

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ganciclovir Rompharm 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține ganciclovir 500 mg.

După reconstituire cu 10 ml de apă pentru preparate injectabile, fiecare ml conține ganciclovir 50 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut: sodiu, aproximativ 45 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

Pulbere de culoare albă până la aproape albă.

pH-ul soluției reconstituite: 10,8 – 11,4

Osmolalitatea soluției reconstituite și diluate: între 260 – 310 mOsm/kg în funcție de solventul de diluare.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ganciclovir Rompharm este indicat la adulți și adolescenți cu vârste ≥ 12 ani pentru:

- tratamentul infecțiilor cu citomegalovirus (CMV) la pacienții imunocompromiși;
- prevenirea infecției cu CMV utilizând terapie de îngrijire preventivă (pre-emptive therapy PET) la pacienții cu imunosupresie indusă de medicamente (de exemplu, după transplantul unui organ sau după chimioterapia pentru cancer).

Ganciclovir Rompharm este de asemenea indicat de la naștere pentru:

- prevenirea infecției cu CMV utilizând profilaxia universală la pacienții cu imunosupresie indusă de medicamente (de exemplu, după transplantul unui organ sau după chimioterapia pentru cancer).

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antivirale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul infecției cu CMV

Adulți și adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani, cu funcție renală normală:

- Tratamentul de inducție: o doză de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, la interval de 12 ore, timp de 14 - 21 de zile.
- Tratamentul de întreținere: la pacienții imunocompromiși cu risc de recădere, se poate administra tratamentul de întreținere – o doză de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, o dată pe zi, 7 zile pe săptămână sau o doză de 6 mg/kg o dată pe zi, 5 zile pe săptămână. Durata tratamentului de întreținere trebuie stabilită individual pentru fiecare caz în parte și trebuie consultate ghidurile locale de tratament.
- Tratamentul bolii progresive: la orice pacient la care infecția cu CMV progresează, fie în timpul tratamentului de întreținere, fie din cauza întreruperii tratamentului cu ganciclovir, terapia poate fi reluată utilizând schema tratamentului de inducție.

Copii cu vârsta < 12 ani, inclusiv nou-născuți:

Datele curente privind utilizarea la copii și adolescenți sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2, dar nu se pot face recomandări cu privire la doze.

Prevenirea infecției cu CMV utilizând terapia de îngrijire preventivă (PET)

Adulți și adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani, cu funcție renală normală:

- Tratamentul de inducție: o doză de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, la interval de 12 ore, timp de 7 - 14 de zile.
- Tratamentul de întreținere: o doză de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, o dată pe zi, 7 zile pe săptămână sau o doză de 6 mg/kg o dată pe zi, 5 zile pe săptămână. Durata tratamentului de întreținere se bazează pe evaluarea riscului apariției infecției cu CMV, iar ghidurile locale de tratament trebuie consultate.

Copii cu vârsta < 12 ani, inclusiv nou-născuți:

Datele curente privind utilizarea la copii și adolescenți sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2, dar nu se pot face recomandări cu privire la doze.

Prevenirea infecției cu CMV utilizând profilaxia universală

Adulți și adolescenți cu vârsta peste > 16 ani:

O doză de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, o dată pe zi, 7 zile pe săptămână sau o doză de 6 mg/kg o dată pe zi, 5 zile pe săptămână. Durata tratamentului de întreținere se bazează pe evaluarea riscului apariției infecției cu CMV, iar ghidurile locale de tratament trebuie consultate.

Copii până la vârsta ≤ 16 ani, inclusiv nou-născuți:

Doza zilnică recomandată de ganciclovir administrat sub formă de perfuzie intravenoasă timp de o oră se bazează pe suprafața corporală (SC) utilizând ecuația Mosteller BSA și clearance-ul creatininei estimat prin ecuația Schwartz (Cl_{CrS}), prezentate mai jos. Durata profilaxiei universale se bazează pe riscul infecției cu CMV și trebuie determinată individual.

Doza pediatrică (mg) = $3 \times SC \times Cl_{CrS}$ (a se vedea formula Mosteller pentru SC și formula Schwartz pentru clearance-ul creatininei de mai jos).

În cazul în care valoarea clearance-ului creatininei conform formulei Schwartz depășește 150 ml/min/1,73 m², atunci în ecuație trebuie utilizată o valoare maximă de 150 ml/min/1,73 m²:

$$\text{Mosteller SC (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Înălțime (cm)} \times \text{Greutate (kg)}}{3600}}$$

$$\text{Clearance-ul Creatininei Schwartz (ml/min/1.73 m}^2) = \sqrt{\frac{k \times \text{Înălțime (cm)}}{\text{Creatinină plasmatică (mg/dl)}}}$$

Unde k = 0,33 pentru pacienții cu vârsta < 1 an cu greutate scăzută la naștere, 0,45 pentru pacienții cu vârsta < 2 ani, 0,55 pentru băieții cu vârste cuprinse între 2 și < 13 ani și fetele cu vârsta cuprinsă între 2 și 16 ani, și 0,7 pentru băieții cu vârsta între 13 și 16 ani. A se vedea dozele la adulți pentru pacienți cu vârsta mai mare de 16 ani.

Valorile k prezentate se bazează pe metoda Jaffe de măsurare a creatininei serice și poate fi necesară corecție atunci când sunt utilizate metode enzimatiche.

Se recomandă monitorizarea regulată a concentrației creatininei serice și trebuie luate în considerare modificările înălțimii și greutății și ajustarea adecvată a dozei.

Instrucțiuni speciale cu privire la doze

Pacienți cu insuficiență renală

Pacienții pediatrici (≤ 16 ani, inclusiv nou-născuți) cu insuficiență renală cărora li se administrează o doză profilactică de ganciclovir calculată utilizând algoritmul de dozare $3 \times SC \times Cl_{CrS}$, nu necesită modificarea suplimentară a dozei, deoarece această doză este deja ajustată în funcție de clearance-ul creatininei.

La pacienții cu insuficiență renală (≥ 12 ani) tratați în funcție de greutatea corporală (mg/kg) pentru terapia de îngrijire preventivă (PET) și tratamentul infecției cu CMV, doza de ganciclovir trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei după cum se arată în tabelul de mai jos (vezi pct 4.4 și 5.2)

Ajustarea dozei (mg/kg) în cazul pacienților pediatrici cu insuficiență renală

| Cl_{Cr} | Doza de ganciclovir utilizată pentru tratamentul de inducție | Doza de ganciclovir utilizată pentru tratamentul de întreținere |
|----------------|--|---|
| >70 ml/minut | 5,0 mg/kg la interval de 12 ore | 5,0 mg/kg pe zi |
| 50-69 ml/minut | 2,5 mg/kg la interval de 12 ore | 2,5 mg/kg pe zi |
| 25-49 ml/minut | 2,5 mg/kg pe zi | 1,25 mg/kg pe zi |
| 10-24 ml/minut | 1,25 mg/kg pe zi | 0,625 mg/kg pe zi |
| <10 ml/minut | 1,25 mg/kg de 3 ori pe săptămână, după hemodializă | 0,625 mg/kg de 3 ori pe săptămână, după hemodializă |

Clearance-ul creatininei (ml/minut) poate fi estimat în funcție de concentrația plasmatică a creatininei, utilizând următoarea formulă:

$$\text{Pentru bărbați} = \frac{(140 - \text{vârsta [ani]})(\text{greutate corporală [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{creatinină serică } [\mu\text{mol/l}])}$$

Pentru femei: = 0,85 \times valoarea pentru bărbați

Deoarece se recomandă pacienților cu insuficiență renală ajustarea dozei, valorile concentrației plasmatice ale creatininei sau ale clearance-ului creatininei estimat trebuie atent monitorizate.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea ganciclovirului (vezi pct. 5.2).

Leucopenie, neutropenie, anemie, trombocitopenie și pancitopenie severe

Înainte de inițierea tratamentului, vezi pct. 4.4.

Dacă în timpul tratamentului cu ganciclovir, apare o modificare semnificativă a hemoleucogramei, trebuie luat în considerare tratamentul cu factori de creștere hematopoietici și/sau întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Pacienți vârstnici:

Siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de pacienți. Deoarece clearance-ul renal scade odată cu vârsta, ganciclovir trebuie administrat pacienților vârstnici acordând o atenție deosebită statusului funcției renale (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Atenție:

Ganciclovir trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă, cu durata de 1 oră, la o concentrație care să nu depășească 10 mg/ml. Nu se administrează prin injecție intravenoasă rapidă sau în bolus, deoarece valorile mari ale concentrațiilor plasmatiche rezultate pot crește toxicitatea ganciclovirului.

Nu se administrează prin injecție intramusculară sau subcutanată, deoarece aceasta poate determina iritație severă a țesutului din cauza pH-ului ridicat (~11) al soluției de ganciclovir (vezi pct. 4.8).

Nu trebuie depășite dozele, frecvența de administrare și viteza de perfuzare recomandate.

Ganciclovir Rompharm este o pulbere pentru soluție perfuzabilă. După reconstituire, Ganciclovir Rompharm este o soluție clară și incoloră, practic lipsită de particule vizibile.

Perfuzia trebuie administrată într-o venă cu flux sanguin corespunzător, de preferabil printr-o canulă din plastic.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Precauții înainte de manipularea sau administrarea medicamentului:

Deoarece ganciclovir este considerat o substanță cu potențial teratogen și carcinogen la om, este necesară atenție la manipulare (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau valganciclovir sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipersensibilitate încrucișată

Din cauza similarității structurii chimice dintre ganciclovir și aciclovir și penciclovir, este posibilă o hipersensibilitate încrucișată între aceste medicamente. Prin urmare, este necesară atenție atunci când Ganciclovir Rompharm este prescris pacienților cu hipersensibilitate cunoscută la aciclovir sau penciclovir (sau la precursorii lor, valaciclovir sau, respectiv, famciclovir).

Mutagenitate, teratogenitate, carcinogenitate, fertilitate și contracepție

Înainte de inițierea tratamentului cu ganciclovir, pacienții trebuie avertizați asupra riscurilor potențiale asupra fătului. În studiile la animale, ganciclovirul s-a demonstrat a fi mutagen, teratogen, carcinogen și supresor al fertilității. În baza studiilor clinice și nonclinice este posibil ca ganciclovir să determine inhibarea temporară sau permanentă a spermatogenezei (vezi pct. 4.6, 4.8 și 5.3).

Prin urmare, ganciclovir trebuie considerat ca având un potențial teratogen și carcinogen la om, existând posibilitatea de a produce malformații congenitale și neoplasme. De aceea, femeile aflate la vârsta fertilă

trebuie sfătuite să utilizeze metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului și timp de cel puțin 30 de zile după tratament. Bărbații trebuie sfătuiți să utilizeze metode contraceptive de tip barieră pe durata tratamentului și timp de cel puțin 90 de zile după tratament, cu excepția cazului în care sunt siguri că partenera nu prezintă riscul de a rămâne gravidă (vezi pct. 4.6, 4.8 și 5.3).

Utilizarea ganciclovir necesită precauție extremă, în special la copii și adolescenți din cauza potențialului de carcinogenitate pe termen lung și a efectelor toxice asupra funcției de reproducere.

Beneficiile tratamentului trebuie evaluate pentru fiecare caz în parte și trebuie să depășească în mod clar riscurile (vezi pct. 4.2). A se consulta ghidurile de tratament.

Mielosupresie

Ganciclovir Rompharm trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu citopenie hematologică preexistentă sau anterioară de citopenie hematologică indusă de medicamente și la pacienții aflați în radioterapie.

La pacienții tratați cu ganciclovir au fost observate fenomene severe de leucopenie, neutropenie, anemie, trombocitopenie, pancitopenie și deprimare medulară. Tratamentul nu trebuie inițiat dacă valoarea absolută a numărului de neutrofile este mai mică de 500 celule/ μ l sau dacă numărul de trombocite este mai mic de 25000 celule/ μ l sau dacă valoarea hemoglobinei este mai mică de 8 g/dl (vezi pct. 4.2 și 4.8).

În timpul tratamentului se recomandă monitorizarea hemoleucogramei complete, inclusiv a numărului de trombocite. La pacienții cu insuficiență renală și la cei pediatrici trebuie efectuată o monitorizare hematologică mai atentă (vezi pct. 4.8). Pe durata primelor 14 zile de administrare se recomandă ca leucograma (de preferat ca test diferențial) să fie efectuată la interval de două zile; la pacienții cu valori inițiale scăzute ale neutrofilelor (< 1000 neutrofile/ μ l), la cei care au dezvoltat leucopenie pe durata terapiei anterioare cu alte substanțe mielotoxice și la cei cu funcția renală afectată, această monitorizare trebuie efectuată zilnic.

În cazul pacienților care prezintă fenomene severe de leucopenie, neutropenie, anemie și/sau trombocitopenie, se recomandă să se ia în considerare utilizarea tratamentului cu factori de creștere hematopoietici și/sau întreruperea tratamentului cu ganciclovir (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Insuficiență renală

Pacienții cu disfuncție renală prezintă un risc crescut de toxicitate (în special toxicitate hematologică). Este necesară reducerea dozei (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Utilizare concomitentă cu alte medicamente

La pacienții tratați concomitent cu imipenem-cilastatin și ganciclovir au fost raportate convulsii. Ganciclovir nu trebuie utilizat concomitent cu imipenem-cilastatin decât dacă beneficiile potențiale depășesc riscurile potențiale (vezi pct. 4.5).

Pacienții tratați concomitent cu ganciclovir și didanozină, sau cu medicamente cunoscute ca mielosupresoare sau care afectează funcția renală, trebuie monitorizați cu atenție pentru a identifica semnele de toxicitate asociată (vezi pct. 4.5).

Excipienți

Acest medicament conține 45 mg sodiu în fiecare flacon de 500 mg, echivalent cu 2,15% din aportul zilnic, de maxim 2 g sodiu la un adult, recomandat de OMS.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice

Probenecid

Administrarea concomitentă a probenecid și ganciclovir pe cale orală a determinat o scădere semnificativă statistic a clearance-ului renal al ganciclovirului, ceea ce a dus la o creștere semnificativă statistic a expunerii. Un astfel de efect este așteptat și în cazul administrării concomitente de ganciclovir și probenecid pe cale intravenoasă. De aceea, pacienții tratați cu probenecid și Ganciclovir Rompharm trebuie monitorizați cu atenție pentru toxicitatea indusă de ganciclovir.

Didanozină

După administrarea concomitentă de ganciclovir, concentrațiile plasmatice ale didanozinei au crescut foarte mult. La administrarea intravenoasă a unor doze de 5 mg/kg și de 10 mg/kg pe zi, s-a observat o creștere a ASC a didanozinei cuprinsă între 38% și 67%. Nu s-a înregistrat niciun efect semnificativ clinic asupra concentrațiilor plasmatice ale ganciclovirului. Pacienții trebuie monitorizați atent pentru toxicitatea asociată cu didanozina (vezi pct. 4.4).

Alte medicamente antiretrovirale

Izoenzimele citocromului P450 nu influențează farmacocinetica ganciclovirului. Prin urmare, nu sunt așteptate interacțiuni farmacocinetice cu inhibitorii de protează și cu inhibitorii non-nucleozidici ai revers transcriptazei.

Interacțiuni farmacodinamice

Imipenem-cilastatin

La pacienții cărora li s-au administrat concomitent ganciclovir și imipenem-cilastatin au fost raportate convulsii. Aceste medicamente nu trebuie utilizate concomitent, cu excepția cazului în care potențialele beneficii depășesc potențialele riscuri (vezi pct. 4.4).

Zidovudină

Atât zidovudina cât și ganciclovirul au potențialul de a provoca neutropenie și anemie. O interacțiune farmacodinamică poate să apară în timpul administrării concomitente a acestor medicamente. Unii pacienți pot să nu tolereze co-administrarea medicamentelor la dozele maxime (vezi pct. 4.4).

Alte interacțiuni medicamentoase posibile

Toxicitatea poate crește atunci când ganciclovir este asociat cu insuficiența renală sau administrat concomitent cu medicamente cunoscute ca având efect mielosupresor (cum sunt dapsona, pentamidina, flucitozina, amphotericin B, trimetoprim/sulfometoxazol), imunosupresive (ciclosporina, tacrolimus, micofenolatul de mofetil), agenți antineoplazici (vincristina, vinblastina, doxorubicina și hidroxiureea), nucleozide (inclusiv zidovudine, stavudine și didanozina) precum și analogi nucleozidici (inclusiv tenofovir, adefovir). Prin urmare, aceste medicamente ar trebui luate în considerare pentru co-administrarea cu ganciclovir numai dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial. (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Într-un studiu restrâns la pacienți cu transplant renal cărora li s-a administrat valganciclovir pentru profilaxia CMV timp de până la 200 de zile, s-a demonstrat un impact negativ al valganciclovir/ganciclovir asupra spermatogenezei, cu scăderea densității și motilității spermei măsurate la finalizarea tratamentului. La aproximativ șase luni după întreruperea tratamentului cu valganciclovir nivelul parametrilor înregistrați au fost comparabili cu cel al martorilor netratați, indicând faptul că efectul asupra spermatogenezei este reversibil.

În studiile efectuate la animale, ganciclovir a afectat fertilitatea la șoarecii masculi și femele și s-a dovedit a inhiba spermatogeneza și a induce atrofie testiculară la șoarece, șobolan și câine în doze considerate relevante din punct de vedere clinic.

În baza studiilor clinice și nonclinice, se consideră că este probabil ca ganciclovir să determine o inhibare temporară sau permanentă a spermatogenezei la om (vezi pct. 4.4 și 5.3).

Sarcina

Siguranța utilizării ganciclovir la femeile gravide nu a fost stabilită. Cu toate acestea, ganciclovir difuzează rapid prin placenta umană. În studiile efectuate la animale, ganciclovir a fost asociat cu toxicitate asupra funcției de reproducere și teratogenitate (vezi pct. 4.4 și 5.3). Prin urmare, ganciclovir nu trebuie utilizat la femeile gravide, cu excepția cazului în care necesitatea administrării tratamentului pentru femeie depășește riscul teratogen asupra fătului.

Contracepția la bărbați și femei

Ca urmare a potențialului toxic asupra funcției de reproducere și a efectului teratogen al ganciclovirului, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie sfătuite să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 30 de zile după tratament. Pacienții bărbați trebuie sfătuiți să utilizeze metode contraceptive de tip barieră în timpul tratamentului și timp de cel puțin 90 de zile după întreruperea tratamentului cu ganciclovir, cu excepția cazului în care sunt siguri că partenera nu poate rămâne gravidă (vezi pct. 4.4 și 5.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ganciclovir este excretat în laptele matern, dar posibilitatea de a fi excretat în laptele matern și de a determina reacții adverse grave la sugarii alăptați nu poate fi exclusă. Studiile la animale au indicat faptul că ganciclovir este excretat în laptele matern la șoareci. De aceea, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu ganciclovir (vezi pct. 4.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ganciclovir poate avea o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Valganciclovir este un precursor al ganciclovirului, iar la administrarea ganciclovirului este posibilă apariția de reacții adverse asociate cu valganciclovir. Forma de administrare orală a ganciclovirului nu mai este disponibilă, însă reacțiile adverse raportate în cazul utilizării sale sunt de așteptat să fie raportate și în cazul pacienților cărora li se administrează ganciclovir pe cale intravenoasă. Prin urmare, reacțiile adverse raportate în cazul ganciclovirului administrat intravenos sau oral sau în cazul valganciclovirului sunt incluse în tabelul cu reacții adverse.

La pacienții care au fost tratați cu ganciclovir/valganciclovir, cele mai grave și frecvente reacții adverse au fost reacțiile hematologice și au inclus neutropenia, anemia și trombocitopenia (vezi pct. 4.4). Alte reacții adverse sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Frecvențele prezentate în tabelul reacțiilor adverse provin dintr-o populație cumulată cu pacienți infectați cu HIV (n = 1704) cărora li se administrează tratament de întreținere cu ganciclovir sau valganciclovir. Excepție fac agranulocitoza, granulocitopenia și reacțiile de tip anafilactic a căror frecvență provine din experiența post-marketing. Reacțiile adverse prezentate sunt clasificate în funcție de frecvență, pe aparate, sisteme și organe (sistem MedDRA). Grupele de frecvență sunt definite utilizând următoarea convenție:

foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$).

Profilul de siguranță global al ganciclovir/valganciclovir este consecvent la populația cu infecție cu HIV și cu transplant de organ solid, cu excepția dezlipirii retinei, care a fost raportată numai la pacienții cu retinită cu CMV. Cu toate acestea, există unele diferențe în ceea ce privește frecvența anumitor reacții adverse. Ganciclovirul administrat intravenos este asociat cu un risc mai mic de apariție al diareei comparativ cu valganciclovirul administrat oral. Au fost raportate mai frecvent reacțiile adverse precum pirexie, candidoză, depresie, neutropenie severă (număr absolut de neutrofile/NAN < 500 /microlitru) și reacții cutanate la pacienții cu infecție cu HIV. Disfuncția hepatică și renală au fost raportate mai frecvent la pacienții cu transplant de organ.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

| Baza de date (MedDRA) Aparate, sisteme și organe | Frecvența |
|---|---------------------|
| <i>Infecții și infestări:</i> | |
| Candidoză, inclusiv candidoză orală | Foarte frecvente |
| Infecții ale tractului respirator superior | |
| Sepsis | Frecvente |
| Gripă | |
| Infecție a tractului urinar | |
| Celulită | |
| <i>Tulburări hematologice și limfatice:</i> | |
| Neutropenie | Foarte frecvente |
| Anemie | |
| Trombocitopenie | Frecvente |
| Leucopenie | |
| Pancitopenie | |
| Deprimare a măduvei osoase | Mai puțin frecvente |
| Anemie aplastică | Rare |
| Agranulocitoză* | |
| Granulocitopenie* | |
| <i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i> | |
| Hipersensibilitate | Frecvente |
| Reacție anafilactică* | Rare |
| <i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i> | |
| Scădere a apetitului alimentar | Foarte frecvente |
| Scădere ponderală | Frecvente |
| <i>Tulburări psihice:</i> | |
| Depresie | Frecvente |
| Stare de confuzie | |
| Anxietate | |
| Agitație | Mai puțin frecvente |

| Baza de date (MedDRA) Aparate, sisteme și organe | Frecvența |
|---|---------------------|
| Tulburări psihotice | |
| Tulburări de gândire | |
| Halucinații | |
| <i>Tulburări ale sistemului nervos:</i> | |
| Cefalee | Foarte frecvente |
| Insomnie | Frecvente |
| Neuropatie periferică | |
| Amețeli | |
| Parestezie | |
| Hipoestezie | |
| Convulsii | |
| Disgeuzie (tulburări ale percepției gustului) | |
| Tremor | Mai puțin frecvente |
| <i>Tulburări oculare:</i> | |
| Tulburări ale vederii | Frecvente |
| Dezlipire de retină | |
| Flocoane la nivelul umorii vitroase | |
| Dureri oculare | |
| Conjunctivită | |
| Edem macular | |
| <i>Tulburări acustice și vestibulare:</i> | |
| Otalgie | Frecvente |
| Surditate | Mai puțin frecvente |
| <i>Tulburări cardiace:</i> | |
| Aritmie | Mai puțin frecvente |
| <i>Tulburări vasculare:</i> | |
| Hipotensiune arterială | Frecvente |
| <i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i> | |
| Tuse | Foarte frecvente |
| Dispnee | |
| <i>Tulburări gastro-intestinale:</i> | |
| Diaree | Foarte frecvente |
| Greață | |
| Vărsături | |
| Durere abdominală | |
| Dispepsie | Frecvente |
| Flatulență | |
| Durere la nivelul abdomenului superior | |
| Constipație | |

| Baza de date (MedDRA) Aparate, sisteme și organe | Frecvența |
|---|---------------------|
| Ulcerații ale cavității bucale | |
| Disfagie | |
| Distensie abdominală | |
| Pancreatită | |
| <i>Tulburări hepatobiliare:</i> | |
| Creștere a valorilor serice ale fosfatazei alcaline | Frecvente |
| Valori anormale ale testelor funcție hepatice | |
| Creștere a valorilor serice ale aspartataminotransferazei | |
| Creșteri ale valorilor serice ale alaninaminotransferazei | |
| <i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i> | |
| Dermatită | Foarte frecvente |
| Transpirații nocturne | Frecvente |
| Prurit | |
| Erupție cutanată | |
| Alopecie | |
| Xerodermie | Mai puțin frecvente |
| Urticarie | |
| <i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i> | |
| Dorsalgie | Frecvente |
| Mialgie | |
| Artralgie | |
| Spasme musculare | |
| <i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i> | |
| Insuficiență renală | Frecvente |
| Scădere a clearance-ului creatininei de la nivel renal | |
| Creștere a valorilor serice ale creatininei | |
| Afectare renală | Mai puțin frecvente |
| Hematurie | |
| <i>Tulburări ale aparatului genital și sânului:</i> | |
| Infertilitate la bărbați | Mai puțin frecvente |
| <i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i> | |
| Pirexie | Foarte frecvente |
| Fatigabilitate | Frecvente |
| Reacție la nivelul locului de administrare | |
| Dureri | |
| Frisoane | |
| Stare generală de rău | |
| Astenie | |
| Durere toracică | |

**Frecvența acestor reacții adverse rezultă din experiența ulterioară punerii pe piață, toate celelalte categorii de frecvență fiind bazate pe frecvența înregistrată în cadrul studiilor clinice.*

Descrierea anumitor reacții adverse

Neutropenie

Riscul de neutropenie nu poate fi prevăzut pe baza numărului de neutrofile anterior inițierii tratamentului. De obicei, neutropenia survine în prima sau a doua săptămână a terapiei de inducție și după administrarea unei doze cumulative de ≤ 200 mg/kg. Numărul de celule revine la normal de obicei între 2 și 5 zile de la întreruperea administrării medicamentului sau de la reducerea dozei (vezi pct. 4.4).

Neutropenie severă

Neutropenia severă a fost raportată mai frecvent la pacienții infectați cu HIV (14%) care au primit tratament de întreținere cu valganciclovir oral sau ganciclovir intravenos (n = 1704) decât la pacienții cu transplant de organ care au primit același tratament. La pacienții cărora li s-a administrat valganciclovir sau ganciclovir oral până în ziua 100 post-transplant, incidența neutropeniei severe a fost de 5% respectiv 3%, în timp ce în rândul pacienților cărora li s-a administrat valganciclovir până în ziua 200 post-transplant incidența a fost de 10%.

Trombocitopenie

Pacienții cu valori inițiale scăzute ale numărului de trombocite (<100000 /ml) prezintă un risc crescut de a dezvolta trombocitopenie. Pacienții cu imunosupresie iatrogenă cauzată de tratamentul cu medicamente cu efect imunosupresor prezintă un risc mai mare de trombocitopenie, comparativ cu pacienții diagnosticați cu sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) (vezi pct. 4.4). Trombocitopenia severă poate fi asociată cu sângerare care poate pune viața în pericol.

Convulsii

Convulsiile au fost raportate în cazul pacienților cărora li s-au administrat concomitent imipenem-cilastatină și ganciclovir (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Dezlipire de retină

Această reacție adversă a fost raportată doar în studii clinice, la pacienții cu SIDA tratați cu ganciclovir pentru retinită CMV.

Reacții la nivelul locului de administrare

Reacțiile la nivelul locului de administrare apar frecvent la pacienții cărora li se administrează ganciclovir. Ganciclovir Rompharm trebuie administrat conform recomandărilor de la pct 4.2 pentru a reduce riscul de iritație locală a țesutului.

Copii și adolescenți

Studiile formale privind siguranța ganciclovir nu au fost efectuate la copii cu vârsta sub 12 ani, însă pe baza experienței în ceea ce privește administrarea de valganciclovir, un precursor al ganciclovirului, profilul general de siguranță al substanței active este similar la copii și adolescenți și la pacienții adulți. De asemenea, neutropenia apare mai frecvent la copii și adolescenți, însă nu există o corelație între neutropenie și reacțiile adverse de natură infecțioasă la copii și adolescenți. Riscul crescut de apariție al citopeniei la nou-născuți și sugari justifică necesitatea unei monitorizări mai atente a hemoleucogramei la aceste grupe de vârstă (vezi pct. 4.4).

Sunt disponibile doar date limitate în cazul nou-născuților sau sugarilor cu HIV/SIDA sau cu infecție congenitală simptomatică cu CMV tratați cu valganciclovir sau cu ganciclovir. Cu toate acestea, profilul de siguranță pare a fi în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al valganciclovir/ganciclovir.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478-RO

Tel: +4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

În studiile clinice și în timpul perioadei ulterioare punerii pe piață, au fost raportate cazuri de supradozaj cu ganciclovir administrat intravenos, unele însoțite de deces. Majoritatea raportărilor fie nu au fost asociate cu niciun fel de reacții adverse, fie au inclus una sau mai multe dintre reacțiile adverse enumerate mai jos:

-*Toxicitate hematologică*: mielosupresie, inclusiv pancitopenie, aplazie medulară, leucopenie, neutropenie, granulocitopenie.

-*Hepatotoxicitate*: hepatită, disfuncție hepatică.

-*Nefrotoxicitate*: agravare a hematuriei la pacienții cu insuficiență renală pre-existentă, insuficiență renală acută, creștere a creatininemiei.

-*Toxicitate gastro-intestinală*: durere abdominală, diaree, vărsături.

-*Neurotoxicitate*: tremor generalizat, convulsii.

Abordare terapeutică

Ganciclovir este eliminat prin hemodializă, prin urmare hemodializa poate ajuta la reducerea expunerii la medicament a pacienților cărora li s-a administrat o doză de ganciclovir mai mare decât cea recomandată (vezi pct. 5.2).

Informații suplimentare privind grupele speciale de pacienți

Insuficiență renală: se preconizează că o doză de ganciclovir mai mare decât cea recomandată poate să ducă la toxicitate renală crescută în cazul pacienților cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Nu există informații specifice disponibile.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru administrare sistemică, cu acțiune directă, nucleozide și nucleotide, excluzând inhibitorii de reverstranscriptază, codul ATC: J05AB06.

Mecanism de acțiune

Ganciclovirul este un analog de sinteză al 2'-deoxiguanozină care inhibă replicarea virusurilor herpetice *in vitro* și *in vivo*. Virusurile umane sensibile includ citomegalovirus uman (HCMV), virusul herpes simplex-1 și -2 (VHS-1 și VHS-2), virusul herpetic uman -6, -7 și -8 (VHU-6, VHU-7 și VHU-8), virusul Epstein-Barr (VEB), virusul varicelo-zosterian (VVZ) și virusul hepatitei B. Studiile clinice au fost limitate pentru evaluarea eficacității la pacienții cu infecție CMV.

În celulele infectate cu CMV, ganciclovirul este inițial fosforilat la ganciclovir monofosfat de către proteinkinaza virală, UL97. Fosforilarea suplimentară se produce prin intermediul anumitor kinaze celulare sintetizând ganciclovirul trifosfat, care este apoi metabolizat intracelular lent. S-a demonstrat că acesta apare în celulele infectate cu VHS și HCMV, cu timpi de înjumătățire de 18, respectiv între 6 și 24 de ore după îndepărtarea ganciclovirului extracelular. Deoarece fosforilarea este într-o mare măsură dependentă de kinaza virală, fosforilarea ganciclovirului are loc preferențial în celulele infectate viral.

Activitatea virostatică a ganciclovirului este determinată de inhibarea sintezei de ADN viral prin: (1) inhibarea competitivă a încorporării deoxiguanozin trifosfatului în ADN de către ADN polimeraza și (2) încorporarea ganciclovirului trifosfat în ADN-ul viral, determinând întreruperea sau limitarea în mare măsură a elongației ADN-ului viral.

Activitatea antivirală

Activitatea antivirală *in vitro*, măsurată ca CI_{50} de ganciclovir împotriva CMV, se încadrează în intervalul cuprins între 0,08 μM (0,02 $\mu g/ml$) și 14 μM (3,57 $\mu g/ml$).

Eficacitate și siguranță clinică

Rezistența virală

Posibilitatea rezistenței virale trebuie luată în considerare la pacienții care prezintă în mod repetat un răspuns clinic insuficient sau care au viremie persistentă în timpul tratamentului. Rezistența virală la ganciclovir poate surveni printr-o selecție de mutații în gena care codifică kinaza virală (UL97) responsabilă pentru monofosforilarea ganciclovirului și/sau în gena care codifică polimeraza virală (UL54). Virusurile care prezintă mutații ale genei UL97 sunt rezistente doar la ganciclovir, în timp ce virusurile cu mutații ale genei UL54 sunt rezistente la ganciclovir, însă pot prezenta rezistență încrucișată la alte medicamente antivirale, care, de asemenea, țintesc polimeraza virală.

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu prospectiv, unui număr de 36 de pacienți copii și adolescenți imunocompromiși sever (cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 16 ani) cu infecție cu HIV și cu CMV li s-a administrat ganciclovir intravenos la o doză de 5 mg/kg pe zi timp de 2 zile, urmat de ganciclovir administrat oral, pentru o perioadă mediană de 32 săptămâni. Ganciclovir s-a dovedit a fi eficace, cu un profil de toxicitate similar cu cel observat la adulți. Ganciclovirul a fost asociat cu o scădere a detectării CMV în mediu de cultură sau prin reacție de polimerizare în lanț. Neutropenia a fost singura reacție adversă observată pe parcursul studiului și, deși niciunul dintre copii nu a necesitat întreruperea tratamentului, 4 dintre ei au necesitat tratament cu factor de stimulare a coloniei de granulocite (G-CSF) pentru menținerea numărului absolut de neutrofile > 400 celule/ mm^3 .

În cadrul unui studiu retrospectiv, unui număr de 122 de pacienți copii și adolescenți cu transplant de ficat (cu vârsta cuprinsă între 16 zile și 18 ani, cu o vârstă mediană de 2,5 ani) li s-a administrat intravenos ganciclovir în doză de 5 mg/kg de două ori pe zi, timp de cel puțin 14 zile, urmat de monitorizare preventivă a CMV prin metoda PCR. Patruzeci și trei de pacienți au fost identificați ca având un risc crescut de infecție cu CMV, iar 79 au prezentat un risc normal. Infecția asimptomatică cu CMV a fost detectată prin PCR la 34,4% dintre pacienți și a fost mai probabil să apară la cei cu risc crescut decât la cei cu risc obișnuit (58,1%, comparativ cu 21,8%, $p = 0,0001$). Doisprezece pacienți (9,8%) au dezvoltat boala CMV (8 din grupul cu risc crescut, comparativ cu 4 din grupul cu risc obișnuit, $p = 0,03$). Trei pacienți au prezentat rețet acut în decurs de 6 luni de la detectarea CMV, dar infecția cu CMV a fost precedată de rețet în cazul a 13 pacienți. Nu s-au raportat decese survenite în urma infecției cu CMV. Unui număr total de 38,5% dintre pacienți nu li s-au administrat medicamente antivirale după tratamentul profilactic inițial post-operator.

În cadrul unei analize retrospective, siguranța și eficiența ganciclovir a fost comparată cu valganciclovir în cazul a 92 pacienți copii și adolescenți cu transplant de rinichi și/sau ficat (cu vârsta cuprinsă între 7 luni și 18 ani, cu vârsta mediană de 9 ani). Tuturor copiilor li s-a administrat intravenos ganciclovir în doză de 5 mg/kg de două ori pe zi, timp de 2 săptămâni, după transplant. Copiilor tratați înainte de 2004 li s-a administrat oral ganciclovir în doză de 30 mg/kg până la 1 g per doză, de trei ori pe zi (n = 41), în timp ce copiilor tratați după 2004 li s-a administrat valganciclovir până la 900 mg o dată pe zi (n = 51). Incidența globală a CMV a fost de 16% (15/92 pacienți). Timpul de debut al infecției cu CMV a fost comparabil în cazul celor două grupuri.

În cadrul unui studiu randomizat controlat, unui număr de 100 de nou-născuți (cu vârsta ≤ 1 lună) cu infecție CMV congenitală simptomatică cu afectare a SNC, li s-a administrat intravenos, timp de 6 săptămâni, ganciclovir în doză de 6 mg/kg la interval de 12 ore sau nu li s-a administrat niciun fel de tratament. Din cei 100 de pacienți înrolați, 42 au întrunit toate criteriile studiului și au fost supuși atât unei evaluări audiometrice inițiale, cât și unei evaluări audiometrice de monitorizare la 6 luni. Dintre aceștia, unui număr de 25 li s-a administrat ganciclovir și 17 nu au primit niciun tratament. Douăzeci și una dintre cele 25 persoane cărora li s-a administrat ganciclovir au prezentat o îmbunătățire a auzului sau și-au menținut auzul normal din momentul inițial și până la momentul evaluării de la 6 luni, comparativ cu 10/17 dintre pacienții din grupul de control (84% și 59%, respectiv $p = 0,06$). Niciuna dintre persoanele cărora li s-a administrat ganciclovir nu a prezentat o scădere a auzului de la momentul inițial până la momentul evaluării de la 6 luni, comparativ cu cei 7 pacienți din grupul de control ($p < 0,01$). La un an de la momentul inițial, 5/24 dintre pacienții cărora li s-a administrat ganciclovir și 13/19 dintre pacienții din grupul de control au raportat o scădere a auzului ($p < 0,01$). Pe parcursul studiului, 29/46 dintre pacienții tratați cu ganciclovir au prezentat neutropenie, comparativ cu 9/43 pacienți din grupul de control ($p < 0,1$). Pe durata studiului s-au raportat 9 decese, 3 în cadrul grupului tratat cu ganciclovir și 6 în cadrul grupului de control. Niciunul dintre decese nu a fost corelat cu medicația administrată în cadrul studiului.

În cadrul unui studiu clinic randomizat, controlat, de fază III, 100 de nou-născuți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 33 zile, vârsta mediană fiind de 12 zile), cu infecție cu CMV congenitală simptomatică severă cu afectare a SNC, au fost tratați fie cu ganciclovir administrat intravenos în doză de 6 mg/kg de două ori pe zi, timp de 6 săptămâni (n = 48), fie nu li s-a administrat niciun fel de tratament antiviral (n = 52). Sugarii cărora li s-a administrat ganciclovir au prezentat o ameliorare a simptomelor specifice neurodezvoltării la 6 și 12 luni, comparativ cu cei cărora nu li s-a administrat niciun fel de tratament antiviral. Cu toate că cei cărora li s-a administrat ganciclovir au prezentat mai puține întârzieri în dezvoltare și rezultate neurologice mai normale, cei mai mulți dintre aceștia au prezentat o dezvoltare întârziată față de ceea ce ar fi putut fi considerată o dezvoltare normală la vârsta de 6 săptămâni, 6 luni sau 12 luni. Siguranța nu a fost evaluată în cadrul acestui studiu.

Un studiu retrospectiv a investigat efectul tratamentului antiviral asupra debutului tardiv al pierderii auzului la sugari cu infecție CMV congenitală (cu vârsta cuprinsă între 4 și 34 luni, vârsta medie fiind de $10,3 \pm 7,8$ luni, vârsta mediană de 8 luni). Studiul a inclus 21 sugari cu auz normal la naștere, care au prezentat un debut tardiv al pierderii auzului. Tratamentul antiviral a constat fie în:

- Ganciclovir administrat intravenos în doză de 5 mg/kg zilnic timp de 6 săptămâni, urmat de valganciclovir administrat oral în doză de 17 mg/kg de două ori pe zi timp de 6 săptămâni și, ulterior, zilnic până la vârsta de 1 an, fie
- Valganciclovir administrat oral în doză de 17 mg/kg de două ori pe zi timp de 12 săptămâni și, ulterior, zilnic timp de 9 luni.

Niciunul dintre copii nu a necesitat implant cohlear, iar pierderea auzului s-a îmbunătățit în procent de 83% dintre urechile afectate inițial de pierderea auzului. Neutropenia a fost singura reacție adversă raportată și nu a fost necesară întreruperea tratamentului în cazul niciunui pacient.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Expunerea sistemică ($AUC_{0-\infty}$) raportată după administrarea unei perfuzii i.v. timp de 1 oră cu 5 mg/kg ganciclovir la pacienții adulți cu transplant hepatic a fost în medie de 50,6 $\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$ (CV% 40). În această populație de pacienți, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) a fost în medie de 12,2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (CV% 24).

Distribuție

Volumul de distribuție al ganciclovirului administrat intravenos este corelat cu greutatea corporală. Volumul de distribuție la starea de echilibru are un interval de 0,54–0,87 l/kg. Legarea de proteinele plasmatică a fost de 1%–2% la concentrații plasmatică de ganciclovir de 0,5 și de 51 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Ganciclovirul pătrunde în lichidul cefalorahidian, unde concentrațiile observate ating 24%–67% din concentrațiile plasmatică.

Metabolizare

Ganciclovirul nu este metabolizat într-o măsură semnificativă.

Eliminare

Ganciclovirul este eliminat predominant prin excreție renală, prin filtrare glomerulară și prin secreția tubulară activă a ganciclovirului nemodificat. La pacienții cu funcție renală normală, peste 90% din doza de ganciclovir administrată intravenos este recuperată nemodificată în urină în interval de 24 ore. Clearance-ul sistemic mediu a fost cuprins între 2,64 \pm 0,38 ml/minut/kg (N = 15) și 4,52 \pm 2,79 ml/minut/kg (N = 6) iar clearance-ul renal a fost cuprins între 2,57 \pm 0,69 ml/minut/kg (N = 15) și 3,48 \pm 0,68 ml/minut/kg (N = 20), corespunzător cu 90%–101% din doza de ganciclovir administrată. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții fără insuficiență renală a fost cuprins între 2,73 \pm 1,29 (N = 6) și 3,98 \pm 1,78 ore (N = 8).

Liniaritate/Non-liniaritate

Ganciclovirul administrat intravenos prezintă o farmacocinetică liniară în intervalul de doze de 1,6-5,0 mg/kg.

Pacienții cu insuficiență renală

Clearance-ul plasmatic total al ganciclovirului este corelat liniar cu clearance-ul creatininei. La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, s-a observat un clearance sistemic mediu de 2,1 ml/min/kg, 1 ml/min/kg și, respectiv de 0,3 ml/min/kg. Pacienții cu insuficiență renală prezintă un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare crescut. S-a observat că la pacienții cu insuficiență renală severă timpul de înjumătățire prin eliminare plasmatică a crescut de 10 ori (vezi pct. 4.2 pentru modificările dozei necesare în cazul pacienților cu afectare renală).

Pacienții cu insuficiență renală care efectuează ședințe de hemodializă

Hemodializa reduce concentrațiile plasmatică ale ganciclovirului cu aproximativ 50% după administrarea intravenoasă, în timpul unei ședințe de hemodializă de 4 ore. În timpul hemodializei intermitente, valorile anticipate pentru clearance-ul ganciclovirului au fost între 42-92 ml/minut, rezultând timpi de înjumătățire plasmatică între ședințele de dializă de 3,3-4,5 ore. Frația de ganciclovir eliminată pe durata unei singure ședințe de dializă a variat între 50% și 63%. În cazul dializei continue, valorile anticipate pentru clearance-ul ganciclovirului au fost mai mici (4,0-29,6 ml/minut), însă eliminarea ganciclovirului a fost mai mare în perioada dintre două administrări.

Pacienții cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, nu au fost studiate siguranța și eficacitatea ganciclovirului. Insuficiența hepatică nu ar trebui să influențeze farmacocinetica ganciclovirului, deoarece acesta se excretă renal și, din acest motiv, nu s-au făcut recomandări specifice privind ajustarea dozelor (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Farmacocinetica ganciclovirului administrat i.v. (în doză de 200mg/m²) a fost investigată în două studii efectuate la copii și adolescenți cu transplant hepatic (n = 18) și renal (n = 25) cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 16 ani și evaluată utilizând un model farmacocinetic. Clearance-ul creatininei (ClCr) și înălțimea pacienților au fost identificate ca și covariabile semnificative statistic pentru eliminarea ganciclovirului, volumul de distribuție la echilibru și volumul de distribuție în periferie. După ce s-a inclus în model ClCr și înălțimea, diferențele aparente în farmacocinetica ganciclovirului peste grupele de vârstă au fost corect reprezentate. Vârsta, sexul sau transplantul de organ nu au fost covariabile semnificative în aceste grupuri.

Tabelul 1 prezintă parametrii farmacocinetici estimați pe grupe de vârstă.

Tabel 1 Parametrii farmacocinetici după administrarea i.v. a ganciclovirului în funcție de SC (200mg/m²) la pacienții cu transplant hepatic și renal exprimat ca mediană (minim-maxim)

| | <6 ani | Între 6 și <12 ani | ≥12 și ≤16 ani |
|--------------------------------|------------------|--------------------|------------------|
| | 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) |
| ASC _{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) |

În plus, farmacocinetica ganciclovirului administrat intravenos conform regimului de dozare aprobat pentru adulți (5 mg/kg perfuzie i.v. administrată timp de 1 oră) a fost studiată la un grup restrâns de sugari și copii cu funcție renală normală și cu vârsta cuprinsă între 9 luni și 12 ani (n=10, medie 3,1 ani). Expunerea măsurată prin ASC_{0-∞} medie în ziua 1 (n=10) și ASC_{0-12h} în ziua 14 (n=7) a fost de 19,4 ± 7,1 și 24,1 ± 14,6 μg×h/ml cu valori C_{max} corespunzătoare de 7,59 ± 3,21 μg/ml (ziua 1) și, respectiv, 8,31 ± 4,9 μg/ml (ziua 14). În acest studiu a fost observată o tendință de scădere a expunerilor la populația pediatrică, odată cu dozarea pe bază de greutate corporală utilizată în acest studiu. La copii și adolescenți cu vârsta de până la 5 ani, valorile medii pentru ASC_{0-∞} în ziua 1 (n=7) și ASC_{0-12h} în ziua 14 (n=4) au fost de 17,7 ± 5,5 și 17,1 ± 7,5 μg×h/ml.

Regimul de dozare a ganciclovir i.v. bazat pe SC și funcția renală (3 × SC × ClCrS), estimate cu ajutorul algoritmului de dozare pediatric al valganciclovirului, conduce la expuneri similare la ganciclovir în populația pediatrică cu vârste ≤ 16 ani (inclusiv de la naștere) (vezi Tabelul 2).

Tabel 2 Simulare* ASC_{0-24h} (μg×h/ml) a ganciclovirului pentru populația pediatrică tratată cu ganciclovir în doză (mg) de 3 × SC × ClCrS administrată sub perfuzie timp de 1h.

| | <4 luni | ≥4 luni și ≤2 ani | >2 și <6 ani | ≥6 și <12 ani | ≥12 și ≤16 ani | Nr. total pacienți |
|----------------------------------|----------|-------------------|--------------|---------------|----------------|--------------------|
| Nr. pacienți incluși în simulare | 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 |
| Min | 24,9 | 24,3 | 16,5 | 23,9 | 22,6 | 16,5 |
| Max | 124,1 | 133,0 | 105,7 | 115,2 | 94,1 | 133,0 |
| Pacienți ASC <40 μg×h/ml | 89 (11%) | 38 (10%) | 13 (15%) | 23 (24%) | 28 (22%) | 191 (13%) |
| Pacienți | 398 | 195 | 44 | 41 | 63 | 741 |

| | | | | | | |
|-----------------------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| ASC 40-60 µg×h/ml | (51%) | (51%) | (51%) | (43%) | (50%) | (50%) |
| Pacienți ASC >60 µg×h/ml | 294 (38%) | 151 (39%) | 29 (34%) | 32 (33%) | 35 (28%) | 541 (37%) |

ASC = aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp; SC= suprafața corporală; ClCr = clearance-ul creatininei; max = maxim; min = minim.

** Simulările au fost efectuate utilizând un model validat de PK al populației pediatrice și date demografice de la pacienții copii și adolescenți cărora li s-a administrat tratament cu valganciclovir sau ganciclovir în studii clinice (n=1473 date înregistrate)*

Vârșnici

Nu au fost efectuate studii la adulții cu vârsta peste 65 de ani (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Ganciclovirul a prezentat efect mutagen asupra celulelor limfomatoase de șoarece și efect clastogen asupra celulelor de mamifere. Aceste rezultate sunt în concordanță cu studiul efectuat cu ganciclovir care a avut rezultate pozitive în ceea ce privește carcinogenitatea la șoarece. Ganciclovir este potențial carcinogen.

Ganciclovirul determină la animale tulburări de fertilitate și teratogenitate. În baza studiilor efectuate la animale, unde aspermatogeneza a fost indusă prin expuneri sistemice la ganciclovir la valori sub concentrațiile terapeutice, este probabil ca ganciclovirul să determine inhibarea spermatogenezei la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

În lipsa unor studii privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6. Pulberea nu trebuie reconstituită cu apă pentru preparate injectabile cu proprietăți bacteriostatice care conține parabeni (para-hidroxi benzoați), deoarece aceștia sunt incompatibili cu ganciclovir și pot determina precipitarea acestuia.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După reconstituire:

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării medicamentului reconstituit a fost demonstrată pentru un interval de 12 ore la 25°C, după dizolvarea cu apă pentru preparate injectabile. A nu se păstra la frigider sau congela. Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, perioada și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

După diluare:

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru un interval de 24 ore la 2 - 8°C (a nu se congela). Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă Ganciclovir Rompharm trebuie utilizată imediat. În cazul în care soluția nu este utilizată imediat, perioada de valabilitate în timpul utilizării și condițiile de păstrare de dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului, și nu trebuie să

depășească 24 ore la o temperatură cuprinsă între 2°C și 8°C, exceptând cazul în care reconstituirea și diluarea au avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon tip I din sticlă incoloră, cu dop gri din cauciuc bromobutilic și sistem de închidere din aluminiu cu capsă albă detașabilă.

Disponibil în cutii cu 1 flacon sau 5 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Este necesară atenție în cazul manipulării Ganciclovir Rompharm.

Deoarece ganciclovir este considerat a fi potențial teratogen și carcinogen la om, trebuie manipulat cu atenție. A se evita inhalarea sau contactul direct al pulberii din flacoane sau contactul direct al soluției reconstituite cu pielea sau mucoasele. Soluțiile de Ganciclovir Rompharm sunt alcaline (pH ~ 11). Dacă acest contact are loc, se impune spălarea minuțioasă cu apă și săpun, iar ochii trebuie clătiți bine cu apă plată.

Prepararea concentratului reconstituit

Tehnica aseptică trebuie utilizată pe durata întregului proces de reconstituire a pulberii Ganciclovir Rompharm.

1. Capacul detașabil trebuie îndepărtat pentru a expune părțile centrale ale dopului din cauciuc. Se extrag 10 ml de apă pentru preparate injectabile într-o seringă, apoi se injectează ușor în flacon prin centrul dopului din cauciuc, orientând acul către peretele flaconului. **A nu se utiliza apă pentru preparate injectabile cu proprietăți bacteriostatice care conține parabeni (para-hidroxibenzoați), deoarece aceștia sunt incompatibili cu ganciclovir.**
2. Flaconul trebuie rotit ușor pentru a asigura umezirea completă a medicamentului.
3. Flaconul trebuie rotit/învârtit ușor timp de câteva minute pentru a obține o soluție reconstituită limpede.
4. Soluția reconstituită trebuie verificată cu atenție pentru a se asigura faptul că medicamentul este dizolvat complet și, practic nu conține particule vizibile înainte de diluarea cu un solvent compatibil. Soluțiile reconstituite de Ganciclovir Rompharm au o culoare care poate varia de la incolor la galben deschis.

Pentru condițiile de păstrare ale concentratului reconstituit, vezi pct. 6.3.

Prepararea soluției diluate finale pentru perfuzie

În funcție de greutatea pacientului, trebuie extras din flacon un volum corespunzător cu ajutorul unei seringi, și ulterior diluat într-o soluție perfuzabilă adecvată. A se adăuga un volum de 100 ml de solvent în soluția reconstituită. Nu se recomandă concentrații ale perfuziei mai mari de 10 mg/ml.

Clorura de sodiu 0,9%, glucoză 5%, soluțiile Ringer sau soluțiile Ringer lactat sunt determinate a fi compatibile din punct de vedere fizic sau chimic cu ganciclovir.

Ganciclovir Rompharm nu trebuie amestecat cu alte medicamente administrate intravenos.

Soluția diluată trebuie perfuzată apoi intravenos în decurs de 1 oră conform informațiilor de la pct. 4.2. A nu se administra prin injecție intramusculară sau subcutanată, întrucât aceasta ar putea duce la iritația severă a țesutului din cauza pH-ului crescut (~11) al soluției de ganciclovir.

Pentru condițiile de păstrare ale concentratului reconstituit, vezi pct. 6.3.

Eliminare

Numai pentru utilizare unică. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Rompharm Company S.R.L.
Str. Eroilor, nr.1A, Otopeni 075100, Jud. Ilfov
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14152/2021/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2021