

## CIGANCLOR<sup>®</sup> GANCICLOVIR (como ganciclovir sódico) 500 mg Inyectable liofilizado

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**  
**Cada frasco ampolla contiene:**  
Ganciclovir (como ganciclovir sódico)..... 500 mg

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN**  
Ciganclor<sup>®</sup> se administra por vía intravenosa.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**  
Antiviral sistémico  
Código ATC: J05AB06.

**INDICACIONES**  
Ganciclovir está indicado en adultos y adolescentes a partir de los 12 años para:  
- Tratamiento de la enfermedad por Citomegalovirus (CMV) en pacientes inmunocomprometidos.  
- Tratamiento preventivo de la enfermedad por Citomegalovirus en pacientes con inmunosupresión por fármacos (por ejemplo, luego de un trasplante de órganos o quimioterapia contra el cáncer).

Ganciclovir está indicado desde el nacimiento para:  
- Tratamiento preventivo de la enfermedad por Citomegalovirus en pacientes utilizando profilaxis universal, con inmunosupresión por fármacos (por ejemplo, luego de un trasplante de órganos o quimioterapia contra el cáncer).  
Se deben considerar las guías terapéuticas sobre el uso adecuado de los agentes antivirales.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**  
**Mecanismo de acción**  
El ganciclovir es un análogo sintético de la 2'-desoxiguanosina, que inhibe la replicación del virus del herpes tanto *in vitro* como *in vivo*. Los virus humanos sensibles incluyen el citomegalovirus humano (CMV), el virus herpes simple1 y 2 (VHS-1 y VHS-2), el virus herpes virus humano 6, 7 y 8 (VHH-6, VHH-7, VHH-8), virus de Epstein-Barr (VEB), virus varicela-zoster (VZV) y virus de la hepatitis B (VHB). Los estudios clínicos se han limitado a la evaluación de la eficacia en pacientes con infección por CMV. En las células infectadas por CMV, el ganciclovir se fosforila inicialmente a ganciclovir monofosfato por la proteína quinasa viral, UL97. La fosforilación adicional se produce por varias quinasas celulares para producir ganciclovir trifosfato, que luego se metaboliza lentamente intracelularmente. Se ha demostrado que esto ocurre en las células infectadas con VHS y CMVH, con semividas de 18 y 6-24 horas, respectivamente, después de la eliminación del ganciclovir extracelular. Como la fosforilación depende en gran medida de la quinasa vírica, la fosforilación del ganciclovir ocurre preferentemente en las células infectadas por el virus. La actividad virolástica del ganciclovir es un resultado de la inhibición de la síntesis delADN viral por: (1) la inhibición competitiva de la incorporación de deoxiguanosina trifosfato en elADN por laADN polimerasa, y (2) la incorporación de ganciclovir trifosfato en elADN viral, causando la terminación, o limitación de la elongación delADN viral.

**Actividad Antiviral**  
La actividad antiviral *in vitro*, medida como CI<sub>50</sub> de ganciclovir frente a CMV, está en el intervalo de 0,08 µM (0,02 µg / ml) a 14 µM (3,57 µg / ml).

**Farmacodinamia**  
**Resistencia viral**  
La posibilidad de resistencia viral deberá ser considerada en pacientes quienes hubieran tenido una respuesta clínica pobre o que experimenten excreción viral continua durante el tratamiento. La resistencia viral al ganciclovir puede presentarse por la selección de mutaciones en el gen de quinasa viral (UL97), responsable de la monofosforilación de ganciclovir y/o del gen de polimerasa viral (UL54). Los virus que contengan mutaciones en el gen UL97 son resistentes al ganciclovir solo, mientras que los virus con mutaciones en el gen UL54 son resistentes a ganciclovir pero pueden presentar resistencia cruzada a otros antivirales que tengan como blanco terapéutico la polimerasa viral.

**Población pediátrica**  
En un estudio prospectivo, 36 pacientes pediátricos gravemente inmunocomprometidos (entre 6 meses a 16 años de edad) con infección por VIH y CMV recibieron ganciclovir intravenoso a una dosis de 5 mg/Kg/día, durante 2 días, seguido de ganciclovir oral durante un promedio de 32 semanas. Ganciclovir fue eficaz con un perfil de toxicidad similar al observado en adultos. Ganciclovir se asoció con una disminución en la detección de CMV en la cadena de la polimerasa. La neutropenia fue la única reacción adversa grave observada durante el estudio y, aunque ninguno de los niños requirió la interrupción del tratamiento, 4 requirieron tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) para mantener el recuento absoluto de neutrófilos > 400 células/mm<sup>3</sup>. En un estudio retrospectivo, 122 pacientes pediátricos que recibieron trasplante hepático (de 16 días hasta 18 años de edad, con una mediana de edad de 2,5 años), recibieron un mínimo de 14 días de ganciclovir intravenoso 5 mg/Kg dos veces al día, seguido de monitoreo preventivo de CMV a través de PCR. 43 pacientes se consideraron de alto riesgo para CMV y 79 de riesgo habitual. La infección asintomática por CMV se detectó mediante PCR en el 34,4% de los sujetos y fue más

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.

**SOBREDOSIFICACIÓN**

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

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

El ganciclovir se elimina por hemodiálisis, por lo que la hemodiálisis puede ser beneficiosa para reducir la exposición a fármacos en pacientes que reciben una sobredosis de ganciclovir. Insuficiencia renal: Se espera que una sobredosis de ganciclovir pueda resultar en un aumento de la toxicidad renal en pacientes con insuficiencia renal.

Población pediátrica: No hay información específica disponible.

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

**PRESENTACIÓN**

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

**CONSERVACIÓN**

Conservar en el recipiente bien cerrado y protegido de la luz, a temperatura menor de 30°C. No utilice agua bacteriostática para inyecciones que contengan parabenos (para-hidroxi-benzoatos) ya que éstos son incompatibles con el ganciclovir y pueden causar precipitación. El producto reconstituido en agua para inyección se conserva hasta 12 horas a temperatura ambiente. La solución para infusión en solución de NaCl 0,9%, Dextrosa 5%, Ringer o Ringer Lactato, se conserva en heladera (2°C - 8°C) por hasta 24 horas.

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

***Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234***

**Manipular con precaución ya que es un potencial agente teratógeno y carcinógeno**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 44. 949

Laboratorios RICHMOND S.A.C.I.F.,  
Calle 3 N° 519, Parque Industrial Pilar - Buenos Aires.  
Director Técnico: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Fecha de última revisión: 15/02/2023

Ulceración bucal	
Disfagia	
Distensión abdominal	
Pancreatitis	
<b>Trastornos hepato biliares:</b>	
Aumento de la fosfatasa alcalina sérica	Frecuente
Función hepática anormal	
Aumento de laspartato aminotransferasa	
Aumento de lalanina aminotransferasa	
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:</b>	
Dermatitis	Muy frecuente
Sudoración nocturna	Frecuente
Prurito	
Erupción	
Alopecia	
Piel seca	Poco frecuente
Urticaria	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:</b>	
Dolor de espalda	Frecuente
Mialgia	
Artralgia	
Espasmos musculares	
<b>Trastornos renales y urinarios:</b>	
Trastornos renales	Frecuente
Disminución del aclaramiento de Creatinina renal	
Aumento de la Creatinina en sangre	
Insuficiencia renal	Poco frecuente
Hematuria	
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama:</b>	
Infertilidad masculina	Poco frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</b>	
Pirexia	Muy frecuente
Fatiga	
Reacción del sitio de inyección	Frecuente
Dolor	
Escalofríos	
Malestar general	
Astenia	
Dolor de pecho	Poco común

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

**Neutropenia**

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

**Trombocitopenia**

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

**Convulsiones**

Se han notificado convulsiones en pacientes que toman imipenem-cilastatina y ganciclovir.

**Desprendimiento de retina**

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

**Reacciones en el sitio de inyección**

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

**Población Pediátrica**

No se han realizado estudio de seguridad formales con ganciclovir en niños <12 años de edad, pero de acuerdo a la experiencia con valganciclovir, un profármaco de ganciclovir, el perfil de seguridad general del ingrediente activo es similar en pacientes pediátricos y adultos.

La neutropenia ocurre con mayor frecuencia en pacientes pediátricos, pero no existe una correlación entre la neutropenia y las reacciones adversas infecciosas en la población pediátrica. Un mayor riesgo de citopenias en neonatos y lactantes justifica el control cuidadoso de citopenia en neonatos y lactantes justifica el control cuidadoso del recuento sanguíneo en estos grupos de edad.

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

<b>Infecciones e infestaciones:</b>	
Infecciones por Cándida incluyendo candidiasis oral	Muy frecuente
Infecciones del trato respiratorio alto	
Sepsis	Frecuente
Gripe	
Infección del tracto urinario	
Celulitis	
<b>Trastornos sanguíneos y linfáticos:</b>	
Neutropenia	Muy frecuente
Anemia	
Trombocitopenia	Frecuente
Leucopenia	
Pancitopenia	
Insuficiencia de la médula ósea	Poco frecuente
Anemia aplásica	Raro
Agranulocitosis*	
Granulocitopenia*	
<b>Trastornos del sistema inmunológico:</b>	
Hipersensibilidad	Frecuente
Reacción anafiláctica*	Raro
<b>Trastornos metabólicos y de nutrición:</b>	
Disminución del apetito	Muy frecuente
Disminución del peso	Frecuente
<b>Trastornos psiquiátricos:</b>	
Depresión	Frecuente
Confusión	
Ansiedad	
Agitación	Poco frecuente
Trastorno psicótico	
Pensamiento anormal	
Alucinaciones	
<b>Trastornos del sistema nervioso:</b>	
Dolor de cabeza	Muy frecuente
Insomnio	Frecuente
Neuropatía periférica	
Mareos	
Parestesia	
Hipoestesia	
Convulsión	
Disgeusia (alteración del gusto)	
Temblor	Poco frecuente
<b>Trastornos oculares:</b>	
Problemas visuales	Frecuente
Desprendimiento de retina	
Flotadores vítreos	
Dolor ocular	
Conjuntivitis	
Edema macular	
<b>Trastornos del oído y del laberinto:</b>	
Dolor de oído	Frecuente
Sordera	Poco frecuente
<b>Trastornos cardíacos:</b>	
Arritmia	Poco frecuente
<b>Trastornos vasculares:</b>	
Hipotensión	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</b>	
Tos	Muy frecuente
Disnea	
<b>Trastornos gastrointestinales:</b>	
Diarrea	Muy frecuente
Náuseas	
Vómitos	
Dolor abdominal	
Dispepsia	Frecuente
Flatulencia	
Dolor abdominal superior	
Constipación	

(como dapsona, pentamidina, flucitosina, anfotericina B, trimetoprim/sulfametoxazol), inmunosupresores (Ej. ciclosporina, tacrolimus, micofenolato de mofetilo), agentes antineoplásicos (Ej. vincristina, vinblastina, doxorubicina e hidrourrea), así como nucleósidos (incluyendo zidovudina, estavudina y didanosina) y análogos de nucleósidos (incluyendo tenofovir, adenovir). Es por ello que estas drogas deberán ser consideradas para el uso concomitante junto con ganciclovir si los beneficios potenciales superan los riesgos.

**Población pediátrica**

Los estudios de interacción solo han sido realizados en adultos.

**Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**

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

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

**Fertilidad**

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

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

**Embarazo**

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

**Anticoncepción en hombres y mujeres**

Como resultado de la potencial toxicidad reproductiva y teratogenicidad, se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta al menos 30 días después de finalizar el mismo. Se debe aconsejar a los pacientes varones que utilicen métodos anticonceptivos de barrera durante y hasta al menos 90 días después de finalizar el tratamiento con ganciclovir, a menos que se tenga la seguridad de que la mujer no corre riesgo de quedar embarazada.

**Lactancia**

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

**Empleo en ancianos**

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

No se han realizado estudios sobre la eficacia o la seguridad del ganciclovir en ancianos. Dado que la función renal disminuye con la edad, en ancianos se debe administrar ganciclovir teniendo en cuenta su estado renal.

**Empleo en insuficiencia renal**

Los pacientes con insuficiencia renal tienen un mayor riesgo de toxicidad (especialmente toxicidad hematológica). Se requiere reducción de dosis. La depuración plasmática total del ganciclovir se correlaciona linealmente con la depuración de Creatinina. En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, se observaron medidas promedio sistémicas de 2, 1, 1 y 0,3 ml/min/kg, respectivamente. Los pacientes con insuficiencia renal tienen aumentada la vida media de eliminación hasta 10 veces.

**Empleo en insuficiencia hepática**

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

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**  
El ganciclovir puede tener una influencia importante en la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

**REACCIONES ADVERSAS**

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

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

El perfil de seguridad general de ganciclovir/valganciclovir es consistente en poblaciones con VIH y trasplantados, excepto el desprendimiento de retina, que solo se ha informado en pacientes con VIH y retinitis por CMV. Sin embargo, hay algunas diferencias en la frecuencia de ciertas reacciones. El ganciclovir intravenoso se asocia con un menor riesgo de diarrea en comparación con valganciclovir oral. La pirexia, las infecciones por cándida, la depresión, la neutropenia grave (RAN <500/µl) y las reacciones cutáneas se notifican con mayor frecuencia en pacientes con VIH. En receptores de trasplante de órganos se han notificado más frecuentemente disfunciones renales y hepáticas.

probable en los de alto riesgo que en los de riesgo habitual (58,1% frente a 21,8%, p= 0,0001). 12 pacientes (9,8%) desarrollaron enfermedad por CMV (8 de alto riesgo, frente a 4 de riesgo habitual, p=0,03). 3 pacientes desarrollaron rechazo agudo durante los 6 meses posteriores a la detección de CMV, pero CMV fue precedido por rechazo en 13 pacientes. No hubo muertes secundarias a CMV. Un total de 38,5% de los pacientes recibieron medicamentos antivirales más allá de su profilaxis postoperatoria inicial.

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

En un estudio aleatorizado y controlado, 100 recién nacidos (≤ 1 mes de edad) con enfermedad congénita por CMV sintomática con compromiso del SNC, recibieron 6 semanas de ganciclovir intravenoso 6 mg/Kg cada 12 horas o no recibieron tratamiento.

Del total de los pacientes, 42 cumplieron con todos los criterios del estudio y tuvieron evaluaciones audiométricas tanto al inicio como a los 6 meses. De estos, 25 recibieron ganciclovir y 17 no recibieron tratamiento.

De los que recibieron ganciclovir, 21 de 25 mejoraron la audición o mantuvieron una audición normal desde el inicio hasta los 6 meses, en comparación con 10/17 en pacientes control (84% y 59% respectivamente, p=0,06). Ninguno de los que recibieron ganciclovir tuvo un empeoramiento de la audición desde el inicio hasta los 6 meses, en comparación con 7 pacientes de control (p < 0,01). Un año después del inicio 5/24 de los pacientes que recibieron ganciclovir y 13/19 de los pacientes de control habían empeorado la audición (p< 0,01).

En el curso del estudio, 29/46 de los pacientes tratados con ganciclovir tuvieron neutropenia, en comparación con 9/43 de los pacientes de control (p< 0,1).

Hubo 9 muertes durante el estudio, 3 en el grupo de ganciclovir y 6 en el grupo de control. Ninguna muerte estuvo relacionada con la medicación del estudio.

En un estudio controlado aleatorizado de fase III, 100 recién nacidos (de 3 hasta 33 días de edad, con una mediana de edad de 12 días) con CMV congénito sintomático grave con el SNC afectado, recibieron o 6 mg/Kg de ganciclovir por vía intravenosa dos veces al día durante 6 semanas (n=48) o ningún tratamiento antiviral (n=52). Los bebés que recibieron ganciclovir tuvieron mejores resultados de desarrollo neurológico a los 6 y 12 meses en comparación con los que no recibieron tratamiento antiviral. Aunque los que recibieron ganciclovir tuvieron algunos retrasos y resultados neurológicos normales, la mayoría todavía estaba atrasada en lo que se consideraría 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.

Un estudio retrospectivo investigó el efecto del tratamiento antiviral en la pérdida de la audición tardía en lactantes con infección por CMV congénita (de 4 meses hasta 34 meses de edad, con una edad media de 10,3 ± 7,8 meses, y una mediana de edad de 8 meses). El estudio incluyó 21 lactantes con au-dición normal al nacer que desarrollaron una pérdida auditiva tardía. El tratamiento antiviral consistió en: - Ganciclovir intravenoso 5 mg/Kg al día durante 6 semanas seguido de valganciclovir oral 17 mg/Kg dos veces al día durante 6 semanas y luego diariamente hasta 1 año de edad, o

- Valganciclovir oral 17 mg/Kg dos veces al día durante 12 semanas y luego diariamente durante 9 meses. Ninguno de los niños requirió ni implante coclear y la pérdida auditiva mejoró en el 83% de los oídos afectados por la pérdida auditiva al inicio del estudio. La neutropenia fue el único efecto secundario informado pero no fue necesario suspender el tratamiento en ningún paciente.

**Farmacocinética**

La exposición sistémica (AUC<sub>0-12</sub>) informado después de la dosificación con una infusión única IV de 1 hora de 5mg/Kg de ganciclovir en pacientes adultos con trasplante de hígado fue en promedio de 50,6 μg.h/ml (CV% 40).

En esta población la concentración plasmática (C<sub>max</sub>) fue en promedio 12,2 μg/ml (CV% 24).

**Distribución**

El volumen de distribución de ganciclovir administrado por vía intravenosa se correlaciona con el peso corporal. El volumen de distribución en estado estacionario tiene un intervalo de 0,54-0,87 L/kg. La unión a las proteínas plasmáticas es del 1% -2% para las concentraciones de ganciclovir entre 0,5 y 51 μg/mL. El ganciclovir penetra el líquido cefalorraquídeo, donde las concentraciones observadas alcanzan el 24% -67% de las concentraciones plasmáticas.

**Biotransformación**

El ganciclovir no se metaboliza en un grado significativo.

**Eliminación**

El ganciclovir se elimina predominantemente por excreción renal mediante filtración glomerular y secreción tubular activa de ganciclovir inalterado. En pacientes con función renal normal, más del 90% de la dosis de ganciclovir administrada por vía intravenosa se recupera sin cambios en la orina en 24 horas. El aclaramiento sistémico medio varía de 2,64 ± 0,38 mL/min/kg a 4,52 ± 2,79 mL/min/kg y la depuración renal varía de 2,57 ± 0,69 mL/min/kg a 3,48 ± 0,68 mL/min/kg, correspondiente al 90% -101% del ganciclovir administrado. La semivida en sujetos sin insuficiencia renal oscila entre 2,73 ± 1,29 a 3,96 ± 1,78 horas.

**Linealidad/no linealidad**

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

**Pacientes con insuficiencia renal**

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

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

**Pacientes con insuficiencia renal en tratamiento con hemodiálisis**

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

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

**Pacientes con insuficiencia hepática**

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

**Población pediátrica**

La farmacocinética de ganciclovir IV (administrado en una dosis de 200 mg/m<sup>2</sup>) se investigó en dos estudios en pacientes pediátricos con trasplante hepático y renal con edades desde 3 meses hasta 16 años de edad y se evaluaron utilizando un modelo farmacocinético poblacional. El aclaramiento de creatinina (CrCL) se identificó como covariable estadísticamente significativa y la altura del paciente como covariable estadísticamente significativa para el aclaramiento de ganciclovir, el volumen en el estado estacionario y el volumen de distribución periférico. Cuando se incluyeron el CrCL y la altura en el modelo, se tuvieron en cuenta las diferencias aparentes en la farmacocinética de ganciclovir en varios grupos de edad, y ni la edad, ni el sexo, ni los tipos de trasplante de órgano fueron covariables significativas en estas poblaciones.

La Tabla 1 proporciona los parámetros farmacocinéticos estimados por grupo de acuerdo a la edad.

**Tabla 1- Parámetros farmacocinéticos tras la administración de ganciclovir IV, administrado de acuerdo al ASC (200 mg/m<sup>2</sup>) en pacientes trasplantados de órganos sólidos renales y hepáticos expresados como medianas (mínima – máxima).**

	< 6 años	De 6 hasta < 12 años	≥ 12 hasta ≤ 16 años
	n = 17	n = 9	n = 17
CL (L/h)	4,23 (2,11-7,92)	4,03 (1,88-7,8)	7,53 (2,89-16,8)
Vcent (L)	1,83 (0,45-5,05)	6,48 (3,34-9,95)	12,1 (3,6-16,4)
Vperif (L)	5,81 (2,9-11,5)	16,4 (11,3-20,1)	27 (10,6-39,3)
Vss (L)	8,06 (3,35-16,6)	22,1 (14,6-30,1)	37,9 (16,5-57,2)
AUC <sub>0-24h</sub> (μg.h/ml)	24,3 (14,1-38,9)	40,4 (17,7-48,6)	37,6 (19,2-80,2)
C <sub>max</sub> (μg/ml)	12,1 (9,17-15)	13,3 (4,73-15)	12,4 (4,57-30,8)

Además, se estudió la farmacocinética de ganciclovir intravenoso administrado según un régimen de dosificación aprobado para adultos (infusión IV de 5 mg/Kg administrado durante 1 hora) en un pequeño grupo de lactantes y niños con función renal normal, de 9 meses hasta 12 años de edad (n=10, media de edad 3,1 años).

La exposición medida por el AUC<sub>0-12</sub> el día 1 (n=10) y el AUC<sub>0-12</sub> en el día 14 (n=7) fueron 19,4±7,1 y 24,1±14,6 μg.h/ml con valores de C<sub>max</sub> de 7,59±3,21 μg/ml (Día 1) y 8,31±4,9 μg/ml (Día 14) respectivamente. Se observó una tendencia hacia exposiciones más bajas en pacientes pediátricos jóvenes con la dosificación basada en el ajuste del peso corporal utilizado en este estudio. En pacientes de hasta 5 años de edad, los valores promedio deAUC<sub>0-12</sub> el día 1 (n=7) y elAUC<sub>0-12</sub> el día 14 (n=4) fueron 17,7±5,5 y 17,1±7,5 μg.h/ml.

El régimen de dosificación de ganciclovir IV basado en el ASC y la función renal (3 x ASC x CrCLS) derivado del algoritmo de dosificación pediátrica con valganciclovir, conduce a exposiciones similares con ganciclovir en la población pediátrica desde el nacimiento hasta los 16 años de edad (ver Tabla 2).

**Tabla 2- AUC<sub>0-24h</sub> (g.h/ml) Simulado\* de ganciclovir en pacientes pediátricos tratados con una dosis de ganciclovir (mg), de acuerdo a 3 x ASC x CrCLs, administrados como infusión de 1 hora.**

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

*AUC= área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo; ASC= área de superficie corporal; CrCL= aclaramiento de creatinina; máx= máximo; mín= mínimo.*

*\*Las simulaciones se realizan utilizando un modelo farmacocinético de población pediátrica validado y los datos demográficos de pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con valganciclovir o ganciclovir en estudios clínicos (n=1743 registros de datos).*

**Pacientes ancianos**

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

**POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

**Tratamiento de la enfermedad por CMV**

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

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

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

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

**Población pediátrica desde el nacimiento hasta < 12 años de edad**

Los datos pediátricos disponibles se describen en las secciones de “Propiedades Farmacodinámicas” y “Propiedades Farmacocinéticas”, pero no se puede hacer una recomendación sobre la posología.

**Prevención de la enfermedad por CMV mediante terapia preventiva**

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

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

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

**Prevención de la enfermedad por CMV mediante profilaxis universal**

**Adultos y adolescentes mayores de 16 años de edad**

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

**Población pediátrica desde el nacimiento hasta los 16 años de edad inclusive**

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

Dosis pediátrica (mg)= 3 x ASC x CrCLS (ver fórmulas de Mosteller y de aclaramiento de creatinina de Schwartz a continuación). Si el aclaramiento de creatinina calculado con la ecuación de Schwartz excede los 150 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, se deberá utilizar en la ecuación un valor máximo de 150 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Mosteller ASC (m<sup>2</sup>): 






√




altura (cm)
x
peso (kg)



3600




{\displaystyle \sqrt {\frac {altura (cm)\ x\ peso (kg)} {3600}}}

Schwartz (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) = 






k
x
altura (cm)



creatinina sérica (mg/dl)




{\displaystyle \frac {k x altura (cm)} {creatinina sérica (mg/dl)}}

Donde k= 0,33 para niños < 1 año de edad con bajo peso al nacer, 0,45 para niños < 2 años, 0,55 para niños entre 2 a 13 años y niñas entre 2 a 16 años, y 0,7 para niños entre 13 a 16 años. Se deberá utilizar la dosis de adultos en niños mayores a 16 años.

Los valores de k provistos se basan en el método de Jaffe de medición de creatinina sérica, y puede requerir una corrección cuando se utilicen métodos enzimáticos.Se recomienda la revisión periódica de los niveles de creatinina sérica, altura y peso y en base a ello se corrija la dosis.

**Instrucciones de dosificación especiales**

**Empleo en insuficiencia renal**

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

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

**Tabla 3 - Modificaciones de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.**

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

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

Para hombres: 



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

(
72
)
x
(
0,011
x
Creatinina sérica [
μmol/L]
)




{\displaystyle (140- edad [años]) x (peso corporal [kg]) (72) x (0,011 x Creatinina sérica [\mu mol/L])}

Para mujeres: valor masculino x 0,85

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

**Empleo en insuficiencia hepática**

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

**Leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia severas**

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

**Pacientes ancianos**

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

**Método de administración**

**Preparación del concentrado reconstituido**

Se debe utilizar técnica aséptica para reconstituir ganciclovir liofilizado.

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

*No utilice agua bacteriostática para inyección que contenga parabenos ( parahidroxi benzoaatos), ya que éstos son incompatibles con el ganciclovir.*

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

**Preparación de la solución diluida final para infusión**

Basándose en el peso del paciente, el volumen apropiado debe retirarse con una jeringa del vial y diluirse adicionalmente en una solución de infusión apropiada. Añadir un volumen de 100 ml de diluyente a la solución reconstituída.

No se recomiendan concentraciones de infusión superiores a 10 mg/ml.

Las soluciones de cloruro sódico, dextrosa al 5%, Ringer o Ringer lactato han demostrado ser químicas o físicamente compatibles con ganciclovir.

Ganciclovir no debe mezclarse con otros productos intravenosos.

La solución diluida se debe infundir por vía intravenosa durante 1 hora. No se debe administrar por vía intramuscular o subcutánea, ya que puede producir una intensa irritación del tejido debido al elevado pH (ˆ 11) de la solución de ganciclovir.

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

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

**Precaución**

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

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

- No se deben exceder las dosis, frecuencia y velocidad de infusión recomendadas.

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

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

**CONTRAINDICACIONES**

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

-Lactancia.

**ADVERTENCIAS**

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

**Hipersensibilidad cruzada**

Debido a la similitud de la estructura química del ganciclovir a la del aciclovir y del penciclovir, es posible una reacción de hipersensibilidad cruzada entre estos fármacos. Por lo tanto, se debe tener precaución al prescribir ganciclovir a pacientes con hipersensibilidad conocida al aciclovir o al penciclovir (o a sus profármacos, valaciclovir o famciclovir, respectivamente).

**Mutagenicidad, teratogenicidad, carcinogenicidad, fertilidad y anticoncepción**

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

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

**Mielosupresión**

Ganciclovir debe utilizarse con precaución en pacientes con citopenia hematológica preexistente o antecedentes de citopenia hematológica relacionada con fármacos y en pacientes que reciben radioterapia. Se ha observado leucopenia grave, neutropenia, anemia, trombotocitopenia, pancitopenia y depresión de la médula ósea en pacientes tratados con ganciclovir.

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

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

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

**Insuficiencia renal**

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

**Uso con otros medicamentos**

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

Los pacientes tratados con ganciclovir y didanosina, medicamentos mielosupresores o que afectan la función renal, deben ser monitoreados para detectar signos de sumatoria de