

ANEXO III

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

Nota:

Este Resumen de las Características del Producto, etiquetado y prospecto es el resultado del procedimiento de arbitraje a la que esta Decisión de la Comisión se refiere.

La información del producto puede ser actualizado posteriormente por las autoridades competentes de los Estados Miembros, en colaboración con el Estado Miembro de Referencia, en su caso, de conformidad con los procedimientos establecidos en el capítulo 4 del Título III de la Directiva 2001/83/CE.

ANEXO III

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cymevene y nombres asociados (ver Anexo I) 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

[Ver Anexo I – para completar a nivel nacional]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

Excipiente(s) con efecto conocido: aproximadamente 43 mg (2mEq) 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 a partir de 12 años de edad para el:

- tratamiento de infecciones por citomegalovirus (CMV) en pacientes inmunodeficientes
- prevención de infecciones por CMV en pacientes con inmunosupresión iatrogénica (por ejemplo después de un trasplante de órgano o a 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 infección por CMV en adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad con función renal normal.

- Tratamiento de inducción: 5mg/kg administrados mediante perfusión intravenosa durante una hora, cada 12 horas durante 14 – 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 infección 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.

Prevención de la infección por CMV en adultos y adolescentes mayores de 12 años con la función renal normal utilizando profilaxis o tratamiento preventivo

- Profilaxis:

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 de la profilaxis se basa en el riesgo de infección por CMV, se deben consultar las guías locales de tratamiento.

- Tratamiento preventivo:

Tratamiento de inducción: 5 mg/kg administrados mediante perfusión intravenosa durante una hora, cada 12 horas durante 7-14 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 infección por CMV, se deben consultar las guías de tratamiento locales.

Insuficiencia renal

Para pacientes con insuficiencia renal, la dosis 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:

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

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

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.

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 4.2).

Población pediátrica

La información de seguridad y eficacia de ganciclovir en niños menores de 12 años, incluyendo recién nacidos, es limitada (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1). Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones 5.1 y 5.2, pero no se puede hacer una recomendación posológica. Se deben consultar las guías terapéuticas.

Forma de administración

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.

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

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).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad 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 valganciclovir 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, anespermatogénico, carcinogénico y perjudicial para la fertilidad. 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 depresión de médula ósea en pacientes tratados con ganciclovir. No debe iniciarse este tratamiento si el recuento absoluto de neutrófilos es menor de 500 células/ μ l, o el recuento de plaquetas es menor de 25.000 células/ μ l o el nivel de hemoglobina es menor de 8 g/dl (ver secciones 4.2 y 4.8).

Se recomienda monitorizar el hemograma completo, incluido el recuento de plaquetas durante el tratamiento. En pacientes con insuficiencia renal, 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 (<1000 neutrófilos/ μ l), 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 2 mmol (43mg) de sodio por 500 mg de dosis. Se debe tener en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

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

Micofenolato mofetilo, estavudina, trimetoprim y zidovudina

No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas cuando se administró ganciclovir en combinación con: micofenolato mofetilo, estavudina, trimetoprim o zidovudina

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).

Otras interacciones farmacológicas potenciales

La toxicidad puede verse aumentada cuando ganciclovir se administra junto con otros medicamentos con efecto mielosupresor conocido o que se asocian a insuficiencia renal (como dapsona, pentamidina, flucitosina, vincristina, vinblastina, doxorubicina, anfotericina B, micofenolato mofetilo, trimetoprim/sulfametoxazol e hidroxiurea) así como análogos de nucleósidos (incluida la zidovudina). Por lo tanto, se debe considerar el uso concomitante de todos estos fármacos con ganciclovir sólo si los posibles beneficios superan a los riesgos potenciales (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

En estudios con animales, el ganciclovir perjudicó la fertilidad en ratones machos y hembras. Basado en el hecho que en estudios animales se vio anespermatogénesis a exposiciones de ganciclovir por debajo de los niveles terapéuticos, se considera probable que ganciclovir pueda producir una inhibición temporal o permanente de la espermatogénesis en humanos (ver sección 4.4).

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.

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).

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. Por lo tanto, la lactancia se debe interrumpir durante el tratamiento con ganciclovir (ver sección 4.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ganciclovir puede tener una influencia importante en la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves y frecuentes en pacientes tratados con ganciclovir son las reacciones hematológicas que incluyen neutropenia, anemia y trombocitopenia. Otras reacciones adversas al medicamento se presentan en la siguiente tabla.

Tabla de reacciones adversas

<i>Infecciones e infestaciones:</i> Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Sepsis Celulitis Infección del tracto urinario Infecciones por <i>Cándida</i> que incluyen candidiasis oral.
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</i> Muy frecuentes ($\geq 1/10$): Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Neutropenia Anemia. Trombocitopenia Leucopenia Pancitopenia Insuficiencia de médula ósea Agranulocitosis* Anemia aplásica* Granulocitopenia*
<i>Trastornos del sistema inmunológico:</i> Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	Reacción anafiláctica
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i> Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Disminución del apetito Anorexia Pérdida de peso
<i>Trastornos psiquiátricos</i> Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Depresión Ansiedad Confusión Pensamientos anormales Agitación Trastorno psicótico Alucinaciones*
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i> Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	Dolor de cabeza Insomnio Disgeusia (trastorno del gusto) Hipoestesia Parestesia Neuropatía periférica Convulsiones Mareos Temblor
<i>Trastornos oculares:</i> Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	Edema macular Desprendimiento de la retina Células flotantes en el vítreo Dolor ocular Visión anormal Conjuntivitis
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i> Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	Dolor de oídos Sordera
<i>Trastornos cardíacos:</i> Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	Arritmias cardíacas

<i>Trastornos vasculares:</i>	
Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	Hipotensión
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</i>	
Muy frecuentes ($\geq 1/10$):	Disnea
Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Tos
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	
Muy frecuentes ($\geq 1/10$):	Diarrea
Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Náuseas
	Vómitos
	Dolor abdominal
	Dolor abdominal superior
	Estreñimiento
	Flatulencia
	Disfagia
	Dispepsia
Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	Distensión abdominal
	Ulceraciones orales
	Pancreatitis
<i>Trastornos hepatobiliares:</i>	
Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Función hepática anormal
	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre
	Aumento de la aspartato aminotransferasa
Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	Aumento de la alanina aminotransferasa
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	
Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Dermatitis
	Sudores nocturnos
	Prurito
Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	Alopecia
	Urticaria
	Sequedad de piel
Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Erupciones*
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i>	
Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Dolor de espalda
	Mialgia
	Artralgia
	Calambres musculares
<i>Trastornos renales y urinarios:</i>	
Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Disminución del aclaramiento de creatinina renal
	Insuficiencia renal
	Creatinina elevada en sangre
Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	Hematuria
	Fallo renal
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama:</i>	
Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	Infertilidad masculina
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>	
Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Fatiga
	Pirexia
	Escalofríos
	Dolor
	Dolor torácico
	Malestar general
	Astenia
	Reacción en el lugar de administración

Nota: Valganciclovir es un pro-fármaco de ganciclovir, las reacciones adversas asociadas a valganciclovir se pueden esperar en ganciclovir. Ganciclovir vía oral ya no está disponible pero las reacciones adversas notificadas con su uso es posible que ocurran en pacientes que reciban ganciclovir intravenoso. Por lo tanto, en la tabla de reacciones adversas se incluyen las reacciones adversas notificadas con ganciclovir oral o intravenoso, o con valganciclovir.

** 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 del tratamiento o de una reducción de la dosis (ver sección 4.4).

Trombocitopenia

Pacientes con un recuento de plaquetas inicial bajo (< 100.000 /ml) tienen un mayor riesgo de desarrollar trombocitopenia. Pacientes con inmunosupresión iatrogénica debida al tratamiento con medicamentos 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 SIDA 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 menores de 12 años, pero en base a la experiencia con valganciclovir, un pro-fármaco de ganciclovir, el perfil de seguridad general del fármaco activo es similar en pacientes pediátricos y pacientes adultos. Sin embargo, las tasas de ciertas reacciones adversas, como pirexia y dolor abdominal, que pueden ser características de la población pediátrica, ocurren más frecuentemente en pacientes pediátricos que en pacientes adultos. La neutropenia también ocurre más a menudo en pacientes pediátricos, pero no hay correlación entre la neutropenia y las reacciones adversas infecciosas en la población pediátrica.

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 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 profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V*](#).

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, aplasia medular, 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, fallo renal agudo, 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.

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 6-24 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 viroestática 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 $\mu g/ml$) a 14 μM (3,57 $\mu g/ml$).

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 (entre 6 meses y 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/mm³.

En un estudio retrospectivo, 122 pacientes pediátricos receptores de trasplante hepático (entre 16 días – 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%) desarrollaron infección 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 1g/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 infección 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 (3-33 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 (4-34 meses de edad, edad media de $10,3 \pm 7,8$ 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.

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

Las propiedades farmacocinéticas de ganciclovir se han evaluado en pacientes seropositivos por VIH y CMV, pacientes con SIDA y con retinitis por CMV, y en pacientes con trasplante de órgano sólido.

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 -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%–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 $2,64 \pm 0,38$ ml/min/kg (N= 15) a $4,52 \pm 2,79$ ml/min/kg (N= 6) y el aclaramiento renal varió de $2,57 \pm 0,69$ ml/min/kg (N= 15) a $3,48 \pm 0,68$ ml/min/kg (N= 20) y corresponden al 90 -101 % del ganciclovir administrado. La semivida en sujetos sin insuficiencia renal osciló entre $2,73 \pm 1,29$ (N= 6) y $3,98 \pm 1,78$ horas (N= 8).

Linealidad/No linealidad

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

Pacientes con insuficiencia renal

El aclaramiento plasmático 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, 1 and 0,3 ml/min/kg. Los pacientes con insuficiencia renal tienen una mayor semivida de eliminación, dependiendo de la función renal, varía de 6 a 17 horas (ver sección 4.2 para ajustes de dosis necesarios en pacientes con insuficiencia renal).

Creatinina sérica(µmol/l)	Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Media del aclaramiento plasmático sistémico de ganciclovir (ml/min)	Media de la semivida plasmática de ganciclovir (horas)
< 125	≥ 70	208	3,0
125–175	50–69	102	4,8
176–350	25–49	87	5,5
> 350	10–24	34	11,5

Pacientes con insuficiencia renal sometidos a hemodiálisis

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 - 92 ml/min, resultando una semivida intradialítica de 3,3 -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 -29,6 ml/min) pero dio lugar a una mayor retirada del ganciclovir en un intervalo de dosis.

Población pediátrica

La farmacocinética del ganciclovir intravenoso fue estudiada en recién nacidos de 2 a 49 días de edad tras dosis de 4 mg/kg (N= 14) y 6 mg/kg (N= 13.). La C_{max} media fue de $5,5 \pm 6$ µg/ml en 4 mg/kg y $7,0 \pm 1,6$ µg/ml en 6 mg/kg. Los valores medios del volumen de distribución en estado de equilibrio (0,7 L/kg) y el aclaramiento sistémico ($3,15 \pm 0,47$ ml/min/kg en 4 mg/kg y $3,55 \pm 0,35$ ml/min/kg en 6 mg/kg) fueron comparables a los observados en adultos con función renal normal.

La farmacocinética de ganciclovir intravenoso también fue estudiada en lactantes y niños de edades comprendidas entre 9 meses y 12 años con función renal normal. Las características farmacocinéticas de ganciclovir fueron las mismas tras una única dosis intravenosa (5 mg/kg) que tras una dosis múltiple (cada 12 horas). La exposición medida por los valores medios del AUC_{0-∞} en los días 1 y 14 fueron $19,4 \pm 7,1$ y $24,1 \pm 14,6$ µg.h/ml respectivamente y los valores correspondientes a la C_{max} fueron $7,59 \pm 3,21$ µg/ml (día 1) y $8,31 \pm 4,9$ µg/ml (día 14). El rango de exposición fue comparable a aquellos observados en adultos. Los valores medios correspondientes al aclaramiento sistémico, aclaramiento renal y semivida de eliminación fueron $4,66 \pm 1,72$ ml/min/kg, $3,49 \pm 2,40$ ml/min/kg, and $2,49 \pm 0,57$ h, respectivamente. La farmacocinética del ganciclovir intravenoso en lactantes y niños fue consistente con la observada en neonatos y adultos.

Pacientes de edad avanzada

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

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 anespermatogénesis a exposiciones sistémicas de ganciclovir por debajo de los niveles terapéuticos, se considera probable que ganciclovir produzca una inhibición de la espermatogénesis.

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

3 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°C 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 2 – 8 °C (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 °C a 8 °C, 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 después de la reconstitución y después de 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 y cierre de aluminio precintado.

Disponible en envases de 1 vial o de 5 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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 liofilizado

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 reconstituída 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

Es para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y cualquier residuo, se realizará de acuerdo a la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

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

Fecha de la primera autorización <DD/mes/AAAA>

<Fecha de la última renovación> <DD/mes/AAAA>

[Para completar a nivel nacional]

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

<{MM/AAAA}>

<{DD/MM/YYYY}>

<{DDmesAAAA}>

[Para completar a nivel nacional]

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

{(Denominación (de fantasía) y nombres asociados (ver Anexo I) dosis forma farmacéutica}
[Ver Anexo I – para completar a nivel nacional]

Ganciclovir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene ganciclovir sódico equivalente a 500 mg ganciclovir

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Este medicamento contiene sodio. Leer el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución para perfusión

1 vial

5 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa después de la reconstitución y disolución

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Evite el contacto directo o la inhalación del polvo que contiene el vial o el contacto directo de la solución con la piel o membranas mucosas

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA
--

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Ver Anexo I – para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

[Para completar a nivel nacional]

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

<Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.>

[Para completar a nivel nacional]

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

{(Denominación (de fantasía) y nombres asociados (ver Anexo I) dosis forma farmacéutica}
[Ver Anexo I – para completar a nivel nacional]

Ganciclovir
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

500 mg

6. OTROS

PROSPECTO

Prospecto: Información para el usuario

Cymevene y nombres asociados (ver Anexo I) 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión [Ver Anexo I – para completar a nivel nacional] ganciclovir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Cymevene y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Cymevene
3. Cómo tomar Cymevene
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Cymevene
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Cymevene y para qué se utiliza

Qué es Cymevene

Cymevene contiene como principio activo ganciclovir. Pertenecce a un grupo de medicamentos llamados antivirales.

Para qué se utiliza Cymevene

Cymevene se usa para tratar enfermedades provocadas por un virus llamado citomegalovirus (CMV) en pacientes con un sistema inmune debilitado. También se utiliza para prevenir la infección por CMV después de un trasplante de órgano o durante quimioterapia.

Se utiliza en adultos y en adolescentes de 12 años y mayores.

- El virus puede afectar cualquier parte del cuerpo. Incluida la retina en la parte posterior del ojo – lo que significa que le virus puede provocar problemas en la vista.
- El virus puede afectar a cualquiera, pero es un problema particular en personas con el sistema inmune debilitado. En estas personas el virus CMV puede causar infecciones graves. Un sistema inmune debilitado puede ser causado por otras enfermedades (como SIDA) o por medicamentos (como quimioterapia o inmunosupresores).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Cymevene

No use Cymevene si:

- es alérgico al ganciclovir, valganciclovir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- está en periodo de lactancia (ver subsección “Lactancia”).

No use Cymevene si algo de lo anterior le afecta a usted. Si no está seguro, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de usar Cymevene.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Cymevene si:

- es alérgico al aciclovir, valaciclovir, penciclovir o famciclovir - éstos son otros medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones virales
- tiene un número bajo de glóbulos blancos, glóbulos rojos o plaquetas en sangre - su médico le realizará análisis de sangre antes de comenzar y durante su tratamiento
- en el pasado ha tenido problemas con el recuento de células sanguíneas debido a medicamentos
- tiene problemas en los riñones - su médico puede que le prescriba una dosis menor y puede necesitar análisis de sangre más frecuentemente durante su tratamiento.
- está recibiendo radioterapia.

Si algo de lo anteriormente mencionado le aplica (o no está seguro), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de usar Cymevene.

Vigile los efectos adversos

Cymevene puede provocar efectos adversos graves que tiene que comunicar a su médico inmediatamente. Vigile estos efectos adversos mientras esté usando Cymevene - su médico podrá indicarle que deje de tomar Cymevene y puede necesitar tratamiento médico urgente:

- número bajo de glóbulos blancos – con signos de infección como dolor de garganta, úlceras bucales o fiebre
- número bajo de glóbulos rojos – los síntomas incluyen sensación de falta de respiración o cansancio, palpitaciones o palidez de la piel.
- número bajo de plaquetas – los síntomas incluyen hemorragias y moratones con más facilidad de lo habitual, sangre en orina o heces o sangrado de encías. Las hemorragias pueden ser graves.
- reacciones alérgicas – los síntomas pueden incluir piel rojiza y con picor, inflamación de la garganta, cara, labios o boca, dificultad para tragar o respirar.

Consulte con su médico inmediatamente si nota cualquiera de estos efectos adversos. Para más información consulte la sección “Efectos adversos graves” al principio de la sección 4.

Pruebas y controles

Su médico le realizará análisis de sangre regulares durante el tratamiento con Cymevene. Esto es para comprobar que la dosis que se está tomando es la adecuada para usted. Durante las 2 primeras semanas, estos análisis de sangre se realizarán frecuentemente. Después, los análisis se realizarán con menos frecuencia.

Niños y adolescentes

Hay información limitada sobre la seguridad y eficacia de Cymevene en niños menores de 12 años.

Otros medicamentos y Cymevene

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- imipenem/cilastatina – utilizado para infecciones bacterianas,
- pentamidina – utilizado para infecciones producidas por parásitos o en los pulmones,
- flucitosina, anfotericina B – utilizado para infecciones producidas por hongos,
- trimetoprima, trimetoprima/sulfametoxazol, dapsona – utilizado para infecciones bacterianas,
- probenecid – utilizado para la gota,
- micofenolato mofetilo – utilizado después de un trasplante de órgano,
- vincristina, vinblastina, doxorubicina – utilizados para el cáncer,
- hidroxiurea – utilizado para un problema llamado ‘policitemia’, enfermedad de las células falciformes y cáncer,
- didanosina, estavudina, zidovudina u otros medicamentos utilizados para el VIH.

Si algo de lo anteriormente mencionado le aplica (o no está seguro), consulte a su médico o farmacéutico antes de usar Cymevene.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Cymevene no debe ser utilizado por mujeres embarazadas a menos que los beneficios para la madre superen los posibles riesgos para el feto.

Si está embarazada o cree que podría estar embarazada, no tome este medicamento a menos que su médico se lo indique. Esto se debe a que Cymevene puede causar daño al feto.

Anticoncepción

No debe quedarse embarazada mientras esté usando este medicamento. Esto es debido a que puede afectar al feto.

Mujeres

Si usted es una mujer en edad fértil – debe usar un método anticonceptivo mientras usa Cymevene. También debe utilizarlo durante al menos 30 días después de finalizar el tratamiento con Cymevene.

Hombres

Si usted es un hombre, cuya pareja pueda quedarse embarazada, debe usar un método anticonceptivo barrera (por ejemplo preservativos) mientras esté tomando Cymevene. Siga usándolo durante al menos 90 días más, después de finalizar el tratamiento con Cymevene.

Si su pareja se queda embarazada mientras está tomando Cymevene, consulte con su médico inmediatamente.

Lactancia

No use Cymevene si está en periodo de lactancia. Si su médico quiere empezar a tratarle con Cymevene debe interrumpir la lactancia antes de empezar a tomar este medicamento. Esto se debe a que Cymevene puede pasar a la leche materna.

Fertilidad

Cymevene puede afectar a la fertilidad. Cymevene puede detener de manera temporal o permanente, la producción de esperma en el hombre. Si planea tener un hijo, consulte con su médico o farmacéutico antes de utilizar Cymevene.

Conducción y uso de máquinas

Usted se puede sentir somnoliento, mareado, confuso o agitado o puede perder el equilibrio o tener convulsiones mientras esté usando Cymevene. Si esto ocurre no conduzca ni utilice herramientas o maquinaria.

Cymevene contiene sodio

Cymevene contiene 43 mg de sodio en cada dosis de 500 mg. Esto se debe tener en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

3. Cómo usar Cymevene

Siempre siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Uso de este medicamento

El médico o el enfermero le administrará Cymevene. Se le administrará a través de un tubo en su vena. Esto se llama “perfusión intravenosa” y durará aproximadamente una hora.

La dosis de Cymevene varía de una persona a otra. Su médico calculará la dosis que necesita. Esta dosis dependerá de:

- su peso,
- su edad,

- del correcto funcionamiento de sus riñones,
- del número de células de la sangre,
- para que esté usando el medicamento.

La frecuencia con que le administraran Cymevene y el tiempo que lo deberá usar también puede variar.

- Habitualmente, empezará recibiendo una o dos perfusiones al día.
- Si recibe dos perfusiones al día, seguirá así durante 21 días.
- Después puede que el médico le prescriba la perfusión una vez al día.

Personas con problemas renales o sanguíneos

Si usted tiene algún problema renal o sanguíneo su médico puede recomendarle una dosis de Cymevene más pequeña y controlar su número de células de la sangre con más frecuencia durante el tratamiento.

Si usa más Cymevene del que debe

Si cree que le han administrado más Cymevene consulte con su médico o vaya al hospital inmediatamente. Puede tener los siguientes síntomas:

- dolor de estómago, diarrea o náuseas
- temblores o convulsiones
- sangre en su orina
- problemas de hígado o riñón
- cambios en el número de células de la sangre.

Si interrumpe el tratamiento con Cymevene

No deje de usar Cymevene sin consultarlo con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los siguientes efectos adversos pueden ocurrir con este medicamento:

Efectos adversos graves

Comunique inmediatamente a su médico si sufre alguno de los siguientes efectos adversos graves – su médico puede decirle que deje de tomar Cymevene y que necesite tratamiento médico urgente:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- disminución en el número de glóbulos blancos – con signos de infección como dolor de garganta, úlceras en la boca o fiebre
- disminución en el número de los glóbulos rojos – los síntomas incluyen sentirse sin aliento o cansado, palpitaciones o palidez de la piel.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- disminución del número de plaquetas – los síntomas incluyen sangrados y la aparición de moratones más fácilmente de lo normal, sangre en orina o heces o sangrado de encías, estos sangrados pueden ser graves.

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- reacción alérgica – los síntomas pueden incluir, enrojecimiento y picor de la piel, inflamación de la garganta, cara, labios o boca, dificultad para tragar o respirar.

Comunique a su médico inmediatamente si usted nota alguno de los efectos adversos mencionados anteriormente.

Otros efectos adversos

Si sufre alguno de los siguientes efectos adversos comuníquelo a su médico, farmacéutico o enfermero:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- diarrea
- sentirse sin aliento.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- dolor de cabeza
- dificultad para dormir
- fiebre, escalofríos o sudoración nocturna
- cansancio, mareo, debilidad o malestar general
- depresión, ansiedad, confusión y pensamientos anormales
- dolor
- dolor de oídos
- sensación de debilidad o pérdida de sensibilidad en manos o pies, que le puede afectar al equilibrio
- dolor muscular o espasmos
- dolor de espalda, de pecho o de las articulaciones
- problemas de visión o dolor ocular
- eczema, problemas en la piel, picores
- cambio de la sensibilidad al tocar, hormigueo, cosquilleo, sensación de pinchazos o quemazón
- convulsiones
- tos
- náuseas y vómitos
- dificultad al tragar
- cambios en el sabor de las cosas
- pérdida de apetito, anorexia o pérdida de peso
- dolor de estómago, estreñimiento, gases, indigestión
- infección de orina – los síntomas incluyen fiebre, necesidad de orinar más frecuentemente, dolor al orinar
- candidiasis y candidiasis oral
- infecciones en la piel causadas por bacterias – signos que incluyen enrojecimiento, dolor o hinchazón de la piel
- septicemia (sepsis)
- cambio en el número de células de la sangre
- problemas de hígado y riñón que aparecen en los análisis
- reacción de la piel en el lugar de inyección – como inflamación, dolor y hinchazón.

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- pérdida de pelo
- sordera
- úlceras en la boca
- urticaria, sequedad de la piel
- agitación o nerviosismo
- infección de ojo (conjuntivitis)
- pensamientos o sensaciones anormales, pérdida de contacto con la realidad
- sangre en la orina
- agitación, temblores
- inflamación del estómago
- ritmo cardíaco irregular
- tensión arterial baja, lo que puede causar que sienta debilidad o desmayos
- problemas graves de riñón que aparecen en los análisis
- disminución del número de glóbulos rojos en los análisis
- infertilidad en el hombre – ver sección “Fertilidad”

- pancreatitis – los síntomas son dolor fuerte en el estómago que se extiende hasta la espalda

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas

- erupción
- alucinaciones – escuchar voces o ver cosas que no son reales

Otros efectos adversos en niños y adolescentes

Los siguientes efectos secundarios son más probables en niños:

- fiebre
- dolor de estómago
- disminución en el número de células blancas en la sangre.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V*](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Cymevene

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Polvo: No requiere condiciones especiales de conservación. No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Después de la reconstitución:

La estabilidad química y física durante el manejo ha sido demostrada para el producto reconstituido durante 12 horas a 25°C tras disolverlo 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 en soluciones de perfusión (cloruro sódico 0,9%, dextrosa 5%, solución Ringer o solución lactato Ringer para inyección):

La estabilidad química y física durante el uso ha sido demostrada durante 24 horas a 2 – 8 °C (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 °C a 8 °C, a menos que la reconstitución y la dilución se hagan en un sitio controlado y en condiciones asépticas validadas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Cymevene

- El principio activo es ganciclovir. Cada vial de cristal contiene 500 mg de ganciclovir como ganciclovir sódico. Tras la reconstitución del polvo, 1 ml de solución contiene 50 mg de ganciclovir.
- Los demás componentes son hidróxido de sodio y ácido clorhídrico.

Aspecto del producto y contenido del envase

Cymevene es un polvo para concentrado para solución para perfusión de blanco a blanquecino, que viene en un vial de cristal monodosis, con un tapón de goma y cierre de aluminio precintado. El color de la solución reconstituida de Cymevene va de incolora a amarillo claro.

Los viales de Cymevene se presentan en envases de 1 o 5 viales.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Este medicamento está autorizado en los estados miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:

<{Nombre del Estado miembro}> <{Nombre del medicamento}>

<{Nombre del Estado miembro}> <{Nombre del medicamento}>

Fecha de la última revisión de este prospecto: mm/AAAA

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

La siguiente información está dirigida solo a profesionales sanitarios:

INSTRUCCIONES PARA USO Y MANEJO

Por favor, consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto para obtener información de prescripción completa

Forma de administración

Advertencia:

Ganciclovir debe ser administrado mediante perfusión intravenosa durante 1 h, con una concentración que no debe sobrepasar 10 mg/ml. No se debe administrar en bolus o inyección intravenosa rápida porque los excesivos niveles plasmáticos resultantes pueden incrementar la toxicidad de ganciclovir.

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.

No se deben sobrepasar la 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.

Precauciones que se deben tomar en el manejo de Cymevene:

Puesto que Cymevene se considera 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.

Preparación del concentrado reconstituido

Se debe usar una técnica aséptica durante la reconstitución de Cymevene liofilizado.

1. Se debe retirar el cierre de aluminio precintado para exponer la parte central del tapón de goma. Extraer 10ml 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 rotar/girar ligeramente el vial durante algunos minutos hasta obtener una solución reconstituida clara.
4. La solución reconstituída 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.

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. Añade 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.

Eliminación

Es para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y cualquier residuo, se realizará de acuerdo a la normativa local.