicado en aquellos pacientes con conocida hipersensibilidad a **Ganciclovir** o ácidoviral.

ADVERTENCIAS:

Debido a que la principal vía de eliminación de **Ganciclovir** es la renal, se requieren reducciones en las dosis de acuerdo con los valores del clearance de la creatinina, cuando debe administrarse **Ganciclovir**.

Hematológicas: No debería administrarse **Ganciclovir** si el valor correspondiente al recuento absoluto de neutrófilos fuere inferior a 500 células/µl, o si el recuento de trombocitos fuere inferior a las 25,000 células/µl. Se han observado casos de granulocitopenia (neutropenia), anemia y trombocitopenia en pacientes tratados con **Ganciclovir**. La frecuencia y severidad de estas reacciones adversas varían ampliamente en las diferentes poblaciones de trombocitos (ver REACCIONES ADVERSAS).

Ganciclovir debería ser utilizado con suma atención en aquellos pacientes con citopenias preexistentes o con algún antecedente de reacciones citopénicas a otras drogas, compuestos químicos o a la irradiación.

En líneas generales, la granulocitopenia se produce durante la primera o segunda semana de tratamiento pero, aún así, puede tener lugar en cualquier momento del periodo de tratamiento.

Los recuentos celulares usualmente comienzan a recuperarse dentro de los 3 a 7 días de discontinuada la administración de la droga. Quedó demostrado que los factores estimuladores de las colonias incrementan el recuento de neutrófilos y leucocitos en aquellos pacientes que han recibido **Ganciclovir** destinado al tratamiento de la retinitis provocada por el *CMV*.

Alteración de la Fertilidad: Datos en animales han indicado que la administración de **Ganciclovir** provoca la inhibición de espermatogénesis y la consiguiente infertilidad. Estos efectos fueron reversibles al administrar dosis bajas e irreversibles si se administran dosis más altas. Ver **Carcinogénesis, Mutagénesis y Alteración de la Fertilidad en PRECAUCIONES**.

Si bien no se han observado efectos en humanos, en lo referente a esta reacción adversa, resulta probable que **Ganciclovir**, en las dosis recomendadas, provoque una inhibición temporal o permanente de espermatogénesis.

Los datos en animales también indican que puede producirse una supresión de fertilidad en las mujeres.

Teratogénesis: Debido al potencial teratogénico y mutagénico de **Ganciclovir**, aquellas mujeres prodivas a quedar embarazadas deberían ser informadas acerca del uso de un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

De la misma manera, durante por lo menos 90 días, luego del tratamiento con **Ganciclovir**, los hombres deberían emplear un método anticonceptivo (ver Embarazo).

PRECAUCIONES:

Generales:

En estudios clínicos realizados con **Ganciclovir** la dosis única máxima administrada fue de 6 mg/kg por infusión intravenosa durante el transcurso de 1 hora. Dosis mayores han resultado en una toxicidad incrementada. Es muy probable que las infusiones más rápidas también resulten en una toxicidad incrementada (ver **SOBRE-DOSIFICACION**). Por lo tanto, la administración de **Ganciclovir** debería ser acompañada por una adecuada hidratación.

Desde un principio, las soluciones reconstituidas de **Ganciclovir** poseen un pH elevado (11). No obstante la dilución colomporante en los líquidos intravenosos, puede producirse una flebitis o sentirse dolor en el sitio donde se aplique la infusión intravenosa. Las infusiones con **Ganciclovir** deben administrarse con sumo cuidado solo en aquellas áreas que poseen un adecuado flujo sanguíneo para permitir la rápida dilución y distribución del producto (ver **POSOLOGIA Y ADMINISTRACION**).

Debido a que **Ganciclovir** es excretado por los riñones, el clearance normal depende de la función renal adecuada. SI EXISTEN PROBLEMAS DE FUNCION RENAL, SE REQUIEREN AJUSTES DE POSOLOGIA EN EL CASO DE ADMINISTRACION DE **Ganciclovir**.

Información para Pacientes:

Todos los pacientes deberían recibir información sobre cuáles son las principales toxicidades derivadas de la administración de **Ganciclovir**. Las principales toxicidades son granulocitopenia (neutropenia), anemia y trombocitopenia. Pueden requerirse modificaciones en la dosis, incluyendo la discontinuación directa. La importancia de un permanente monitoreo de los recuentos sanguíneos mientras el paciente se encuentra bajo terapia debería ser destacada. Para conocimiento de los pacientes, debería informarse que **Ganciclovir** ha sido asociado con elevaciones registradas en la creatinina sérica.

Los pacientes deberían saber que **Ganciclovir** ha ocasionado una disminución en la producción de espermia en los animales, pudiendo además, provocar infertilidad en humanos. Aquellas mujeres que son prodivas a quedar embarazadas deberían ser informadas acerca del uso de un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

De la misma manera, durante por lo menos 90 días, luego del tratamiento con **Ganciclovir** los hombres deberían emplear un método anticonceptivo. Además, los pacientes deberían tener pleno conocimiento de que **Ganciclovir** provoca tumores en animales. Si bien no existe información proveniente de estudios en humanos, **Ganciclovir** debería ser considerado como potencialmente carcinógeno.

Información para todos los pacientes con HIV positivo:

Estos pacientes pueden estar recibiendo zidovudina.

En tal sentido, estos pacientes deberían saber que el tratamiento con **Ganciclovir** y Zidovudina administrados simultáneamente puede no ser tolerado por algunos

pacientes, pudiendo así resultar en una severa granulocitopenia (neutropenia). Los pacientes con SIDA pueden estar recibiendo didanosina. Estos pacientes deberían saber que el tratamiento concomitante con **Ganciclovir** y didanosina administrados simultáneamente pueden causar un incremento significativo de las concentraciones séricas de didanosina.

Información para todos los pacientes con HIV positivo con retinitis provocada por el CMV: Debe informarse que **Ganciclovir** no constituye una cura contra la retinitis ocasionada por el CMV. Así, los pacientes inmunocomprometidos pueden continuar experimentando una progresión de la retinitis durante o con posterioridad al tratamiento. Los pacientes deberían someterse a exámenes oftalmológicos de seguimiento, como mínimo, cada 4 a 6 semanas mientras están bajo tratamiento con **Ganciclovir**. Los pacientes con retinitis inducida por el CMV que están recibiendo una administración concomitante de agentes nefrotóxicos, tales como ciclosporina y anfotericina "B". Si bien no se ha determinado el mecanismo específico de esta toxicidad, la cual, en muchos casos es reversible, el elevado índice de dificultades de funcionamiento renal en aquellos pacientes que reciben **Ganciclovir**, comparados con aquellos que están bajo tratamiento con placebo, en los mismos estudios de investigación, puede indicar que **Ganciclovir** desempeña un papel significativo

Pruebas de laboratorio:

Debido a la frecuencia con que se produce la neutropenia, anemia y trombocitopenia en aquellos pacientes que reciben **Ganciclovir** (ver REACCIONES ADVERSAS), se recomienda la realización periódica de un recuento completo de trombocitos, en especial en aquellos pacientes quienes, debido a una administración previa de **Ganciclovir** u otros análogos del nucleósido, han evidenciado leucopenia o un recuento de neutrófilos con un valor inferior a 1000 células/µl al comienzo mismo del tratamiento. Se han observado incrementados niveles de creatinina sérica en algunas investigaciones que evaluaron **Ganciclovir**. Los pacientes deberían someterse a un cuidadoso monitoreo de los valores de la creatinina sérica o del clearance de creatinina para permitir los ajustes de dosis en pacientes con problemas renales. (Ver POSOLOGIA Y ADMINISTRACIÓN).

Interacciones medicamentosas:

Didanosina: al administrarse una dosis oral de 1000 mg de **Ganciclovir**, cada 8 horas, y didanosina (200 mg cada 12 horas), elAUC₀₋₂₄ a estado constante de didanosina aumento 11 ± 114% (rango: 10 a 493%), cuando didanosina fue administrada ya sea 2 horas antes o bien concurrentemente con la administración de **Ganciclovir** (n=12 pacientes, 23 observaciones). Una disminución del AUC de **Ganciclovir** ha estado constante de 21 ± 17% (rango: -44% a 5%) fue observada cuando didanosina fue administrada dos horas antes de la administración de **Ganciclovir**, no obstante el AUC de **Ganciclovir** no se ve afectado por la presencia de didanosina cuando las dos drogas son administradas simultáneamente (n=12). No se detectaron cambios significativos en el clearance renal para cualquiera de estas dos drogas. Cuando la dosis estándar de inducción de **Ganciclovir** por vía intravenosa (5mg/kg, durante 1 hora, cada 12 horas) fue coadministrada con didanosina a una dosis de 200 mg orales, cada 12 horas, el AUC₀₋₂₄ de didanosina a estado constante, aumento 70 ± 40% (rango: 3 a 121%, n=11) mientras que la C_{max} aumento 49 ± 48% (rango: 28 a 125%). En un estudio por separado, cuando la dosis estándar de mantenimiento inducción de **Ganciclovir** por la vía intravenosa (5 mg/kg durante una hora, cada 24 horas) fue administrada con didanosina a una dosis de 200 mg orales, elAUC₀₋₁₂ de didanosina a estado constante, aumento 50 ± 26% (rango: 22 a 110%, n=11) mientras que la C_{max} aumento 36 ± 36% (rango: -27 a 94%) durante el primer intervalo de dosificación de didanosina. Las concentraciones plasmáticas de didanosina (AUC₀₋₂₄) no fueron modificadas durante el transcurso de los intervalos de dosificación cuando **Ganciclovir** no fue coadministrado. La farmacocinética de **Ganciclovir** no se vio afectada por los efectos de didanosina. En ninguno de estos estudios se detectaron cambios significativos en el clearance renal para cualquiera de estas dos drogas.

ZIDOVUDINA:

Al administrarse una dosis oral de 1000 mg de **Ganciclovir**, cada 8 horas, el AUC₀₋₈ a estado constante de **Ganciclovir** disminuyó 17 ± 25% (rango: -52 a 23%), en presencia de zidovudina (dosis de 100 mg, cada 4 horas) durante 12 días. El AUC₀₋₈ de zidovudina a estado constante aumento 19 ± 27% (rango: -11 a 74%) ante la presencia de **Ganciclovir**. Debido a que tanto **Ganciclovir** como zidovudina poseen el potencial para provocar neutropenia y anemia, algunos pacientes pueden no tolerar la terapia concomitante con esta dos drogas una vez administradas la dosis máxima.

PROBENECID:

Al administrarse una dosis oral de 1000 mg de **Ganciclovir**, cada 8 horas (n=10), el AUC₀₋₈ a estado constante de **Ganciclovir** aumento 53 ± 91% (rango: -14 a 299%), en presencia de Probenecid (dosis de 500 mg, cada 6 horas (n=12)). El clearance renal de **Ganciclovir** decreció 22 ± 20% (rango: -54 a 4%), lo cual es consistente con una interacción que involucra la competencia en la secreción tubular renal. Como consecuencia la toxicidad de **Ganciclovir** puede aumentar

IMPENEM-CILASTINA:

Se han reportado convulsiones repentinas generalizadas en aquellos pacientes que recibieron **Ganciclovir** e IMPENEM-CILASTINA. Estas drogas no deberían ser administradas concomitantemente salvo que los beneficios potenciales fueran más importantes que los riesgos existentes.

OTRAS MEDICACIONES:

Es posible que aquellas drogas que inhiben la replicación de las poblaciones celulares que se dividen con rapidez, tales como las de la región de la médula ósea, las espermatozoides y las capas germinales de la piel y la mucosa gastrointestinal, puedan tener una toxicidad activa cuando son administradas concomitantemente con **Ganciclovir**. Por lo tanto, en tratamientos con radiación o aquellas drogas tales como DAPSONA, Pentamida, Flucitossina, Vincristina, Vinblastina, Adriamicina, Anfotericina "B", las combinaciones Trimetoprim/Sulfametoxazol u otros análogos del nucleósido, deberían ser consideradas para un uso concomitante con **Ganciclovir**, si los beneficios potenciales tienen mayor importancia que los riesgos implicados. No se llevaron a cabo estudios formales de interacción con drogas en relación con **Ganciclovir**, así como aquellas drogas de uso habitual en pacientes trasplantados. Se observaron incrementos en la creatinina sérica en aquellos pacientes tratados con **Ganciclovir** junto con ya sea Cidoposina o Anfotericina "B", drogas con un conocido potencial de nefrotoxicidad (ver REACCIONES ADVERSAS). En un análisis retrospectivo realizado sobre un total de 93 trasplantados con aloinjertos hepáticos que recibieron **Ganciclovir** (mediante infusión de una dosis de 5 mg/kg durante 1 hora, cada 12 horas) y ciclosporina por vía oral (en dosis terapéuticas) no se evidenciaron efectos sobre la totalidad de las concentraciones de Ciclosporina en la sangre.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS:

Ganciclovir resulto ser carcinogénico en el ratón cuando se administraron dosis de 20-1000 mg/kg/día por vía oral (equivalente alrededor de 0,1x y 1,4x veces- respecto de la exposición media de la droga en humanos, luego de la dosis intravenosa recomendada de 5 mg/kg (en base a las comparaciones del área ubicada bajo la curva de concentraciones plasmáticas AUC₀₋₂₄). Una vez administrada la dosis de 1000 mg/kg/día, se observó un significativo incremento en la incidencia de los tumores de la glándula preputial en los machos, el estomago (mucosa no glandular), en machos y hembras, tejidos reproductivos (ovario, útero, glándula mamaria, glándula clitoridea y vagina) e hígado en las hembras. Administrada una dosis de 20 mg/kg/día, se observó una incidencia levemente incrementada de tumores en las glándulas harderianas y preputiales (en los machos) estomago, (en machos y hembras) e hígado (en las hembras). No se detectó ningún efecto carcinogénico en aquellos ratones que recibieron **Ganciclovir** en una dosis de 1mg/kg/día (calculada en 0,01x la dosis humana en base a la comparación del AUC). Salvo el sarcoma histiocítico observado en el hígado, los tumores inducidos por **Ganciclovir** por lo general resultaron ser de origen epitelial o vascular. Si bien no se procedió a comparar muestras de glándulas preputiales, clitorideas, estómago y glándulas harderianas de ratones con aquellas correspondientes a humanos, **Ganciclovir** debería ser considerado potencialmente carcinogénico en humanos.

ALTERACION DE LA FERTILIDAD:

Ganciclovir provoco una disminución en la conducta de apareamiento, disminuyó la fertilidad y ocasionó una incrementada incidencia de embriofetalidad en ratones hembras luego de administradas dosis intravenosas de 90 mg/kg/día (una dosis que resulto ser equivalente a aproximadamente 1,7 veces la exposición media de la droga en humanos, luego de la dosis de 5 mg/kg en base alas comparaciones con elAUC). **Ganciclovir** ocasionó una fertilidad disminuida en ratones machos e hipospereogénesis en ratones y perros. Luego de una administración diaria oral o intravenosa de dosis comprendidas entre 0,2 y 10 mg/kg. La exposición sistématica de la droga (valor delAUC), en la dosis más baja, que demostró la existencia de toxicidad en cada especie varío entre las 0,03 y 0,1x el valor correspondiente elAUC de la dosis intravenosa recomendada en humanos.

EMBARAZO:

Ganciclovir ha demostrado ser embriotóxico en conejos y ratones, luego de la administración IV y teratogénico en conejos. Los efectos observados en los ratones incluyeron: -retardo en el crecimiento fetal, -embriofetalidad, -teratogenicidad, -toxicidad materna. Los cambios teratogénicos incluyeron: paladar hendido, anofthalmia/microftalmia, órganos aplásicos (riñón y páncreas) hidrocefalia y braquiunia. En ratones los efectos que se observaron fueron toxicidad maternal, fetal y embriofetalidad. **Ganciclovir** puede ser teratogénico o embriotóxico en niveles de dosis recomendada para uso humano. No existen estudios adecuados o bien controlados sobre la mujer embarazada. **Ganciclovir** debería ser administrado durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales justificaran el riesgo potencial al que esta expuesto el feto. No obstante los hombres y mujeres en edad fértil que han de medicarse con **Ganciclovir** deberían consultar al médico sobre el empleo de métodos anticonceptivos seguros.

USO EN LACTANCIA:

Se desconoce si **Ganciclovir** es excretado en la leche materna. No obstante, muchas drogas son excretadas en la leche humana y, debido a los efectos carcinogénicos y teratogénicos ocurridos en animales tratados con **Ganciclovir**, se considera como probable la posibilidad de existencia de reacciones adversas de **Ganciclovir** en lactantes (ver EMBARAZO). Las madres deberían considerar la posibilidad de discontinuar la lactancia si están bajo tratamiento con **Ganciclovir**. El intervalo mínimo antes de la lactancia puede reiniciarse con seguridad luego de administrada la última dosis de **Ganciclovir**.

USO PEDIATRICO:

La seguridad y eficacia de **Ganciclovir** en niños no han sido establecidas. EL USO DE GANCICLOVIR EN NIÑOS EXIGE UNA EXTREMADA ATENCION DEBIDO A LA PROBABILIDAD DE QUE SE PRODUZCA UNA CARCINOGENICIDAD Y TOXICIDAD REPRODUCTIVA A LARGO PLAZO. LA ADMINISTRACION A NIÑOS DEBERIA LLEVARSE A CABO SOLO LUEGO DE UN CUIDADOSO EVALUACION Y SOLO SI LOS RIESGOS POTENCIALES DEL TRATAMIENTO FUEREN MAS IMPORTANTES QUE LOS RIESGOS EXISTENTES. El espectro de los efectos adversos comprende granulocitopenia y trombocitopenia como efectos adversos reportados con mayor frecuencia.

USO DEL PRODUCTO EN PACIENTES CON ALTERACION RENAL:

Ganciclovir debería ser reevaluado con gran cuidado en aquellos pacientes con dificultades en materia de función renal debido a que los valores correspondientes a la vida media y a las concentraciones plasmáticas y séricas de **Ganciclovir** se verán aumentados en virtud del reducido clearance renal (ver POSOLOGIA Y ADMINISTRACION Y EFECTOS ADVERSOS, Toxicidad renal). Se ha demostrado que la hemodialisis reduce los niveles plasmáticos de **Ganciclovir** en aproximadamente 50%.

USO DEL PRODUCTO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA:

Los perfiles farmacocinéticos de **Ganciclovir** en pacientes de edad avanzada no han sido establecidos. Debido a que los pacientes de edad avanzada a menudo presentan un índice reducido de filtración glomerular, debería prestarse mucha atención al hecho de evaluar la función renal antes y durante la administración de **Ganciclovir** (ver POSOLOGIA Y ADMINISTRACION).

REACCIONES ADVERSAS:

A continuación se brinda un resumen de las reacciones adversas observadas 1-Anormalidades de Laboratorio

Tratamiento	GANCICLOVIR administración Intravenosa (5mg/kg/día)	
Número de sujetos	175	
Neutropenia < 500ANC/µl 500 - < 749 749 - < 1000	25% 14% 26%	
Anemia Hemoglobina < 6.5g/dl 6.5 - < 8.0 8.0 - < 9.5	5% 16% 26%	
Creatinina Sérica Máxima ≥ 2.5 mg/dl ≥ 1.5 - < 2.5	2% 14%	

2-Reacciones adversas seleccionadas reportadas en ≥ 5%

Sistema Corporal	Reacción adversa	IV (n=179)
El cuerpo en su totalidad	Fiebre Infección Escalofríos Sepsis	48% 13% 10% 15%
Aparato digestivo	Diarrea Anorexia Vómitos	44% 14% 13%
Sistemas héptico y linfático	Leucopenia Anemia Trombocitopenia	41% 25% 6%
Sistema nervioso	Neuropatía	9%
Otros	Sudor Prurito	12% 5%
Reacciones relacionadas con el catéter (*)	Reacciones totales por el uso del catéter -Infección por catéter -Sepsis por catéter	22% 9% 8%

Desprendimiento de Retina:

El desprendimiento de retina ha sido observado en sujetos con retinitis de CMV, tanto antes como luego del comienzo de la terapia con **Ganciclovir**. Su relación con la terapia de **Ganciclovir** es desconocida. Aquellos pacientes con retinitis producida por el CMV deberían someterse a periódicas evaluaciones oftalmológicas para poder monitorear el estado de su retinitis y para detectar cualquier otra patología retinal.

Pacientes trasplantados:

A continuación se sintetizan los datos de laboratorio y las reacciones adversas reportadas **Datos de Laboratorio:** La siguiente tabla ilustra la frecuencia de granulocitopenia (neutropenia) y trombocitopenia observadas.

Aloinjerto	Cardiaco (n=76)	Médula ósea (n=57)
Neutropenia		
ANC mínimo < 500/µl ANC mínimo 500-1000/µl	4% 3%	12% 29%
ANC total ≤ 1000/µl	7%	41%
Trombocitopenia		
Rec. de plaquetas < 25000/µl 25000 µl-50000 µl	3% 5%	32% 25%
Rec. TOTAL de plaquetas ≤ 50000/µl	8%	57%

Frecuencia de los valores de la creatinina sérica elevada

Aloinjerto cardiaco

Niveles máximos de creatinina sérica	GANCICLOVIR (n=76)
Creatinina Sérica ≥ 2,5 mg/dl	18%
Creatinina Sérica ≥ 1,5 - < 2,5 mg/dl	58%

Aloinjerto de la Médula Osea

Niveles máximos de creatinina sérica	GANCICLOVIR (n=72)
Creatinina Sérica ≥ 2,5 mg/dl	20%
Creatinina Sérica ≥ 1,5 - < 2,5 mg/dl	50%

Generales:

A continuación se detallan otras "posibles" o "probables" reacciones adversas relacionadas con **Ganciclovir**. Estas reacciones fueron observadas en estudios clínicos ya sea en sujetos con SIDA o en receptores de trasplantes. Estas reacciones adversas se produjeron en, por lo menos, 3 individuos. **El cuerpo en su totalidad:** agrandamiento de abdomen, astenia, dolor de pecho, edema, cefalea e inflamación en el sitio donde se aplicó la inyección, malestar y dolor. **Aparato digestivo:** valores anormales en las pruebas de función hepática (2%), estomatitis, constipación, dispepsia y eructación. **Sistema héptico y linfático:** pancitopenia. **Aparato respiratorio:** aumento de tos, disnea. **Aparato nervioso:** sueños anormales, ansiedad, confusión, depresión, mareos, sequedad bucal, insomnio, ataques repentinos, somnolencia, pensamiento anormal, temblor. **Piel y afines:** alopecia, sequedad de piel. **Sentidos especiales:** visión anormal, perversión del gusto, tinitus, trastorno vítreo. **Trastornos metabólicos y alimenticios:** creatinina incrementada, SGOT incrementado, SGPT incrementado, pérdida de peso (2%). **Aparato cardiovascular:** hipertensión, flebitis, vasodilatación. **Aparato urogenital:** disminución en el clearance de la creatinina, insuficiencia renal, función renal anormal, frecuencia urinaria. **Músculo-esqueléticos:** artalgia, calambres en las piernas, mialgia, miastenia. Las siguientes reacciones adversas reportadas en el grupo de pacientes que recibieron **Ganciclovir** pueden ser potencialmente fatales: perforación gastrointestinal, insuficiencia en varios órganos, pancreatitis y sepsis.

SOBREDOSIS:

Debido a que **Ganciclovir** es dializable, la diálisis puede ser útil para reducir las concentraciones séricas. Debería mantenerse una adecuada hidratación. Debería así mismo considerarse la utilización de factores hematopoyéticos de crecimiento. Ante la eventualidad de una sobredosisación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología: • Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/4962-2247. • Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

PRESENTACION:

Envase conteniendo 1 y 5 frascos ampolla. Presentación hospitalaria: Envase conteniendo 10 y 50 frascos ampolla.

Condiciones de conservación y almacenamiento:

Conservar en su envase original, en lugar fresco entre 15 y 30°C protegido de la luz. Dentro del frasco, la solución reconstituida permanece estable a temperatura ambiente durante 12 horas. No refrigerar el producto.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MEDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

SALVO INDICACION EXPRESA DEL MEDICO NO DEBERIA UTILIZARSE NINGUN MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

PUEDE CONSTITUIR UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MEDICO SIN CONSULTARLO.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N° 49.513. Dirección Técnica: Débora De Luca - Farmacéutica. Elaborado en: Chivilcoy 304 - CABA. Fecha de última actualización: Noviembre de 2006.

PERMATEC

Laboratorio Medicinal S.A. Combate de los Pozos 336, Capital, Buenos Aires, Tel.: 4382-1454. Líneas rotativas.