Información Para Prescribir
Ganciclovir 500 mg

Ítem	Descripción
Nombre del medicamento	Ganciclovir 500 mg
Composición	Cada frasco ampolla contiene Ganciclovir sódico, equivalente a Ganciclovir base 500 mg.
Forma farmacéutica	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable
Clasificación terapéutica	Grupo farmacoterapéutico: antivirales de uso sistémico, antivirales de acción directa, nucleósidos y nucleótidos, excluyendo inhibidores de la transcriptasa inversa Código ATC: J05AB06
Vía de administración	I.V.
Datos Clínicos	
Indicaciones[1]	Tratamiento de retinitis por *citomegalovirus* (CMV) en pacientes inmunocomprometidos y para la prevención de la enfermedad por CMV en pacientes trasplantados con riesgo a desarrollarla.
Dosis y Posología[2]	***Tratamiento de la enfermedad por CMV*** ***Adultos y población pediátrica ≥ 12 años 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 enfermedad por CMV progrese, tanto durante el tratamiento de mantenimiento o si el tratamiento con Ganciclovir se ha retirado, puede ser tratado de nuevo utilizando la posología del tratamiento de inducción. ***Población pediátrica desde el nacimiento a <12 años:*** Los datos en pediatría disponibles actualmente se describen en las secciones propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, pero no se puede hacer una recomendación posológica. ***Prevención de la enfermedad por CMV utilizando tratamiento preventivo*** ***Adultos y población pediátrica ≥12 años con función renal normal:*** • 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 enfermedad por CMV, se deben consultar las guías de tratamiento locales. ***Población pediátrica desde el nacimiento a < 12 años:*** Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, pero no se puede hacer una recomendación posológica.

Prevención de enfermedad por CMV utilizando profilaxis universal

Adultos y población pediátrica >16 años:

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

Población pediátrica desde el nacimiento a ≤ 16 años:

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

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

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

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

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

donde k = 0.33 para pacientes de edad <1 año con bajo peso en el nacimiento, 0.45 para pacientes de edad <2 años, 0.55 para niños de edad de 2 a <13 años y niñas de edad de 2 a 16 años, y 0.7 para niños de edad de 13 a 16 años. Consulte la dosis para adultos para pacientes mayores de 16 años.

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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

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

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

CrCl	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento
>70 ml/min	5,0 mg/kg cada12h	5,0 mg/kg/día
50-69 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:

$$\text{Depuración (ml/min)en hombres} = \frac{(140 - \text{edad}) * \text{Peso (kg)}}{72 * \text{Creatinina sérica (mg/dl)}}$$

$$\text{Depuración (ml/min)en mujeres} = (0{,}85) * (\text{Valor superior})$$

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

Insuficiencia hepática
No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Ganciclovir en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección propiedades farmacocinéticas)

Leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia graves
Antes de comenzar el tratamiento, ver sección precauciones y advertencias.
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 precauciones y advertencias y reacciones adversas).

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 propiedades farmacocinéticas).

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 bolos 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 reacciones adversas).
No se deben sobrepasar las dosis, la frecuencia y la velocidad de perfusión recomendadas.
Ganciclovir es un polvo para solución para perfusión. Después de la reconstitución Ganciclovir 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 consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección modo de preparación

***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 modo de preparación).

Contraindicaciones [1]	Hipersensibilidad al Ganciclovir, embarazo, lactancia, menores de 14 años, uso exclusivo del especialista y requiere chequeo hematológico periódico.
Advertencias y precauciones [2]	**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 Ganciclovir en pacientes con hipersensibilidad conocida a aciclovir o penciclovir (o a sus profármacos valaciclovir o famciclovir respectivamente). **Mutagenicidad, teratogenicidad, carcinogenicidad, fertilidad, y anticoncepción** Antes de iniciar el tratamiento con Ganciclovir, se debe advertir a los pacientes del riesgo potencial para el feto. En estudios con animales, se ha observado que Ganciclovir es mutagénico, teratogénico, carcinogénico y perjudicial para la fertilidad. Basado en estudios clínicos y no clínicos se considera probable que Ganciclovir inhiba la espermatogénesis de forma transitoria o permanente (ver secciones fertilidad, embarazó y lactancia, reacciones adversas y datos preclínicos de seguridad). 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 fertilidad, embarazó y lactancia, reacciones adversas y datos preclínicos de seguridad). 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 dosis y posología). Consultar guías de tratamiento. **Mielosupresión** Ganciclovir debe emplearse con precaución en pacientes con citopenia hematológica preexistente o con antecedentes de citopenia hematológica relacionada con medicamentos y en pacientes que estén recibiendo radioterapia. Se han observado casos graves de leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia y fallo de la médula ósea en pacientes tratados con Ganciclovir. No debe iniciarse este tratamiento si el recuento absoluto de neutrófilos es menor de 500 células/µl, o el recuento de plaquetas es menor de 25.000 células/ µl o el nivel de hemoglobina es menor de 8 g/dl (ver secciones dosis y posología y reacciones adversas). Se recomienda monitorizar el hemograma completo, incluido el recuento de plaquetas durante el tratamiento. En pacientes con insuficiencia renal, en neonatos y lactantes (ver sección reacciones adversas), 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/µl), en aquellos pacientes que hayan desarrollado leucopenia durante tratamientos previos con otras sustancias mielotóxicas, y en aquellos con insuficiencia renal. En pacientes con leucopenia, neutropenia, anemia y/o trombocitopenia grave, se recomienda considerar el tratamiento con factores de crecimiento hematopoyéticos y/o una

	suspensión del tratamiento con Ganciclovir (ver secciones dosis y posología y reacciones adversas). **Insuficiencia renal** Los pacientes con insuficiencia renal tienen más riesgo de toxicidad (especialmente toxicidad hematológica). Es necesaria una reducción de la dosis (ver secciones dosis y posología y propiedades farmacocinéticas). **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 interacciones con otros medicamentos). 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 interacciones con otros medicamentos). **Precauciones sobre excipientes[3]:** **Este medicamento contiene sodio. Debe tenerse en cuenta en pacientes con una dieta baja en sodio.**
Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción[2]	**<u>Interacciones farmacocinéticas</u>** ***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 Ganciclovir. ***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 advertencias y precauciones). ***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. **<u>Interacciones farmacodinámicas</u>** ***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 advertencias y precauciones). ***Zidovudina***

	Tanto la zidovudina como el Ganciclovir son capaces de causar neutropenia y anemia. Puede darse una interacción farmacodinámica cuando se administran estos fármacos de forma concomitante. Algunos pacientes no toleran el tratamiento conjunto a dosis completas (ver sección advertencias y precauciones). **<u>Otras interacciones farmacológicas potenciales</u>** La toxicidad puede verse aumentada cuando Ganciclovir se administra junto con otros medicamentos con efecto mielosupresor conocido o que se asocien a insuficiencia renal. Esto incluye agentes antiinfecciosos (como dapsona, pentamidina, flucitosina, anfotericina B, trimetoprim/sulfametoxazol), inmunosupresores (ej. ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetilo), agentes antineoplásicos (ej. vincristina, vinblastina, doxorrubicina e hidroxiurea) así como nucleósidos (incluidas la zidovudina, estavudina y didanosina) y análogos de nucleótidos (incluidos tenofovir, adefovir). Por lo tanto, se debe considerar el uso concomitante de todos estos fármacos con Ganciclovir sólo si los posibles beneficios superan a los riesgos potenciales (ver sección advertencias y precauciones). **Población pediátrica** Los estudios de interacción se han realizado solo en adultos.
Fertilidad, embarazo y lactancia$_2$	**Fertilidad** Un pequeño estudio clínico en pacientes con trasplante renal que recibieron valganciclovir para la profilaxis del CMV durante hasta 200 días demostró un impacto de valganciclovir/Ganciclovir en la espermatogénesis, con una disminución de la densidad y la motilidad de los espermatozoides que fueron medidas después de finalizar el tratamiento. Este efecto parece ser reversible en aproximadamente seis meses después de la interrupción de valganciclovir, ya que la densidad media de los espermatozoides y la motilidad se recuperaron a niveles comparables a los observados en los controles no tratados. En estudios con animales, Ganciclovir alteró la fertilidad en ratones macho y hembras y ha demostrado inhibir la espermatogénesis e inducir atrofia testicular en ratones, ratas y perros a dosis consideradas clínicamente relevantes. Basado en estudios clínicos y no clínicos se considera probable que Ganciclovir pueda producir una inhibición temporal o permanente de la espermatogénesis en humanos (ver secciones advertencias y precauciones y datos preclínicos de seguridad). **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 advertencias y precauciones y datos preclínicos de seguridad). 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 advertencias y precauciones y datos preclínicos de seguridad). **Lactancia** Se desconoce si el Ganciclovir se excreta en la leche materna, no se puede descartar la posibilidad de que Ganciclovir se excrete en la leche materna y provoque reacciones

<table>
<tr><td></td><td>adversas graves en el bebé lactante. Los datos en animales indican que Ganciclovir es excretado en la leche de ratas lactantes. Por lo tanto, la lactancia se debe interrumpir durante el tratamiento con Ganciclovir (ver sección advertencias y precauciones).</td></tr>
<tr><td>Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria[2]</td><td>La influencia de Ganciclovir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante (ver sección reacciones adversas)</td></tr>
<tr><td>Reacciones adversas[2]</td><td>
Resumen del perfil de seguridad

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

Las reacciones adversas más graves y frecuentes en pacientes tratados con Ganciclovir/valganciclovir son las reacciones hematológicas que incluyen neutropenia, anemia y trombocitopenia (ver sección advertencias y precauciones). Otras reacciones adversas al medicamento se presentan en la siguiente tabla.
Las frecuencias presentadas en la tabla de reacciones adversas derivan de una población de pacientes infectada por VIH (n=1704) que han recibido una terapia de mantenimiento con Ganciclovir o valganciclovir. Se ha hecho una excepción para las reacciones de agranulocitosis, granulocitopenia y reacciones anafilácticas, en las que la frecuencia proviene de la experiencia post comercialización. Las reacciones adversas se nombran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) y muy raras (< 1/10.000).
El perfil general de seguridad de Ganciclovir/valganciclovir es coherente en poblaciones con VIH y trasplantados salvo para el desprendimiento de retina, notificado unicamente en pacientes con VIH con retinitis por CMV. Sin embargo, existen algunas diferencias en la frecuencia de determinadas reacciones. Ganciclovir intravenoso se asocia con un menor riesgo de diarrea comparado con valganciclovir oral. En pacientes con VIH, se ha notificado más frecuentemente pirexia, infecciones por candida, depresión, neutropenia grave (ANC <500/ µl) y reacciones de la piel. En receptores de trasplante de órganos se han notificado más frecuentemente disfunciones renales y hepáticas.

<u>Tabla de reacciones adversas</u>
<table>
<tr><th>RAM
(MedDRA)
Sistema de clasificación por órganos</th><th>Categoría según frecuencia</th></tr>
<tr><td colspan="2">Infecciones e infestaciones:</td></tr>
<tr><td>Infecciones por Candida incluida la candidiasis oral</td><td rowspan="2">Muy frecuente</td></tr>
<tr><td>Infecciones del tracto respiratorio superior</td></tr>
<tr><td>Sepsis</td><td rowspan="4">Frecuente</td></tr>
<tr><td>Gripe</td></tr>
<tr><td>Infección del tracto urinario</td></tr>
<tr><td>Celulitis</td></tr>
<tr><td colspan="2">Trastornos linfáticos y de la sangre:</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	Neutropenia	Muy frecuente
	Anemia	
	Trombocitopenia	Frecuente
	Leucopenia	
	Pancitopenia	
	Fallo de la médula ósea	Poco frecuente
	Anemia aplásica	Raro
	Agranulocitosis*	
	Granulocitopenia*	
	Trastornos del sistema inmune:	
	Hipersensibilidad	Frecuente
	Reacciones anafilácticas*	Raro
	Trastornos metabólicos y nutricionales:	
	Disminución del apetito	Muy Frecuente
	Pérdida de peso	Frecuente
	Trastornos psiquiátricos:	
	Depresión	Frecuente
	Confusión	
	Ansiedad	
	Agitación	Poco frecuente
	Trastorno psicótico	
	Pensamientos perturbados	
	Alucinaciones	
	Trastornos del sistema nervioso:	
	Dolor de cabeza	Muy frecuente
	Insomnio	Frecuente
	Neuropatía periférica	
	Mareos	
	Parestesia	
	Hipoestesia	
	Convulsión	
	Disgeusia (trastorno del gusto)	
	Temblor	Poco Frecuente
	Trastornos oculares:	
	Problemas visuales	Frecuente
	Desprendimiento de retina	
	Moscas flotantes	
	Dolor ocular	
	Conjuntivitis	
	Edema macular	
	Trastornos del oído y del laberinto:	
	Dolor de oídos	Frecuente
	Sordera	Poco frecuente
	***Trastornos cardíacos**:*	
	Arritmias	Poco frecuente
	***Trastornos vasculares**:*	

	Hipotensión	Frecuente
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	
	Tos	Muy frecuente
	Disnea	
	Trastornos gastrointestinales:	
	Diarrea	Muy frecuente
	Náuseas	
	Vómitos	
	Dolor abdominal	
	Dispepsia	Frecuente
	Flatulencia	
	Dolor abdominal superior	
	Estreñimiento	
	Ulceración de la boca	
	Disfagia	
	Distensión abdominal	
	Pancreatitis	
	Trastornos hepatobiliares:	
	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente
	Función hepática anormal	
	Aumento de aspartato aminotransferasa	
	Aumento de alanino aminotransferasa	
	Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:	
	Dermatitis	Muy frecuente
	Sudoración nocturna	Frecuente
	Prurito	
	Erupción	
	Alopecia	
	Sequedad de la piel	Poco frecuente
	Urticaria	
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:	
	Dolor de espalda	Frecuente
	Mialgia	
	Artralgia	
	Espasmos musculares	
	Trastornos renales y urinarios:	
	Disfunción renal	Frecuente
	Disminución del aclaramiento de creatinina renal	
	Incremento de creatinina en sangre	
	Insuficiencia renal	Poco frecuente
	Hematuria	
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama:	
	Infertilidad masculina	Poco frecuente
	Trastornos generales y en el lugar de administración:	

Pirexia	Muy frecuente
Fatiga	
Reacción en el lugar de la inyección	Frecuente
Dolor	
Escalofríos	
Malestar	
Astenia	
Dolor torácico	Poco frecuente

** 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 con 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 advertencias y precauciones).

Neutropenia grave
La neutropenia grave fue notificada más frecuentemente en pacientes infectados por VIH (14%) que habían recibido terapia de mantenimiento con valganciclovir, Ganciclovir oral o intravenoso (n=1704), que en pacientes receptores de un transplante de órgano tratados con valganciclovir o Ganciclovir oral. En los pacientes que recibieron valganciclovir o Ganciclovir oral hasta el día 100 post transplante, la incidencia de neutropenia grave fue de 5% y 3% respectivamente, mientras que en pacientes que recibieron valganciclovir hasta el día 200 post transplante la incidencia de neutropenia grave fue del 10%.

Trombocitopenia
Pacientes con un recuento de plaquetas inicial bajo (< 100.000 /µl) tienen un mayor riesgo de desarrollar trombocitopenia. Pacientes con inmunosupresión iatrogénica debida al tratamiento con medicamentos inmunosupresores tienen mayor riesgo de trombocitopenia que los pacientes con SIDA (ver sección advertencias y precauciones). 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 precauciones y advertencias e interacciones con otros medicamentos).

Desprendimiento de retina
Esta reacción adversa sólo se ha notificado en estudios de pacientes con VIH tratados con Ganciclovir 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. Ganciclovir se debe administrar tal como se recomienda en la sección dosis y posología para reducir el riesgo de la irritación tisular local.

Población pediátrica

	No se han realizado estudios de seguridad formales con Ganciclovir en niños≤ 12 años, pero con base a la experiencia con valganciclovir, un profármaco de Ganciclovir, el perfil de seguridad general del fármaco activo es similar en pacientes pediátricos y pacientes adultos. La neutropenia ocurre más a menudo en pacientes pediátricos, pero no hay correlación entre la neutropenia y las reacciones adversas infecciosas en la población pediátrica. Un mayor riesgo de citopenias en neonatos y lactantes justifica el control cuidadoso del recuento sanguíneo en estos grupos de edad (ver sección advertencias y precauciones). 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. **Comunicación de efectos adversos** Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enferme incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este inserto. También pue comunicarlos directamente a la cuenta de correo del **CEF – Centro de Excelencia Farmacovigilancia: cef@vitalis.com.co.**
Sobredosis$_2$	**Síntomas** En los ensayos clínicos y durante la experiencia post comercialización se han recibido notificaciones de sobredosis de Ganciclovir por vía intravenosa, algunas con resultado de muerte. En la mayoría de las notificaciones no se asoció a ningún tipo de reacción adversa, o experimentaron uno o más de las siguientes reacciones adversas: • Toxicidad hematológica: mielosupresión incluyendo pancitopenia, insuficiencia de médula ósea, leucopenia, neutropenia, granulocitopenia • Toxicidad hepática: hepatitis, alteración de la función hepática • Toxicidad renal: empeoramiento de la hematuria en un paciente con insuficiencia renal preexistente, lesión renal aguda, elevación de la creatinina • Toxicidad gastrointestinal: dolor abdominal, diarrea, vómitos • Neurotoxicidad: temblor generalizado, convulsiones **Tratamiento** Ganciclovir se elimina por hemodiálisis, por lo tanto, la hemodiálisis puede resultar beneficiosa para reducir la exposición al medicamento de los pacientes que han recibido una sobredosis de Ganciclovir (ver sección propiedades farmacocinéticas). **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 advertencias y precauciones). **Población pediátrica** No hay información específica disponible.
Propiedades Farmacológicas	
Propiedades Farmacodinámicas$_2$	**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 C*itomegalovirus* 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 virostática del Ganciclovir se debe a la inhibición de la síntesis del ADN vírico a través de: (1) inhibición competitiva de la incorporación del trifosfato de desoxiguanosina al ADN a través de la ADN-polimerasa, y (2) incorporación del trifosfato de Ganciclovir al ADN vírico originando la terminación del ADN o limitando mucho la elongación del ADN vírico.

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

Eficacia clínica y seguridad
Resistencia vírica
Se debe considerar la posibilidad de resistencia vírica en los pacientes que muestran reiteradamente una respuesta clínica pobre o que experimentan una excreción viral persistente durante el tratamiento.
La resistencia viral a Ganciclovir puede surgir por selección de unas mutaciones en el gen viral de la quinasa (UL97) que es el responsable de la monofosforilación de Ganciclovir y/o del gen viral de la polimerasa (UL54). Los virus que tienen la mutación en el gen UL97 son resistentes sólo a Ganciclovir, mientras que los que tienen la mutación en el gen UL54 son resistentes a Ganciclovir, pero pueden tener también resistencia cruzada a otros fármacos antivirales también dirigidos a la polimerasa viral.

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

En un estudio retrospectivo, 122 pacientes pediátricos receptores de trasplante hepático (entre 16 días – 18 años, 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 enfermedad por CMV (8 de alto riesgo vs. 4 de riesgo rutinario, p = 0,03). Tres individuos desarrollaron rechazo agudo durante los 6 meses después de la detección de CMV, pero en 13 individuos el rechazo fue anterior al CMV. No hubo muertes secundarias a CMV. A un total de 38,5% de los individuos se les administraron medicamentos antivirales además de la profilaxis postoperatoria inicial.

	En un análisis retrospectivo, la seguridad y la eficacia de Ganciclovir se comparó con valganciclovir en 92 pacientes pediátricos trasplantados de riñón y/o hígado (de 7 meses a 18 años, 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 enfermedad por CMV congénita sintomática con el SNC afectado, recibieron Ganciclovir intravenoso 6 mg/kg cada 12 horas durante 6 semanas o no recibieron tratamiento. De los 100 pacientes reclutados, 42 cumplieron todos los criterios del estudio y tuvieron ambas evaluaciones de audiometrías, la inicial y el seguimiento 6 meses después. De éstos, 25 recibieron Ganciclovir y 17 no recibieron tratamiento. De los que recibieron Ganciclovir, 21/25 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±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, 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.
Propiedades farmacocinéticas[2]	En pacientes adultos con transplante hepático la exposición sistémica ($AUC_{0-\infty}$) notificada tras la perfusión IV durante 1 hora de Ganciclovir 5 mg/kg fue de media 50,6 µg.h/ml (CV% 40). En esta población de pacientes la concentración de plasma máxima (C_{max}) fue de media 12,2 µg/ml (CV% 24). **Distribución**

El volumen de distribución del Ganciclovir intravenoso se correlaciona con el peso corporal. Los valores del volumen de distribución en el equilibrio oscilan de 0,54 a 0,87 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas fue de un 1-2 % 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 ± 0,38 ml/min/kg (N= 15) a 4,52 ± 2,79 ml/min/kg (N= 6) y el aclaramiento renal varió de 2,57 ± 0,69 ml/min/kg (N= 15) a 3,48 ± 0,68 ml/min/kg (N= 20) y corresponden al 90 -101 % del Ganciclovir administrado. La semivida en sujetos sin insuficiencia renal osciló entre 2,73 ± 1,29 (N= 6) y 3,98 ± 1,78 horas (N= 8).

Linealidad/No linealidad
Cuando se administra por vía intravenosa, Ganciclovir muestra una farmacocinética lineal en el rango de 1,6-5,0 mg/kg.

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

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.

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

Población pediátrica
La farmacocinética del Ganciclovir intravenoso (administrada en una dosis de 200 mg/m2) fue estudiada en dos estudios en pacientes con trasplante hepático (n=18) y renal (n=25) con edades entre 3 meses y 16 años y evaluado utilizando un modelo farmacocinético de población.
El aclaramiento de creatinina (CLCr) se identificó como la variable estadísticamente significativa para el aclaramiento de Ganciclovir y la altura del paciente como la variable estadísticamente significativa para el aclaramiento de Ganciclovir, el volumen en el estado estacionario de equilibrio y el volumen de distribución periférico. Cuando se incluyeron en

el modelo el CLCr y la altura, las diferencias aparentes en la PK de Ganciclovir en estas poblaciones se vieron reflejadas en los diversos grupos de edad y no fueron variables significativas la edad, el sexo, ni los tipos de trasplante de órgano. Los parámetros farmacocinéticos estimados por grupo de edad se muestran en la Tabla 1.

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

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

Además, la farmacocinética de Ganciclovir intravenoso administrado en el régimen de dosis aprobado en adultos (perfusión IV de 5 mg/kg administrada durante 1 hora) fue estudiada en un pequeño grupo de lactantes y niños de edades comprendidas entre 9 meses y 12 años (n=10, media 3,1 años) con función renal normal. La exposición medida por los valores medios del AUC0–∞ en el día 1 (n=10) y AUC0-12 en el día 14 (n=7) fueron 19,4 ± 7,1 y 24,1 ± 14,6 µg.h/ml con los valores correspondientes a la Cmax de 7,59 ± 3,21 µg/ml (día 1) y 8,31 ± 4,9 µg/ml (día 14) respectivamente. Una tendencia hacia una menor exposición en pacientes pediátricos jóvenes fue observada en el ajuste de dosis por peso corporal utilizado en este estudio. En pacientes pediátricos hasta 5 años los valores medios del AUC0–∞ en el día 1 (n=7) y AUC0-12 en el día 14 (n=4) fueron de 17,7 ± 5,5 y 17,1 ± 7,5 µg.h/ml. El régimen de dosis de Ganciclovir IV basado en el ASC y la función renal (3x ASC x CLSCr), se deriva del algoritmo de dosificación en pediatría de valganciclovir que da lugar a exposiciones similares a Ganciclovir en la población pediátrica desde el nacimiento hasta los 16 años (ver Tabla 2).

Tabla 2. AUC0-24h (µg • h/mL) simulado* de Ganciclovir en pacientes pediátricos tratados con una dosis de Ganciclovir (mg) de 3xASCxCLSCr durante 1 hora de perfusión

	<4 meses	≥4 meses hasta ≤2 años	>2 a <6 años	≥6 a <12 años	≥12 a ≤16 años	Todos los pacientes
Nº de pacientes simulados	781	384	86	96	126	1473
Mediana	55,6	56,9	54,4	51,3	51,4	55,4
Media	57,1	58,0	55,1	52,6	51,8	56,4
Mín	24,9	24,3	16,5	23,9	22,6	16,5
Máx	124,1	133,0	105,7	115,2	94,1	33,0
Pacientes	89	38	13	23	28	191
AUC <40 µg•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%)

	<table><tr><td>**Pacientes**</td><td>294</td><td>151</td><td>29</td><td>32</td><td>35</td><td>541</td></tr><tr><td>**AUC > 60 µg•h/ml**</td><td>(38%)</td><td>(39%)</td><td>(34%)</td><td>(33%)</td><td>(28%)</td><td>(37%)</td></tr></table> AUC = área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo; ASC = área de superficie corporal; CLCr= aclaramiento de creatinina; máx = máxima; mín = mínima. ** Las simulaciones se llevaron a cabo utilizando un modelo PK con una población pediátrica validada y datos demográficos de los pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con valganciclovir o Ganciclovir en los ensayos clínicos (registro de datos de n=1473)* <u>Pacientes de edad avanzada</u> No se han realizado estudios en adultos mayores de 65 años (ver sección dosis y posología).
Datos preclínicos de seguridad$_2$	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. Con base a los estudios en animales donde se indujo la inhibición de la espermatogénesis a exposiciones sistémicas de Ganciclovir por debajo de los niveles terapéuticos, se considera probable que Ganciclovir produzca una inhibición de la espermatogénesis.
Datos Farmacéuticos	
Lista de excipientes	Ninguno
Incompatibilidades$_2$	En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos. No emplear agua bacteriostática para inyecciones que contenga parabenos (para-hidroxibenzoatos), ya que éstos son incompatibles con Ganciclovir y pueden producir precipitación.
Periodo de validez	36 meses
Precauciones especiales de conservación	Consérvese a temperatura inferior a 30°C. Protéjase del calor y la luz.
Naturaleza y contenido del envase	Frasco vial de vidrio incoloro tipo I, tapón gris y agrafe flip-off.
Modo de preparación	**Reconstitución:** añadir al vial 10mL de Agua estéril para inyección, agitar hasta completa disolución. La solución reconstituida es estable durante 12 horas a una temperatura inferior a 30°C. **Dilución:** la solución reconstituida debe diluirse en 100mL de Cloruro de Sodio al 0,9% o Dextrosa al 5%. Las soluciones son estables durante 24 horas a temperatura en refrigeración entre 2°C-8°C.
Fecha de revisión de la monografía	**17.07.2020**
Referencias Bibliográficas	1. Comisión Revisora. Sala Especializada de medicamentos y productos Biológicos. Acta No. 21. Numeral 3.14.4. Sesión Ordinaria Virtual .02 de mayo de 2011. Disponible en: https://www.invima.gov.co/documents/20143/1266669/ACTA_No_19_DE_2011.pdf/ff2edf6c-2e08-7356-0c72-0d5e512981e0?t=1561678407076 2. Ficha Técnica. CYMEVENE 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para perfusión. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Fichas técnicas del centro de información online de medicamentos de la AEMPS – CIMA [base

	de datos en Internet]. Madrid, España. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58266/FT_58266.html#1-nombre-del-medicamento 3. European Medicines Agency. Science Medicines Health. Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_en.pdf

Histórico control de cambios Vitalis S.A.C.I.

Fecha	Versión	Tipo de Cambio	Responsable	Descripción
27.10.2020	1	Aprobación	**Luz Adriana Aristizabal, M.D**	Aprobación
21.07.2020	1	Creación	**Katalina Rodríguez**	Elaboración de IPP de acuerdo con acta 19/2011 INVIMA