

CITOCIT
Valganciclovir
Comprimidos recubiertos 450 mg

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento.
Contiene información importante acerca de su tratamiento.
Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregúntele a su médico o farmacéutico.
Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

DESCRIPCIÓN

Grupo farmacoterapéutico: Nucleósidos y nucleótidos; excluyendo inhibidores de la transcriptasa inversa. Código ATC: J05AB
14.

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos.

Vía de administración: Oral.

Declaración de esterilidad / radiactividad: No procede

Composición cualitativa y cuantitativa:

Cada comprimido recubierto contiene:
Principio activo: Valganciclovir (como clorhidrato) 450 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina, manitol, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal anhidro, crospovidona, hipromelosa, lactosa monohidrato, dióxido de titanio, triacetina, óxido de hierro rojo.

Datos Clínicos

Indicaciones terapéuticas:

Citocit comprimidos recubiertos 450 mg está indicado para el tratamiento de la retinitis citomegalvírica (retinitis por citomegalovirus, CMV) en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Citocit comprimidos recubiertos 450 mg está indicado para la prevención de la infección citomegalovírica (infección / enfermedad por CMV) en pacientes de alto riesgo sometidos a trasplante de riñón, corazón o páncreas-riñón.

Posología y forma de administración:

Para evitar una sobredosis, es fundamental seguir estrictamente las recomendaciones posológicas. El valganciclovir se metaboliza de manera rápida y amplia a ganciclovir después de la administración oral 900 mg de Valganciclovir oral dos veces al día equivalen terapéuticamente a 5mg/kg de ganciclovir administrado por vía intravenosa dos veces al día.

Forma de administración:

Citocit comprimidos recubiertos 450 mg debe tomarse por vía oral (p.o), junto con alimentos.

Citocit comprimidos recubiertos 450 mg se convierte rápida y ampliamente en ganciclovir, el principio activo. La biodisponibilidad del ganciclovir formado a partir de Citocit comprimidos recubiertos 450 mg es hasta 10 veces mayor que la del ganciclovir oral.

Deben respetarse exactamente la posología y la administración de Citocit comprimidos recubiertos 450 mg.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento. Los comprimidos no se deben romper ni triturar. Valganciclovir se considera potencialmente teratogénico y carcinogénico para el ser humano. Por lo que se recomienda precaución cuando se manipulen comprimidos rotos. Evite el contacto directo de los comprimidos rotos o triturados con la piel o las mucosas. En caso de que ocurra el contacto lave cuidadosamente la zona con agua y jabón; lave los ojos con agua estéril o con agua en abundancia si el agua estéril no está disponible.

Tratamiento de la retinitis por citomegalovirus (CMV)

Pacientes adultos: Tratamiento de inducción de la retinitis citomegalovírica

Para los pacientes adultos con retinitis citomegalovírica activa se recomienda una dosis de 900 mg dos veces al día, durante 21 días. Un tratamiento de inducción prolongado puede elevar el riesgo de toxicidad medular. Siempre que sea posible, debe tomarse con alimentos.

Tratamiento de mantenimiento de la retinitis citomegalovírica

Tras el tratamiento de inducción, así como en los pacientes adultos con retinitis citomegalovírica inactiva, se recomienda una dosis de 900 mg una vez al día. En caso de empeoramiento de la retinitis, puede repetirse el tratamiento de inducción en aquellos pacientes en los que la retinitis empeore; sin embargo. Se debe tener en cuenta la posibilidad de resistencia viral al fármaco.

Pacientes pediátricos

No se han establecido la seguridad ni la eficiencia de Citocit comprimidos recubiertos de 450 mg en el tratamiento de la retinitis citomegalovírica en estudios clínicos apropiados y adecuadamente controlados en pacientes pediátricos.

Prevención de la infección citomegalovírica en los trasplantes

Para los receptores de un trasplante renal de alto riesgo, la dosis recomendada es de 900 mg una vez al día, empezando dentro de los 10 días posteriores al trasplante y continuando hasta 200 días después del trasplante.

Para los pacientes que han recibido un trasplante de órgano sólido que no sea un riñón, la dosis recomendada es de 900 mg una vez al día, empezando dentro de los 10 días posteriores al trasplante y continuando hasta 100 días después del trasplante. Siempre que sea posible, los comprimidos deben tomarse con alimentos.

Pautas posológicas especiales

Uso en geriatría

No se ha determinado la inocuidad y la eficacia en esta población. No se ha realizado estudios en adultos mayores de 65 años. Dado que el aclaramiento renal disminuye con la edad, Citocit comprimidos recubiertos 450 mg se administrará a los pacientes ancianos considerando especialmente su estado renal.

Pacientes con insuficiencia renal

Han de vigilarse estrechamente las cifras de creatinina sérica o de aclaramiento de la creatinina calculado. La dosis debe ajustarse para los pacientes adultos en función del aclaramiento de la creatinina.

Tabla 1. Dosis de Citocit comprimidos recubiertos 450 mg en comprimidos para pacientes con insuficiencia renal

CrCl (mL/min)	Dosis de inducción de Citocit comprimidos recubiertos 450 mg	Dosis de mantenimiento/prevención de Citocit comprimidos recubiertos 450 mg
≥ 60	900 mg dos veces al día	900 mg una vez al día.
<u>40-59</u>	450 mg dos veces al día	450 mg una vez al día.
25-39	450 mg una vez al día	450 mg cada dos días.
10-24	450 mg cada 2 días	450 mg dos veces por semana.

<10	No recomendada	No recomendada
-----	----------------	----------------

El aclaramiento de creatinina se calcula a partir de la creatinina sérica por las fórmulas siguientes:

Hombres:
$$\frac{(140 - \text{edad (años)}) \times \text{PESO CORPORAL (KG)}}{(72) \times (0,011 \times \text{creatinina sérica (umol/l)})}$$

Mujeres: 0,85 x valor en hombres

Insuficiencia hepática

No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de Citocit comprimidos recubiertos de 450 mg en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes sometidos a hemodiálisis

Para pacientes en hemodiálisis (crcl < 10 mL/min) no se puede dar una recomendación de dosis. Por consiguiente, valganciclovir comprimidos recubiertos con película no se debe emplear en estos pacientes.

Población Pediátrica

La posología en pacientes pediátricos receptores de trasplantes de órgano sólido se individualiza según la función renal junto con la altura y pesos del paciente. Si se produce un deterioro significativo del recuento de células sanguíneas durante el tratamiento con Valganciclovir, se deberá considerar el empleo de factores de crecimiento hematopoyético y/o una suspensión de la medicación.

Contraindicaciones

Citocit comprimidos recubiertos 450 mg está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al valganciclovir, el ganciclovir o a cualquiera de sus excipientes. Debido a la semejanza en la estructura química de valganciclovir y de Aciclovir y valaciclovir es posible que ocurra una reacción de hipersensibilidad cruzada entre estos medicamentos. Por lo tanto, citocit 450 mg está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a Aciclovir y valaciclovir. Citocit 450 mg está contraindicado durante la lactancia.

Advertencia y precauciones especiales de empleo generales

Hipersensibilidad cruzada

Dada la semejanza de la estructura química del ganciclovir, el Aciclovir y el penciclovir, se puede producir una reacción de hipersensibilidad cruzada entre estos fármacos. Por lo tanto, citocit se debe actuar con cautela cuando se recete citocit comprimido recubierto 450 mg a pacientes con hipersensibilidad conocida al Aciclovir o al penciclovir (o a sus profármacos; el valaciclovir y el famciclovir, respectivamente).

Mutagenicidad teratogenicidad carcinogenicidad. Fecundidad y anticoncepción

En la experimentación animal, el ganciclovir fue mutágeno, teratógeno, aspermatógeno y cancerígeno y que altera la fecundidad. Por consiguiente, citocit comprimidos recubiertos de 450 mg debe considerarse como potencialmente teratógeno y cancerígeno para el ser humano que puede causar efectos congénitos anticonceptivos y cáncer. Antes de comenzar el tratamiento con valganciclovir, se debe advertir a los pacientes de los riesgos para el feto e indicarles que deben utilizar métodos anticonceptivos. Tomando como base de estudio clínicos y no clínicos, valganciclovir puede inhibir transitoria o permanentemente la espermatogénesis.

Mielodepresión

Citocit comprimidos recubiertos 450 mg debe usarse con precaución en pacientes con citopenias hemáticas preexistentes o con antecedentes de citopenia hemática relacionada con fármacos, así como en los pacientes que reciban radioterapia.

Se han descrito casos graves de leucocitopenia, neutrocitopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, insuficiencia de médula ósea y anemia aplásica entre los pacientes tratados con valganciclovir y (ganciclovir). No debe iniciarse en el tratamiento si la cifra absoluta de neutrófilos es inferior a 500 células / ul, el recuento plaquetario se halla por debajo de 25.000/ul o si la concentración de hemoglobina es menor de 8 g/dL.

Se recomienda vigilar el hemograma y la cifra de plaquetas en todos los pacientes durante el tratamiento, sobre todos en los que presentan insuficiencia renal.

En pacientes con leucocitopenia, neutrocitopenia, anemia o trombocitopenia graves. Se recomienda el tratamiento con factores de crecimiento hematopoyético y/o la suspensión del tratamiento.

Uso con otros medicamentos

Se han descrito convulsiones en pacientes tratados con imipenem+cilastatina y ganciclovir. Citocit comprimidos recubiertos de 450 mg no debe utilizarse junto con imipenem+cilastatina, salvo que los beneficios esperados sean mayores que los riesgos.

Tanto la zidovudina como citocit comprimidos recubiertos 450 mg pueden provocar neutrocitopenia y anemia. Es posible que algunos pacientes no toleren su administración concomitante en dosis completa. Dado que las concentraciones plasmáticas de didanosina pueden elevarse durante la coadministración con citocit comprimidos recubiertos 450 mg, es preciso vigilar el desarrollo de la toxicidad de la didanosina durante el tratamiento.

No se observó ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando se administraron conjuntamente trimetoprima y ganciclovir oral. Sin embargo, existe el potencial de incremento de la toxicidad ya que los fármacos son melosupresores. Por lo que ambos fármacos deben usarse de forma concomitante únicamente si los posibles beneficios superan los riesgos.

Ya que el micofenolato de mofetilo (MMF) y ganciclovir pueden causar neutropenia y leucopenia. Se deberá vigilar a los pacientes por si presentan toxicidad acumulada. Cuando se administra conjuntamente estavudina y ganciclovir por vía oral no se observaron interacciones clínicamente significativas.

El uso de concomitante con citocit comprimidos recubiertos 450 mg de otros fármacos mielodepresores o asociados con insuficiencia renal puede incrementar su toxicidad. La biodisponibilidad del ganciclovir formado a partir de citocit comprimidos recubiertos 450 mg es hasta 10 veces mayor que la observada con las cápsulas de ganciclovir. Los comprimidos de citocit comprimidos recubiertos 450 mg no pueden sustituirse por cápsulas de ganciclovir en una proporción. Se debe advertir a los pacientes tratados con ganciclovir en cápsulas que pasen el tratamiento con Valganciclovir comprimidos recubiertos 450 mg del riesgo de sobredosis si toman más comprimidos de Citocit comprimidos recubiertos 450 mg que los recetados.

Abusos y dependencia del fármaco

No hay información disponible sobre drogadicción y dependencia con Citocit comprimidos recubiertos 450 mg.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Con el tratamiento con valganciclovir y/o ganciclovir se ha descrito reacciones adversas como convulsiones, sedación, mareos y confusión. Si estos se producen, tales efectos pueden afectar a las actividades que requieren plena atención, como conducir vehículo y manejar máquinas.

Mujeres y hombres con posibilidad de procrear

Fertilidad

En estudios en animales, se han observado que el ganciclovir afecta la fecundidad. En un estudio clínico, se comparó a pacientes receptores de un trasplante renal que recibieron valganciclovir para la profilaxis de la infección por el CMV durante un período de hasta 200 días con un grupo de referencia que no recibió el tratamiento. Durante el tratamiento con valganciclovir se inhibió la espermatogénesis. En el seguimiento aproximadamente 6 meses después de suspender el tratamiento, la medida de la densidad espermática en los pacientes tratados fue comparable a la observada en el grupo de referencia que no recibió tratamiento. En los pacientes tratados con valganciclovir, todos los pacientes con una

densidad espermática normal (n=7) y 8/13 pacientes con densidad espermática baja al inicio del estudio tenían una densidad espermática normal tras suspender el tratamiento. En el grupo de referencia, todos los pacientes con densidad espermática normal (n=6) y 2/4 pacientes con densidad espermática baja al inicio del estudio, tenían una densidad normal al final del seguimiento.

Anticoncepción

A las mujeres en edad de procrear se les debe aconsejar que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 30 días después de concluirlo. De igual modo, los pacientes de sexo masculino sexualmente activo se les recomendará que utilicen condones durante el tratamiento con Citocit comprimidos recubiertos 450 mg y durante un mínimo de 90 días después de concluirlo, a no ser que haya confirmado que su pareja no corre el riesgo de quedar embarazada.

Lactancia

No se ha estudiado el desarrollo perinatal y posnatal con valganciclovir o ganciclovir, pero no cabe destacar la posibilidad de que el ganciclovir pase la leche materna y provoque reacciones adversas graves en los lactantes. No se dispone de datos obtenidos en el ser humano, pero los datos de estudios en animales indican que el ganciclovir se excreta en la leche de ratas lactantes. Por consiguiente, debe decidirse entre suspender la lactancia materna o suspender el tratamiento, según la importancia de citocit comprimidos recubiertos 450 mg para la madre.

Uso en pediatría

No se han realizado estudios clínicos adecuados y bien controlados sobre la seguridad y la eficacia de valganciclovir en pacientes pediátricos.

Uso en geriatría

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de valganciclovir en pacientes ancianos.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal ha de ajustarse la dosis en función del aclaramiento de creatinina.

Reacciones adversas

Ensayos clínicos

El valganciclovir es un profármaco del ganciclovir. Administrado por vía oral. Se convierte rápidamente en ganciclovir. Por consiguiente, cabe suponer que los conocidos efectos

adversos asociados se producirán también con Citocit comprimidos recubiertos 450 mg. Todas las reacciones adversas descritas en los estudios clínicos con valganciclovir se habían observado anteriormente con el ganciclovir. Por lo tanto, las reacciones adversas notificadas con el ganciclovir i.v.u oral (ya no está disponible) o con el valganciclovir se incluyen en la tabla de reacciones adversas.

En los pacientes tratados con valganciclovir/ganciclovir, las reacciones adversas más graves y frecuentes son las reacciones hemáticas, que consisten en la neutropenia, la anemia y la trombocitopenia.

Las frecuencias que se presentan proceden de una población agrupada de pacientes (n=1.704) que recibieron tratamiento de mantenimiento con ganciclovir (GAN 1697, GAN 1653, 2304, GAN 1774, GAN 2226, AVI 034, GAN 041) o valganciclovir (WVI537, WVI5705). Las únicas excepciones corresponden a la reacción anaftlántica, la agranulosis y la granulocitopenia, cuyas frecuencias proceden de la experiencia tras la comercialización. Las frecuencias se presentan como porcentajes y categorías de frecuencias del CIOMS (consejo de organizaciones internacionales de las ciencias Médicas), definidas así; muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($> 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$).

El perfil general de seguridad del ganciclovir /valganciclovir es concordante en las poblaciones con infección por el VIH y de pacientes receptores de trasplantes, excepto en el caso del desprendimiento de retina, que solo se ha registrado en pacientes con retinitis citomegalovírica. Sin embargo, existen algunas diferencias de frecuencia de ciertas reacciones. El valganciclovir se asocia a un riesgo mayor de diarrea que el ganciclovir i.v. La pirexia, las infecciones por candida, la depresión, la neutropenia grave (CAN<UL) y las reacciones cutáneas se han registrado con mayor frecuencia en los pacientes con infección por el VIH. La insuficiencia hepática y la insuficiencia renal se han registrado más frecuentemente en receptores de trasplantes de órganos.

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas con ganciclovir/ valganciclovir notificadas en pacientes con infección por el VIH que recibían tratamiento de mantenimiento.

Reacción adversa (MedDRA) Clase de órgano, aparato o sistema	Porcentaje	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones		
Infecciones por candida, incluida la candidiasis bucal	22,42%	Muy frecuente
Infección respiratoria de vías altas	16,16%	Muy frecuente
Septicemia	6,92%	Frecuente
Gripe	3,23	Frecuente
Infección Urinaria	2,35%	Frecuente

Celulitis	1,47	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	26,12%	Muy frecuente
Anemia	19,89%	Muy frecuente
Trombocitopenia	7,34%	Frecuente
Leucopenia	3,93%	Frecuente
pancitopenia	1,06%	Frecuente
Insuficiencia de médula ósea	0,29%	Poco frecuente
Anemia aplásica	0,06%	Rara
Agranulocitosis*	0,02%	
Granulocitopenia*	0,02%	
Trastorno del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad	1,12%	Frecuente
Reacción anafiláctica*	0,02%	Rara
Trastorno del metabolismo y la nutrición		
Disminución del apetito	12,09%	Muy frecuente
Pérdida de peso	6,46%	Frecuente
Trastornos Psiquiátricos		
Depresión	6,69%	Frecuente
Estado confusional	2,99%	Frecuente
Ansiedad	2,64%	Frecuente
Agitación	0,59%	Poco frecuente
Trastorno psicótico	0,23%	Poco frecuente
Pensamiento anormal	0,18%	Poco frecuente
Alucinaciones	0,18%	Poco frecuente
Trastorno del sistema nervioso		
Cefalea	17,37%	Muy frecuente
Insomnio	7,22%	Frecuente
Neuropatía periférica	6,16%	Frecuente
Mareo	5,52%	Frecuente
Parestesia	3,58%	Frecuente

Hipoestesia	2,58%	Frecuente
Convulsiones	2,29%	Frecuente
Disgusia (trastorno del gusto)	1,35%	Frecuente
Temblor	0,88%	Poco frecuente
Trastornos oculares		
Desprendimiento de retina**	5,93%	Frecuente
Deterioro Visual	7,10%	Frecuente
Moscas volantes	3,99%	Frecuente
Dolor ocular	2,99%	Frecuente
Conjuntivitis	1,58%	Frecuente
Edema macular	1,06%	Frecuente
Trastorno del oído y del laberinto		
Dolor de oído	1,17%	Frecuente
Sordera	0,65%	Poco frecuente
Trastornos cardíacos		
Arritmia	0,47%	Poco frecuente
Trastornos vasculares		
Hipotensión	2,05%	Frecuente
Trastorno respiratorio, torácicos y mediastínicos		
Tos	18,31%	Muy frecuente
Disnea	11,80%	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	34,27%	Muy frecuente
Náuseas	26,35%	Muy frecuente
Vómitos	14,85%	Muy frecuente
Dolor abdominal	10,97%	Muy frecuente
Estreñimiento	3,70%	Frecuente
Dipepsia	4,81%	Frecuente
Flatulencia	4,58%	Frecuente
Dolor en la zona superior en el abdomen	4,58%	Frecuente

Ulceración de la boca	3,17%	Frecuente
Disfagia	2,93%	Frecuente
Distensión abdominal	2,41%	Frecuente
Pancreatitis	1,64%	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares		
Fosfatasa alcalina en sangre elevada	3,58%	Frecuente
Función hepática anormal	3,26%	Frecuente
Aspartamo-aminotransferasa elevada	1,88%	Frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	1,23%	Frecuente
Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo		
Dermatitis	11,80%	Muy frecuente
Sudores nocturnos	7,92%	Frecuente
Prurito	4,58%	Frecuente
Erupción	2,52%	Frecuente
Alopecia	1,29%	Frecuente
Sequedad cutánea	0,94%	Poco frecuente
Urticaria	0,7%	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	4,46%	Frecuente
Mialgia	3,52%	Frecuente
Artralgia	3,35%	Frecuente
Espasmos musculares	2,99%	Frecuente
Trastornos renales y urinarios		
Disfunción renal	2,52%	Frecuente
Aclaramiento renal de creatinina reducido	2,35%	Frecuente

Creatinina en sangre elevada	1,88%	Frecuente
Insuficiencia renal	0,76%	Poco frecuente
Hematuria	0,70%	Poco frecuente
Trastornos del sistema reproductor y de la mama		
Infertilidad masculina	0,23%	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
Pirexia	33,51%	Muy frecuente
Fatiga	18,96%	Muy frecuente
Reacción en el lugar de la inyección	6,98%	Frecuente
Dolor	5,81%	Frecuente
Escalofríos	5,40%	Frecuente
Malestar general	2,11%	Frecuente
Astenia	2,00%	Frecuente
Dolor torácico	0,88%	Poco frecuente

***Las frecuencias de estas reacciones adversas proceden de la experiencia tras la comercialización.**

****El desprendimiento de retina solo se ha registrado en pacientes con VIH tratados por padecer retinitis citomegalovírica.**

Descripción determinada reacciones adversas

Neutopenia

No se puede predecir el riesgo de neutropenia basándose en el número de neutrófilos antes de instaurar el tratamiento. La neutropenia suele ocurrir durante la primera o la segunda semana del tratamiento de inducción. La cifra de neutrófilos generalmente se normaliza en un plazo de 2 a 5 días después de retirar el fármaco o reducir su dosis.

Trombocitopenia

Los pacientes con una cifra inicial de plaquetas baja (<100.000/uL) tienen un riesgo elevado de presentar trombocitopenia. Los pacientes con inmunodepresión iatrogénica secundaria al tratamiento con inmunodepresores tienen mayor riesgo de trombocitopenia que los

pacientes con VIH. La trombocitopenia grave puede asociarse a hemorragias potencialmente mortales.

Influencia de la duración del tratamiento o de la indicación en las reacciones adversas.

La neutropenia grave (CAN <500/UL) se observa más frecuentemente en los pacientes con retinitis citomegalovírica (16%) que siguen tratamiento con valganciclovir que en los pacientes con trasplantes de órganos sólidos tratados con Valganciclovir o con ganciclovir oral. En los pacientes que recibieron valganciclovir o ganciclovir oral hasta el día 100 después del trasplante, la incidencia de neutropenia grave fue del 5% y del 3%, respectivamente, mientras que en los pacientes que recibieron valganciclovir hasta el día 200 después del trasplante la incidencia de neutropenia grave fue del 10%.

En comparación con los pacientes con retinitis citomegalovírica, se observó un mayor aumento de la creatinina sérica en los receptores de trasplantes de órganos sólidos tratados hasta el día 100 o el día 200 después del trasplante tanto con valganciclovir como ganciclovir oral. Sin embargo, la alteración de la función renal es una característica más frecuente en los pacientes sometidos a trasplantes de órganos sólidos.

El perfil general de seguridad de valganciclovir no varió al ampliar la profilaxis hasta 200 días en los receptores de trasplante renal de alto riesgo. La leucopenia se notificó con una incidencia ligeramente mayor en el grupo de tratamiento durante 200 días, mientras que la incidencia de neutropenia, anemia y trombocitopenia fue similar en ambos grupos.

Alteraciones analíticas

En la tabla 3 se señalan las alteraciones analíticas notificadas en pacientes adultos con retinitis citomegalovírica y en los trasplantes de órgano sólido que recibieron valganciclovir hasta el día 100 después del trasplante. La incidencia de alteraciones analíticas fue comparable con la ampliación de la profilaxis hasta 200 días en los pacientes de alto riesgo receptores de un trasplante renal.

Tabla 3. Alteraciones de laboratorio

Alteraciones analíticas	Pacientes con retinitis citomegalovírica	Pacientes con trasplantes de órgano sólido (administración hasta el día 100 después del trasplante)	
	Valganciclovir (n=370)	Valganciclovir (n=244)	Ganciclovir p.o (n=126)
	%	%	%
<500	16	5	3
500-<750	17	3	2
	17	5	2

750<1000			
Anemia (g de hemoglobina /dl)	7	5	7
<6,5	10	31	25
6,5-<8,0	14		
Trombocitopenia (plaquetas /ul)	3	0	2
<25.000	5	1	3
25.000-<50.000	21	18	21
50.000-<100.000			
Creatinina sérica (mg/dL)	2	14	21
>2,5	11	45	47
>1,5-2.5			

Poscomercialización

Los informes de seguridad en el marco de la poscomercialización concuerdan con los datos de seguridad obtenidos en ensayos clínicos con valganciclovir y ganciclovir.

Sobredosis

Experiencia con valganciclovir y ganciclovir intravenoso

Una sobredosis de valganciclovir también podría incrementar la toxicidad renal.

Se ha descrito casos de sobredosis de ganciclovir i.v, algunos con desenlace mortal durante los ensayos clínicos y en la experiencia tras la comercialización. En algunos de ellos, no se notificó ningún evento adverso. La mayoría de los pacientes experimentaron uno o más de los eventos adversos siguientes.

- Toxicidad hematológica: mielodepresión. Incluidas la pancitopenia, la insuficiencia de médula ósea, leucocitopenia, neutrocitopenia, granuloocitopenia.
- Hepatotoxicidad: hepatitis, disfunción hepática.
- Toxicidad renal: empeoramiento de la hematuria en un paciente con disfunción renal preexistente, insuficiencia renal aguda y valores de creatinina elevados.
- Toxicidad gastrointestinal: dolor abdominal, diarrea, vómitos.
- Neurotoxicidad: temblor generalizado, convulsiones.

La hemodiálisis y la hidratación puede resultar útiles para reducir las concentraciones plasmáticas en caso de sobredosis de valganciclovir.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacológicas con Citocit comprimidos recubiertos 450 mg

Citocit comprimidos recubiertos 450 mg es el profármaco del ganciclovir, por lo que se espera interacciones asociadas al ganciclovir

Imipenem-cilastina

Se ha descrito casos de convulsiones en pacientes tratados simultáneamente con ganciclovir e imipenemcilastatina y no puede descartarse una interacción farmacodinámica entre ambos fármacos. Estos fármacos no deben utilizarse concomitantemente, salvo que los beneficios esperados sean mayores que los riesgos.

Posibles interacciones farmacológicas

La toxicidad puede aumentar cuando se administra ganciclovir/valganciclovir con otros fármacos mielodepresores asociados a la insuficiencia renal. Entre estos se encuentran los análogos nucleosídicos (por ejemplo zidovudina, didanosina, estavudina), los inmunodepresores (por ejemplo ciclosporina, tacrólimus, micofenolato mofetilo), los antineoplásicos (por ejemplo doxorubicina, vinblastina, vincristina, hidroxiurea) y los antiinfecciosos (trimetoprima/sulfamidas, dapsona, anfotericina B, flucitosina, pentamidina). En consecuencia, solo se planteará la administración concomitante de estos fármacos con el valganciclovir si los beneficios previstos superan los riesgos.

Zidovudina

Tanto la zidovudina como el ganciclovir pueden causar neutropenia y anemia: pueden producirse una interacción farmacodinámica durante la administración concomitante de estos fármacos y es posible que algunos pacientes no toleren su administración concomitante en dosis plena.

Didanosina

La concentración plasmática de didanosina aumentó sistemáticamente cuando se administró con ganciclovir i.c. Con dosis i.v de ganciclovir de 5 y 10 mg/kg / del día, el ABC la didanosina se elevó 38-67%, lo que confirma que existe una interacción farmacocinética durante la administración concomitante de estos fármacos. No se produjo un efecto significativo en las concentraciones de ganciclovir. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar cuantos antes posibles reacciones adversas de la didanosina (por ejemplo, pancreatitis).

Probenecid

La administración de probenecid con ganciclovir oral redujo el aclaramiento renal del ganciclovir en grado estadísticamente significativo (20%), lo que se tradujo en un aumento de la exposición también estadísticamente (40%). Estos cambios podían explicarse por un mecanismo de interacción que implica la competición por la excreción tubular renal. Por esta razón, es necesario vigilar estrechamente a los pacientes tratados con probenecid y valganciclovir para detectar cuanto antes posibles reacciones adversas relacionadas con el ganciclovir.

Características farmacéuticas

Conservación

Almacenar a no más de 25 °C.

Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

Estabilidad

Los comprimidos no deben romperse ni triturarse. Dado que Citocit comprimidos recubiertos 450 mg está considerado como potencialmente teratógeno y cancerígeno para el ser humano, el manejo de comprimidos rotos de Citocit comprimidos recubiertos 450 mg exige precaución. Evítese el contacto directo de comprimidos rotos o triturados con la piel o las mucosas. En caso de contacto, lávese la parte afectada con abundante agua y jabón; los ojos deben enjuagarse a fondo con agua estéril o agua corriente si no hay disponible agua estéril.

Este medicamento sólo deberá utilizarse hasta la fecha de caducidad indicada en el envase.

Eliminación de medicamentos no utilizados/caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse a un mínimo. Los medicamentos no deben eliminarse a través de las aguas residuales y su eliminación con los residuos domésticos también debe evitarse.

Presentación

Comprimidos recubiertos 450 mg

Almacenar fuera del alcance de los niños.