

FICHA TÉCNICA

CYMEVENE® 250 mg Cápsulas

Ganciclovir

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CYMEVENE® 250 mg Cápsulas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene: Ganciclovir (D.C.I.), 250 mg; excipiente, c.s.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas de gelatina dura.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

CYMEVENE® 250 mg Cápsulas administrado por vía oral, está indicado en el tratamiento de mantenimiento de la retinitis por Citomegalovirus (CMV) en pacientes afectados por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), en los cuales la retinitis se ha estabilizado tras el tratamiento de inducción apropiado.

Asimismo, CYMEVENE® 250 mg Cápsulas administrado por vía oral, está indicado en la prevención de la enfermedad por CMV en pacientes VIH+ con riesgo de desarrollar dicha enfermedad por CMV.

4.2 Posología y forma de administración

Posología standard

Tratamiento de Retinitis por CMV: Para los pacientes con retinitis por CMV estable tras el tratamiento de inducción apropiado, se recomienda una dosis de mantenimiento de 1000 mg de CYMEVENE® 3 veces al día, administrados por vía oral junto con las comidas. Puede emplearse un régimen de dosificación alternativo de 500 mg 6 veces al día administrados junto con alimento.

Prevención de la enfermedad por CMV: La dosis profiláctica recomendada de CYMEVENE® 250 mg Cápsulas es de 1000 mg diarios 3 veces al día, con las comidas.

Instrucciones especiales de dosificación

Modificaciones en la posología / Hematológicas: En pacientes tratados con CYMEVENE®, se ha observado granulocitopenia (neutropenia), anemia, y

trombocitopenia. La terapia con CYMEVENE® no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos es menor de 500 células/mm³ o el recuento de plaquetas es menor de 25.000 células/mm³. Se deben considerar reducciones de la dosificación en pacientes con neutropenia, anemia, y/o trombocitopenia.

Reducción de la dosis / Alteración renal: Se recomienda reducir la dosis en pacientes con la función renal alterada. La dosis de CYMEVENE® administrada por vía oral debe ser modificada de acuerdo a la tabla siguiente:

Aclaramiento de Dosis oral de CYMEVENE®

la creatinina *

(ml/min)

≥ 70 1000 mg / 3 veces al día ó 500 mg / 3 h / 6 veces al día

50 - 69 1500 mg / día ó 500 mg / 3 veces al día

25 - 49 1000 mg / día ó 500 mg / 2 veces al día

10 - 24 500 mg / día

< 10 500 mg / 3 veces a la semana, tras hemodiálisis

Para calcular un aclaramiento de creatinina * estimado:

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

aclaramiento creatinina hombres = -----

72 x [0,011 x creatinina sérica (mmol/l)]

o bien: (140) - (edad [años]) x (peso corporal [kg])

72 x [creatinina sérica (mg/dl)]

aclaramiento creatinina mujeres = 0,85 x valor del hombre

4.3 **Contraindicaciones**

CYMEVENE® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al ganciclovir o al aciclovir.

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Hematológicas: LA TOXICIDAD CLÍNICA DE CYMEVENE® INCLUYE LEUCOPENIA, ANEMIA Y TROMBOCITOPENIA; POR LO QUE PUEDEN SER NECESARIAS MODIFICACIONES DE LA POSOLOGÍA (ver "Posología y forma de administración"). Se recomienda que se realicen frecuentemente recuentos sanguíneos completos, incluyendo plaquetas.

Uso en pacientes con alteración renal: Si la función renal está alterada, se recomienda ajustar la dosis en base al aclaramiento de creatinina (ver "Posología y forma de administración").

Uso en ancianos: CYMEVENE® debe ser administrado a pacientes ancianos considerando especialmente su estado renal.

Uso pediátrico: EL USO DE CYMEVENE® EN NIÑOS DEBE EFECTUARSE CON PRECAUCIÓN EXTREMA DEBIDO A LA PROBABILIDAD DE CARCINOGENICIDAD A LARGO PLAZO Y TOXICIDAD REPRODUCTIVA.

LA ADMINISTRACIÓN EN NIÑOS DEBE LLEVARSE A CABO TRAS UNA CUIDADOSA EVALUACIÓN Y SOLAMENTE CUANDO LOS BENEFICIOS POTENCIALES DEL TRATAMIENTO SUPEREN LOS RIESGOS.

Mutagénesis y carcinogénesis: En modelos experimentales, CYMEVENE® ha mostrado actividad mutagénica y carcinogénica. CYMEVENE® debe considerarse un teratógeno y carcinógeno potencial en humanos.

Alteración de la fertilidad: Se considera que la administración de CYMEVENE® puede dar lugar a una inhibición temporal o permanente de la espermatogénesis. Los resultados obtenidos en estudios con animales indican que la supresión de la fertilidad puede ocurrir también en la mujer.

Contracepción: Se recomienda que las mujeres en edad fértil tomen medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento. En los pacientes varones se recomienda el empleo de métodos anticonceptivos de barrera a lo largo del tratamiento con CYMEVENE® y durante al menos 90 días siguientes al mismo.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Probenecida:

Reduce el aclaramiento renal del Ganciclovir en un 22% e incrementa su AUC aproximadamente un 50%.

Zidovudina:

Puede dar lugar a un incremento del AUC de zidovudina en aproximadamente un 20% y una disminución del AUC del Ganciclovir de un 20%.

Didanosina:

El AUC de la didanosina prácticamente se duplica, debiendo ser controlado estrechamente debido a sus efectos adversos. Cuando Ganciclovir se administra previamente a didanosina (2 horas), el AUC disminuye un 20% aproximadamente pero no se observa este efecto sobre el AUC del Ganciclovir cuando ambos fármacos se administran concomitantemente.

Imipenen-cilastatina:

La administración conjunta de CYMEVENE® y de esta asociación puede producir convulsiones generalizadas, por lo que su administración concomitante no debe ser usada a no

ser que los beneficios potenciales superen a los riesgos.

Es posible un aumento de la toxicidad con otros fármacos conocidos por ser mielosupresores o asociados a alteración renal.

4.6 **Embarazo y lactancia**

Embarazo / Efectos teratogénicos: No hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas, por lo que CYMEVENE[®] no debe utilizarse durante el embarazo. En modelos animales CYMEVENE[®] ha mostrado ser teratogénico.

Lactancia: Se desconoce si el CYMEVENE[®] se excreta en la leche materna. Por ello, no debe administrarse durante el período de lactancia. Se desconoce el período de tiempo mínimo que debe transcurrir desde la administración de la última dosis de CYMEVENE[®] antes de reanudar la lactancia.

4.7 **Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria**

En algunos pacientes la administración de CYMEVENE puede producir mareos y somnolencia. Por este motivo, especialmente al principio del tratamiento, se recomienda precaución al conducir vehículos ó utilizar maquinaria

4.8 **Reacciones adversas**

Efectos adversos en Ensayos Clínicos comparativos entre CYMEVENE[®] viales y CYMEVENE[®] 250 mg cápsulas en el Tratamiento de Mantenimiento de Retinitis por CMV, y CYMEVENE[®] 250 mg cápsulas frente a Placebo en la Prevención de la enfermedad por CMV.

Durante los ensayos clínicos comparativos entre CYMEVENE[®] administrado por vía oral y CYMEVENE[®] intravenoso para el tratamiento de mantenimiento de la retinitis por CMV, la administración de CYMEVENE[®] tuvo que interrumpirse de forma prematura en el 9% de los sujetos (16/179) que recibieron CYMEVENE[®] intravenoso, frente al 10% de los sujetos (32/326) que recibieron CYMEVENE[®] oral, a causa de la aparición de efectos adversos, nuevas enfermedades, empeoramiento de las enfermedades existentes, o aparición de valores anormales de laboratorio.

Durante un ensayo clínico de CYMEVENE[®] 250 mg cápsulas frente a placebo para la prevención de la enfermedad por CMV, en pacientes VIH+ con riesgo de desarrollar la enfermedad por CMV, el 19% de los sujetos (91/486) aleatorizados para CYMEVENE[®] 250 mg cápsulas, y el 16% de sujetos (38/239) aleatorizados para placebo, tuvieron que interrumpir el tratamiento de forma prematura a causa de la aparición de efectos adversos, nuevas enfermedades, empeoramiento de las enfermedades existentes, o aparición de valores de laboratorio anormales.

La tabla siguiente, muestra la frecuencia de efectos adversos en tres ensayos clínicos controlados para el tratamiento de mantenimiento de la retinitis por CMV (ICM 1653, ICM 1774, AVI 034), o un ensayo clínico controlado-placebo para la prevención de la enfermedad por CMV (ICM 1654). Dichos efectos adversos son los que se consideraron como "probable" o "posiblemente" relacionados con el tratamiento, ocurridos en más del 1% de los sujetos tratados con CYMEVENE[®] intravenoso o CYMEVENE[®] 250 mg cápsulas administrado vía oral (3000 mg diarios).

	Estudios sobre Tratamiento		Estudios sobre Prevención	
	ICM 1653, ICM 1774, AVI 034		ICM 1654	
	Ganciclovir Cápsulas	Ganciclovir Intravenoso	Ganciclovir Cápsulas	Placebo
Reacciones Adversas	Número (%) de Pacientes n = 326	Número (%) de Pacientes n = 179	Número (%) de Pacientes n = 478	Número (%) de Pacientes n = 234
Leucopenia	73 (22.4)	64 (35.8)	62 (13.0)	13 (5.6)
Diarrea	42 (12.9)	13 (7.3)	77 (16.1)	28 (12.0)
Nauseas	28 (8.6)	12 (6.7)	54 (11.3)	31 (13.2)
Anemia	22 (6.7)	25 (14.0)	10 (2.1)	7 (3.0)
Dolor Abdominal	18 (5.5)	3 (1.7)	22 (4.6)	11 (4.7)
Trombocitopenia	14 (4.3)	6 (3.4)	9 (1.9)	2 (0.9)
Astenia	13 (4.0)	10 (5.6)	16 (3.3)	12 (5.1)
Cefalea	12 (3.7)	4 (2.2)	16 (3.3)	11 (4.7)
Anorexia	11 (3.4)	6 (3.4)	23 (4.8)	9 (3.8)
Flatulencia	11 (3.4)	2 (1.1)	21 (4.4)	12 (5.1)
Vómitos	9 (2.8)	6 (3.4)	11 (2.3)	8 (3.4)
Erupción cutánea	8 (2.5)	2 (1.1)	24 (5.0)	7 (3.0)
Dispepsia	7 (2.1)	1 (0.6)	18 (3.8)	8 (3.4)
Nauseas y vómitos	7 (2.1)	0	4 (0.8)	0
Prurito	7 (2.1)	1 (0.6)	8 (1.7)	2 (0.9)
Insomnio	2 (0.6)	0	9 (1.9)	6 (2.6)
Fiebre	6 (1.8)	1 (0.6)	12 (2.5)	6 (2.6)
Pérdida de peso	0	0	8 (1.7)	1 (0.4)
Mareo	3 (0.9)	0	5 (1.0)	4 (1.7)
Parestesia	1 (0.3)	2 (1.1)	4 (0.8)	4 (1.7)
Sequedad de boca	1 (0.3)	0	7 (1.5)	5 (2.1)
Pruebas de la función hepática anormales	5 (1.5)	2 (1.1)	5 (1.0)	3 (1.3)
Dolor	5 (1.5)	1 (0.6)	6 (1.3)	0

Alopecia	2 (0.6)	2 (1.1)	4 (0.8)	0
Alteración del gusto	2 (0.6)	1 (0.6)	5 (1.0)	3 (1.3)
Depresión	0	1 (0.6)	5 (1.0)	0
Malestar	1 (0.3)	0	5 (1.0)	1 (0.4)
Neuropatía	0	0	5 (1.0)	1 (0.4)
Infección	4 (1.2)	2 (1.1)	0	0
Sepsis	0	6 (3.4)	0	0
Inflamación en el lugar de la inyección	0	3 (1.7)	0	0
Dolor en el lugar de la inyección	0	2 (1.1)	0	0
Flebitis	0	3 (1.7)	0	0

Las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia del 1% o menor, en los tres ensayos clínicos controlados para el tratamiento de mantenimiento de la retinitis por CMV (ICM 1653, ICM 1774, AVI 034) o el ensayo clínico controlado para la prevención de la enfermedad por CMV (ICM 1654), que se consideraron como "probable" o "posiblemente" relacionadas con el tratamiento con CYMEVENE® intravenoso u oral, fueron:

Generales: Dilatación abdominal, dolor de espalda, celulitis, dolor torácico, escalofríos, aumento del nivel del fármaco (ganciclovir), abscesos, edema y hemorragia en el lugar de la inyección, valores anormales de laboratorio, reacciones de fotosensibilidad.

Sistema digestivo: estomatitis aftosa, estreñimiento, disfagia, eructos, esofagitis, incontinencia fecal, gastritis, hemorragia gastrointestinal, hepatitis, ictericia, ulceración bucal, desórdenes linguales.

Sistema linfático y hemático: anemia hipocrómica, pancitopenia, esplenomegalia.

Sistema respiratorio: aumento de la tos, disnea, faringitis.

Sistema nervioso: sueños anormales, marcha anormal, agitación, amnesia, ansiedad, ataxia, confusión, labilidad emocional, euforia, agitación, hipertonia, hiperestesia, disminución de la libido, reacción maníaca, mioclonía, parestesia, convulsiones, somnolencia, pensamientos anormales, temblores.

Piel y tejidos anejos: acné, piel seca, rash maculopapular, sudoración.

Organos sensoriales: visión anormal, ambliopía, ceguera, conjuntivitis, sordera, dolor de oído, dolor ocular, glaucoma, desprendimiento de retina, tinnitus, alteración del vítreo.

Desórdenes nutricionales y metabólicos: incremento de la fosfatasa alcalina, de la creatinina, de la fosfocreatina-quinasa, hiperglucemia, hipopotasemia, aumento de la dehidrogenasa láctica, aumento de la SGOT, y SGPT.

Sistema cardiovascular: tromboflebitis profunda, hipertensión, migraña, vasodilatación.

Sistema genitourinario: dolor de mama, disminución del aclaramiento de creatinina, fallo renal, alteración de la función renal, frecuencia urinaria, infección del tracto urinario.

Sistema musculoesquelético: artralgia, dolor óseo, calambres en las piernas, mialgia, miastenia.

Otros efectos adversos no mencionados anteriormente, que se detectaron en diferentes ensayos clínicos como posible o probablemente relacionados con CYMEVENE® y que aparecieron con una frecuencia del 1% o menor fueron los siguientes: abscesos, arritmia, fiebre y escalofríos, coma, disminución de la glucemia, edema, eosinofilia, edema facial, erupción fija, hematuria, hipotensión, aumento del nivel de nitrógeno en sangre (en forma de urea), edema en el lugar de la inyección, depresión medular, melena, dolor de cuello, rigidez de cuello, nerviosismo, pancreatitis, fotofobia, neumonía, sicosis, decoloración de la piel, trismo, urticaria, rash vesiculobuloso.

NOTA: Los siguientes efectos adversos en pacientes que reciben ganciclovir, pueden ser potencialmente fatales: pancreatitis, sepsis, fallo de órganos múltiple.

Reacciones adversas comunicadas espontáneamente durante la experiencia post-comercialización con CYMEVENE® viales.

Las reacciones adversas relacionadas a continuación, han sido comunicadas espontáneamente desde la introducción en el mercado de CYMEVENE® viales y no se han incluido previamente en base a la experiencia durante los ensayos clínicos. Estos efectos han sido notificados de forma infrecuente por lo que los datos son insuficientes para estimar la incidencia con la que han ocurrido, o establecer una relación con el uso de ganciclovir. Estas reacciones pueden aparecer como parte de un proceso de enfermedad oculto, y no representan necesariamente el tipo, gravedad o prevalencia de reacciones adversas que ocurren en la práctica clínica. Estos informes voluntarios incluyen los siguientes:

acidosis, reacción alérgica, reacción anafiláctica, artritis, broncoespasmo, paro cardíaco, conducción cardíaca anormal, cataratas, colestasis, anomalía congénita, sequedad ocular, disestesia, disfasia, aumento de los niveles de triglicéridos, encefalopatía, dermatitis exfoliativa, reacción extrapiramidal, facioplejía, alucinaciones, anemia hemolítica, fallo hepático, hiponatremia, HAD sérica inapropiada, infertilidad, úlcera intestinal, hipertensión intracraneal, irritabilidad, pérdida de memoria, pérdida del olfato, mielopatía, intestino perforado, isquemia periférica, fibrosis pulmonar, rabdomiólisis, síndrome de Stevens-Johnson, hemorragia cerebral, hipotrofia testicular, taquiarritmias ventriculares (Torsades de Pointes), vasculitis, taquicardia ventricular.

4.9 Sobredosificación

No se ha registrado ningún caso de sobredosificación con CYMEVENE® administrado por vía oral. Dosis de hasta 6000 mg/día, administradas bien como 1000 mg 6 veces al día o bien como 2000 mg 3 veces al día, solamente dieron lugar a neutropenia transitoria como signo de toxicidad. El efecto de la administración de dosis superiores a 6000 mg/día no ha sido estudiado.

En caso de sobredosificación, es aconsejable proceder a una hemodiálisis e hidratación con objeto de reducir los niveles plasmáticos de CYMEVENE®.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

CYMEVENE® es un fármaco antiviral, activo contra todos los virus del grupo herpes, humanos, incluyendo el citomegalovirus

Resistencia viral: La definición actual de resistencia de CMV al ganciclovir *in vitro* es IC50 > 12.0 µ M. Aunque se dan casos de resistencias de CMV al ganciclovir en individuos con SIDA, parecen ser infrecuentes. Es también infrecuente el desarrollo de resistencia viral *in vitro* durante la administración de ganciclovir oral de forma profiláctica en individuos VIH+. También se ha asociado el desarrollo de resistencia con el posterior fallo del tratamiento. La resistencia viral *in vitro* se ha observado también en pacientes que han recibido tratamiento prolongado con CYMEVENE® viales. Se debería considerar la posibilidad de resistencia viral en pacientes que demuestren una baja respuesta clínica o una persistente excreción viral durante la terapia.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción: La biodisponibilidad absoluta de CYMEVENE® 250 mg cápsulas cuando se administra por vía oral en condiciones de ayuno, es de aproximadamente un 5%, y alcanza un promedio del 6% al 9% cuando se administra con las comidas.

Distribución: Para CYMEVENE® 250 mg cápsulas, solamente se ha observado una ligera correlación débil entre el AUC y el peso recíproco; no se requiere posología oral acorde con el peso. El volumen de distribución en estado de equilibrio del de CYMEVENE® tras la administración intravenosa se estima en 0,74 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas es del 1 - 2 % para concentraciones de ganciclovir de 0,5 µ /ml y 51 µ /ml.

Metabolismo: Tras la administración oral de una dosis única de 1000 mg de ganciclovir marcado con ¹⁴C, aproximadamente un 86% de la dosis administrada se recupera en heces y aproximadamente un 5% se recupera en orina. No se recupera ningún metabolito cuantificado en más de un 1% al 2% de radioactividad, ni en orina, ni en heces.

Excreción: La vía de eliminación mayoritaria del CYMEVENE® absorbido, es la excreción renal por filtración glomerular y secreción tubular activa, del fármaco inalterado.

Propiedades farmacocinéticas en situaciones clínicas especiales

Alteración renal: Debido a la reducción del aclaramiento renal, se ha comprobado que en pacientes con disfunción renal, la vida media y las concentraciones plasmáticas / séricas del ganciclovir se ven aumentadas. Se recomiendan ajustes posológicos en estos pacientes. (ver "Posología y forma de administración").

La hemodiálisis reduce los niveles plasmáticos de Ganciclovir en aproximadamente un 50%.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Relación de excipientes

Croscarmelosa sódica, estearato magnésico, povidona, gelatina, lauril sulfato sódico, óxido de hierro amarillo (E172), dióxido de titanio (E171), índigo carmín (E132), laca, alcohol etílico, alcohol isopropílico, alcohol n-butílico, propilenglicol, hidróxido amónico, hidróxido potásico, óxido de hierro negro (E172) y agua.

6.3 **Período de validez**

El período de caducidad es de 2 años.

6.4 **Precauciones especiales de conservación**

Las cápsulas se deberán almacenar a temperatura inferior a 30°C.

6.5 **Naturaleza y contenido del recipiente**

CYMEVENE se presenta en frascos de vidrio de color topacio, de 160 ml (84 cápsulas), con tapón a rosca de polipropileno resistente a la apertura por los niños y con cierre de inviolabilidad, relleno de poliuretano como protector frente al daño mecánico y unidad desecante de sílica gel.

6.6 **Instrucciones de uso y manipulación**

Puesto que CYMEVENE® ha mostrado actividad carcinogénica y mutagénica, deben extremarse las precauciones en el manejo de CYMEVENE® 250 mg Cápsulas.

Evitar el contacto directo del polvo contenido en las cápsulas de CYMEVENE® con la piel o las membranas mucosas. Si esto ocurriera, se deberá lavar cuidadosamente la zona con agua y jabón y enjuagar los ojos con agua corriente.

Las cápsulas no deben ser abiertas ni aplastadas.

6.7 **Nombre y domicilio del titular**

PRODUCTOS ROCHE, S.A.

Josefa Valcárcel N°42

28027 Madrid

Enero, 2000