

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ganciclovir Oresund Pharma 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää gansikloviirinatriumia määrän, joka vastaa 500 mg gansikloviiria.

10 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä käyttökuntoon saatettuna yksi ml sisältää 50 mg gansikloviiria.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: Yksi injektiopullo sisältää 43 mg natriumia (yksi ml käyttökuntoon saatettua liuosta sisältää 4,3 mg natriumia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen, huokoinen kakku tai jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ganciclovir Oresund Pharma on tarkoitettu aikuisille ja ≥ 12 -vuotiaille nuorille:

- sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttamien infektioiden hoitoon potilaille, joiden immuunivaste on heikentynyt.
- sytomegaloviruksen aiheuttamien infektioiden ennaltoimintaan estohoitoon potilaille, joiden immuunivastetta on heikennetty lääkkeillä (esimerkiksi elinsiirron jälkeen tai syövän hoitoon annetun solunsalpaajahoidon jälkeen).

Ganciclovir Oresund Pharma on tarkoitettu syntymästä lähtien myös:

- sytomegaloviruksen aiheuttamien infektioiden yleiseen estohoitoon potilaille, joiden immuunivastetta on heikennetty lääkkeillä (esimerkiksi elinsiirron jälkeen tai syövän hoitoon annetun solunsalpaajahoidon jälkeen).

Viruslääkkeiden käytössä suositellaan virallisten suositusten noudattamista.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Sytomegaloviruksen aiheuttamien infektioiden hoito

Aikuiset ja ≥ 12 -vuotiaat pediatriset potilaat, joiden munuaisten toiminta on normaali:

- Aloitushoito: 5 mg/kg yhden tunnin kestoisena infuusiona laskimoon (i.v.) 12 tunnin välein 14–21 vuorokauden ajan

- Ylläpitohoito: Ylläpitohoitoa voidaan antaa potilaille, joiden immuunivaste on heikentynyt ja joilla on infektion uusiutumisen riski. 5 mg/kg yhden tunnin kestoisena infuusiona laskimoon kerran vuorokaudessa 7 päivänä viikossa tai 6 mg/kg kerran vuorokaudessa 5 päivänä viikossa. Ylläpitoehdön kesto pitää määrittellä yksilöllisesti paikallisten hoitosuosituksen mukaisesti.

- Hoito infektion edettyä: Jos sytomegaloviruksen aiheuttama infektio etenee joko ylläpitoehdön aikana tai gansikloviirihoiton lopettamisen vuoksi, potilaan hoito voidaan uusia aloitushoidon mukaisesti.

Pediatriset potilaat vastasyntyneistä < 12-vuotiaisiin:

Pediatrisia potilaita koskevat tällä hetkellä saatavissa olevat tiedot esitetään kohdissa 5.1 ja 5.2, mutta annostussuosituksia ei voida antaa.

Sytomegaloviruksen aiheuttamien infektioiden ennakkoiva estohoito

Aikuiset ja ≥ 12-vuotiaat pediatriset potilaat, joiden munuaisten toiminta on normaali:

Aloitushoito: 5 mg/kg yhden tunnin kestoisena infuusiona laskimoon 12 tunnin välein 7–14 vuorokauden ajan.

Ylläpitohoito: 5 mg/kg yhden tunnin kestoisena infuusiona laskimoon kerran vuorokaudessa 7 päivänä viikossa tai 6 mg/kg kerran vuorokaudessa 5 päivänä viikossa. Ylläpitoehdön kesto perustuu sytomegaloviruksen aiheuttaman infektion riskiin, paikallisia hoitosuosituksia on noudatettava.

Pediatriset potilaat vastasyntyneistä < 12-vuotiaisiin:

Tällä hetkellä saatavissa olevat tiedot esitetään kohdissa 5.1 ja 5.2, mutta annostussuosituksia ei voida antaa.

Sytomegaloviruksen aiheuttamien infektioiden yleinen estohoito

Aikuiset ja > 16-vuotiaat nuoret:

5 mg/kg yhden tunnin kestoisena infuusiona laskimoon kerran vuorokaudessa 7 päivänä viikossa tai 6 mg/kg kerran vuorokaudessa 5 päivänä viikossa. Hoidon kesto perustuu sytomegaloviruksen aiheuttaman infektion riskiin, paikallisia hoitosuosituksia on noudatettava.

Pediatriset potilaat vastasyntyneistä ≤ 16-vuotiaisiin:

Suosittelu gansikloviiriannos yhden tunnin kestoisena infuusiona laskimoon kerran vuorokaudessa perustuu Mostellerin kaavalla laskettuun kehon pinta-alaan (Body Surface Area, BSA) sekä Schwartzin kaavalla laskettuun kreatiniinipuhdistumaan (CrCLS), joiden yhtälöt esitetään jäljempänä. Yleisen estohoidon kesto perustuu sytomegaloviruksen aiheuttaman infektion riskiin, ja se on määritettävä yksilöllisesti.

Pediatristen potilaiden annos (mg) = 3 x BSA x CrCLS (ks. jäljempänä Mostellerin laskukaava kehon pinta-alaan [BSA] laskemiseksi ja Schwartzin laskukaava kreatiniinipuhdistuman [CrCLS] laskemiseksi).

Jos Schwartzin laskukaavalla saatu kreatiniinipuhdistuma on yli 150 mL/min/1,73m², yhtälössä pitää käyttää suurinta arvoa 150 mL/min/1,73m²:

$$\text{Mostellerin kaava (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{pituus (cm)} \times \text{paino (kg)}}{3600}}$$

$$\text{Schwartzin kreatiniinipuhdistuma} \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right) = \frac{k \times \text{pituus (cm)}}{\text{seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl)}} \times 1,73\text{m}^2$$

jossa pienipainoisena syntyneiden < 1-vuotiaiden potilaiden k = 0,33; < 2-vuotiaiden potilaiden k = 0,45; 2 – < 13-vuotiaiden poikien ja 2–16-vuotiaiden tyttöjen k = 0,55 ja 13–16-vuotiaiden poikien k = 0,7. Yli 16-vuotiaiden potilaiden annostus, ks. aikuisten annostus.

Mainitut k-arvot perustuvat seerumissa olevan kreatiniinin mittaamiseen Jaffen menetelmällä, ja arvoja saattaa olla tarpeen korjata, jos käytetään entsyymaattisia menetelmiä.

Seerumin kreatiniinipitoisuuksia, pituutta ja painoa suositellaan seuraamaan säännöllisesti ja annosta muuttamaan tarpeen mukaan.

Erityiset annostusohjeet

Munuaisten vajaatoiminta

Gansikloviiria estohoitoon saavien munuaisten vajaatoimintaa sairastavien pediatrien potilaiden (vastasyntyneistä ≤ 16-vuotiaisiin) laskukaavalla $3 \times \text{BSA} \times \text{CrClS}$ laskettua annosta ei tarvitse muuttaa edelleen, koska annos on tällöin jo korjattu kreatiniinipuhdistuman mukaisesti.

Ennakoivaa hoitoa ja sytomegalovirusinfektioon hoitoa saavien 12-vuotiaiden ja vanhempien munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden painon mukaisen (mg/kg) gansikloviiriannoksen pitää olla kreatiniinipuhdistuman mukainen, kuten seuraavassa taulukossa esitetään (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden painonmukaisten annosten (mg/kg) annosmuutokset:

CrCl	Aloituseros	Ylläpitoannos
>70 mL/min	5,0 mg/kg kerran 12 tunnissa	5,0 mg/kg/vrk
50-69 mL/min	2,5 mg/kg kerran 12 tunnissa	2,5 mg/kg/vrk
25-49 mL/min	2,5 mg/kg/vrk	1,25 mg/kg/vrk
10-24 mL/min	1,25 mg/kg/vrk	0,625 mg/kg/vrk
<10 mL/min	1,25 mg/kg kolme kertaa viikossa hemodialyysin jälkeen	0,625 mg/kg kolme kertaa viikossa hemodialyysin jälkeen

Arvioitu kreatiniinipuhdistuma voidaan laskea seerumin kreatiniinipitoisuudesta seuraavalla laskukaavalla:

$$\text{Miehet: } \frac{(140 - \text{ikä [vuosina]}) \times (\text{paino [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{seerumin kreatiniinipitoisuus [mikromol/L]})}$$

Naiset: 0,85 x miesten arvo

Koska munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta suositellaan muuttamaan, seerumin kreatiniinipitoisuutta tai arvioitua kreatiniinipuhdistumaa pitää seurata.

Maksan vajaatoiminta

Ganciclovir Oresund Pharma -valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Vaikea-asteinen leukopenia, neutropenia, anemia, trombosytopenia tai pansytopenia

Ennen hoidon aloittamista, ks. kohta 4.4.

Jos verisolumäärä vähenee gansikloviirihoiton aikana merkittävästi, hoitoa hematopoeettisilla kasvutekijöillä ja/tai hoidon lopettamista pitää harkita (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Iäkkäät

Gansikloviirin tehoa ja turvallisuutta iäkkäille ei ole tutkittu. Koska munuaisten toiminta heikkenee iän myötä, gansikloviirin antamisessa iäkkäille pitää olla varovainen ja heidän munuaistensa toiminta pitää huomioida erityisesti (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Varoitus:

Gansikloviiri on annettava yhden tunnin kestäväenä infuusiona laskimoon enintään pitoisuutena 10 mg/ml. Ei saa antaa nopeana injektiona eikä bolusinjektiona laskimoon, koska niistä plasmaan aiheutuva liian suuri pitoisuus saattaa lisätä gansikloviirin toksisuutta.

Ei saa antaa injektiona lihakseen eikä ihon alle, koska gansikloviiriliuoksen korkea pH-arvo (n. 11) saattaa aiheuttaa vaikea-asteista kudosaärsytystä (ks. kohta 4.8).

Suosittelua annosta, antotiheyttä ja infuusionopeutta ei saa ylittää.

Ganciclovir Oresund Pharma on infuusiokuiva-aine liuosta varten. Käyttökuntoon saatettu Ganciclovir Oresund Pharma on väritön tai hieman kellertävä liuos, jossa ei käytännössä ole silmämääräisesti havaittavia hiukkasia.

Infuusio pitää antaa mieluiten muovikanyylin kautta laskimoon, jossa on riittävä verenvirtaus.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteiden saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet:

Gansikloviirin katsotaan olevan ihmiselle mahdollisesti teratogeeninen ja karsinogeeninen, joten sen käsittelyssä pitää olla varovainen (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai valgansikloviirille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ristiyliherkkyys

Gansikloviirin kemiallinen rakenne on samankaltainen kuin asikloviirin ja pensikloviirin kemiallinen rakenne, joten näiden lääkkeiden välillä voi esiintyä ristiyliherkkyyttä. Sen vuoksi Ganciclovir Oresund Pharaman määräämisessä on oltava varovainen, jos potilaan tiedetään olevan yliherkkä asikloviirille tai pensikloviirille (tai niiden aihiolääkkeille valasikloviirille tai famsikloviirille).

Mutageenisuus, teratogeenisuus, karsinogeenisuus, hedelmällisyys ja raskauden ehkäisy

Ennen kuin gansikloviirihoito aloitetaan, potilaalle on kerrottava sikiölle mahdollisesti aiheutuvista riskeistä. Eläinkokeissa on todettu, että gansikloviiri on mutageeninen, teratogeeninen, karsinogeeninen ja heikentää hedelmällisyyttä. Kliinisten ja non-kliinisten tutkimusten perusteella gansikloviiri todennäköisesti estää spermatogeneesin tilapäisesti tai pysyvästi (ks. kohdat 4.6, 4.8 ja 5.3).

Gansikloviiria pitää siksi pitää ihmiselle mahdollisesti teratogeenisena ja karsinogeenisena aineena, josta saattaa aiheutua synnynnäisiä epämuodostumia ja syöpiä. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on siksi neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 30 vuorokauden ajan hoidon jälkeen. Miehiä pitää neuvoa käyttämään ehkäisynä estemenetelmää hoidon aikana ja vähintään 90 vuorokauden ajan hoidon jälkeen, paitsi jos naiskumppanin raskauden riski on täysin suljettu pois (ks. kohdat 4.6, 4.8 ja 5.3).

Gansikloviirin käytössä on syytä olla erittäin varovainen, etenkin pediatrien potilaiden hoidossa, koska sillä saattaa olla pitkäaikaisia karsinogeenisia ja lisääntymistoksisia vaikutuksia. Hoidon hyödyt pitää arvioida tarkoin tapauskohtaisesti ja niiden pitää olla selvästi riskejä suuremmat (ks. kohta 4.2). Ks. hoitosuosituksen.

Luuydinlama

Ganciclovir Oresund Pharman käytössä pitää olla varovainen, jos potilaalla on ennestään hematologinen sytopenia tai potilaalla on aiemmin ollut lääkkeisiin liittyvä hematologinen sytopenia tai jos potilas saa sädehoitoa. Gansikloviirihoitoa saaneilla potilailla on todettu vaikeaa leukopeniaa, neutropeniaa, anemiaa, trombosytopeniaa, pansytopeniaa ja luuytimen vajaatoimintaa. Hoitoa ei saa aloittaa, jos absoluuttinen neutrofiilimäärä on alle 500 solua/ μ l tai trombosyyttimäärä on alle 25 000 solua/ μ l tai hemoglobiinipitoisuus on alle 80 g/l (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Täydellistä verenkuvaa, trombosyyttimäärä mukaan lukien, suositellaan seuraamaan hoidon aikana. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden sekä vastasyntyneiden ja imeväisikäisten tehostettu hematologinen seuranta saattaa olla aiheellista (ks. kohta 4.8). Veren valkosolumäärän laskenta (mieluiten erittelylaskenta) suositellaan tekemään 14 ensimmäisen hoitopäivän aikana joka toinen päivä. Päivittäistä seuranta suositellaan, jos potilaan neutrofiilimäärä on hoidon alussa pieni (< 1000 neutrofiilia/ μ l), jos potilaalle on kehittynyt leukopenia luuydintoksisilla aineilla toteutetun aiemman hoidon yhteydessä tai jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa.

Jos potilaalla on vaikea leukopenia, neutropenia, anemia ja/tai trombosytopenia, hoitoa hematopoeettisilla kasvutekijöillä ja/tai gansikloviirihoiton keskeyttämistä suositellaan harkitsemaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on suurempi toksisuusriski (etenkin hematologisen toksisuuden riski). Annosta pitää muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Muiden lääkkeiden käyttö

Imipeneemiä ja silastatiinia sisältävää yhdistelmävalmistetta ja gansikloviiria käyttävillä potilailla on raportoitu kouristuskohtauksia. Gansikloviiria ei saa käyttää samanaikaisesti imipeneemiä ja silastatiinia sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa, elleivät mahdolliset hyödyt ole mahdollisia riskejä suuremmat (ks. kohta 4.5).

Gansikloviiria ja didanosiniä, luuydinlammaa tunnetusti aiheuttavia tai munuaisten toimintaan vaikuttavia lääkkeitä käyttäviä potilaita pitää seurata tarkkaan lisääntyneen toksisuuden oireiden havaitsemiseksi (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 43 mg natriumia per 500 mg:n injktiopullo, joka vastaa 2 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Probenesidi

Probenesidin ja suun kautta otettavan gansikloviirin samanaikainen käyttö aiheutti tilastollisesti merkitsevän gansikloviirin munuaispuhdistuman laskun ja suurensi altistusta kliinisesti merkityksellisesti. Tällainen vaikutus on odotettavissa myös, jos gansikloviiria ja probenesidiä annetaan samanaikaisesti laskimoon. Probenesidiä ja Ganciclovir Oresund Pharmaa käyttäviä potilaita pitää siksi seurata tarkoin gansikloviirin toksisuuden havaitsemiseksi.

Didanosini

Plasman didanosinipitoisuuksien havaittiin suurentuneen johdonmukaisesti yhdistelmähoidossa gansikloviirin kanssa. Laskimoon annettujen annosten 5 mg/kg/vrk ja 10 mg/kg/vrk havaittiin suurentaneen didanosinin AUC-arvoa 38–67 %. Gansikloviiripitoisuuksissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia. Potilaita pitää seurata tarkasti didanosinista aiheutuvien toksisten vaikutusten havaitsemiseksi (ks. kohta 4.4).

Muut retroviruslääkkeet

Sytokromi P450 -isoentsyymit eivät vaikuta gansikloviirin farmakokinetiikkaan. Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia proteaasin estäjien ja NNRTI-lääkkeiden kanssa ei tämän vuoksi oletettavasti esiinny.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Imipeneemin ja silastatiinin yhdistelmä

Gansikloviiria ja imipeneemin ja silastatiinin yhdistelmää samanaikaisesti käyttäneillä potilailla on raportoitu kouristuskohtauksia. Näitä lääkkeitä ei saa käyttää samanaikaisesti, paitsi jos mahdolliset hyödyt ovat mahdollisia riskejä suuremmat (ks. kohta 4.4).

Tsidovudiini

Sekä tsidovudiini että gansikloviiri voivat aiheuttaa neutropeniaa ja anemiaa. Näiden lääkkeiden samanaikaisessa käytössä voi esiintyä farmakodynaaminen yhteisvaikutus. Jotkut potilaat eivät välttämättä siedä samanaikaista hoitoa täysin annoksina (ks. kohta 4.4).

Muut mahdolliset lääkkeiden yhteisvaikutukset

Toksisuus saattaa voimistua, jos gansikloviiria annetaan yhdessä muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan luuydinlammaa tai joihin tiedetään liittyvän munuaisten vajaatoimintaa. Tämä koskee infektiolääkkeitä (kuten dapsoni, pentamidiini, flusytosiini, amfoterisiini B, trimetopriimi/sulfametoksatsoli), immunosuppressiivisia lääkkeitä (esim. siklosporiini, takrolimuusi, mykofenolaattimofetiili), syöpälääkkeitä (esim. vinkristiini, vinblastiini, doksorubisiini ja hydroksiurea) sekä nukleosidianalogeja (tsidovudiini, stavudiini ja didanosiiini mukaan lukien) ja nukleotidianalogeja (tenofoviiri, adefoviiri mukaan lukien). Sen vuoksi näiden lääkkeiden käyttöä samanaikaisesti gansikloviirin kanssa voidaan harkita vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ovat sen mahdollisia riskejä suuremmat (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Valcyte-valmistetta sytomegalovirusinfektion estohoitoon enintään 200 vuorokauden ajan saaneilla munuaisensiirtopotilailla tehty suppea kliininen tutkimus osoitti, että valgansikloviiri/gansikloviiri vaikuttaa spermatogeneesiin, ja hoidon päättymisen jälkeen todettiin siittiöiden määrän ja liikkuvuuden vähentyneen. Tämä vaikutus näyttää olevan korjautuva, ja noin kuuden kuukauden kuluttua Valcyte-hoidon loppumisen jälkeen siittiöiden keskimääräinen määrä ja liikkuvuus olivat korjautuneet verrannollisiksi hoitamattomiin verrokkeihin verrattuna.

Gansikloviiri heikensi eläinkokeissa uros- ja naarashiirten hedelmällisyyttä. Kliinisesti oleelliseksi katsotuilla annoksilla on lisäksi osoitettu, että hiirillä, rotilla ja koirilla se estää spermatogeneesiä ja aiheuttaa kivesten atrofiaa.

Kliinisten ja non-kliinisten tutkimusten perusteella on todennäköistä, että gansikloviiri saattaa estää ihmisen spermatogeneesin tilapäisesti tai pysyvästi (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

Raskaus

Gansikloviirin turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole varmistettu. Gansikloviiri läpäisee kuitenkin helposti ihmisen istukan. Eläinkokeissa gansikloviiriin liittyi lisääntymistoksisuutta ja teratogeenisuutta (ks. kohdat 4.4 ja 5.3). Sen vuoksi gansikloviiria ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen hoitotarve ole sikiölle mahdollisesti aiheutuvaa teratogeenisuusriskiä suurempi.

Ehkäisy miehille ja naisille

Mahdollisen lisääntymistoksisuuden ja teratogeenisuuden vuoksi naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 30 vuorokauden ajan hoidon jälkeen. Miespotilaita on kehoitettava käyttämään ehkäisynä estemenetelmää gansikloviirihoidon

aikana ja vähintään 90 vuorokauden ajan gansikloviirihoidon jälkeen, paitsi jos naiskumppanin raskauden riski on täysin suljettu pois (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö gansikloviiri ihmisen rintamaitoon, mutta gansikloviirin rintamaitoon erittymisen ja siitä imetettävälle lapselle aiheutuvien vakavien haittavaikutusten mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Eläinkokeet osoittavat, että gansikloviiri erittyy imettävien rottien maitoon. Imetys on sen vuoksi lopetettava gansikloviirihoidon ajaksi (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Gansikloviirilla saattaa olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Valgansikloviiri on gansikloviirin aihiolääke, joten valgansikloviiriin liittyviä haittavaikutuksia voidaan olettaa esiintyvän myös gansikloviirin käytön yhteydessä. Suun kautta otettavaa gansikloviiria ei ole enää saatavissa, mutta sen käytössä raportoituja haittavaikutuksia voidaan olettaa esiintyvän myös laskimoon annettavan gansikloviirin käytön yhteydessä. Sen vuoksi haittavaikutustaulukossa mainitaan laskimoon annettavan tai suun kautta otettavan gansikloviirin tai valgansikloviirin käytössä raportoidut haittavaikutukset.

Gansikloviiri- tai valgansikloviirihoitoa saaneilla potilailla yleisimmin esiintyneitä ja vakavimpia haittavaikutuksia olivat hematologiset haittavaikutukset, kuten neutropenia, anemia ja trombosytopenia (ks. kohta 4.4). Muut haittavaikutukset esitetään seuraavassa taulukossa. Taulukossa mainitut haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat HIV-infektiota sairastavien potilaiden yhdistettyyn potilasjoukkoon (n = 1704), joka sai ylläpitohoitona gansikloviiria tai valgansikloviiria. Poikkeuksen muodostavat agranulosytoosi, granulosytopenia ja anafylaktiset reaktiot, joiden esiintyvyydet perustuvat valmisteiden markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen. Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmäluokkien mukaisesti. Esiintyvyydet esitetään seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Gansikloviirin ja valgansikloviirin kokonaisturvallisuusprofiili on HIV- ja elinsiirtopotilailla yhdenmukainen lukuun ottamatta verkkokalvon irtaamaa, jota on raportoitu vain HIV-potilailla, joilla on sytomegalovirusperäinen verkkokalvotulehdus. Tiettyjen haittavaikutusten esiintyvyydessä on kuitenkin joitakin eroja. Laskimoon annettuun gansikloviiriin liittyy pienempi ripulin riski kuin suun kautta otettuun valgansikloviiriin. Kuumetta, *Candida*-infektioita, masennusta, vaikea-asteista neutropeniaa (absoluuttinen neutrofiilimäärä $< 500/\mu\text{l}$) ja ihoreaktioita on raportoitu useammin HIV-potilailla. Munuaisten ja maksan toimintahäiriöitä on raportoitu useammin elinsiirron saaneilla.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä	Esiintyvyyssluokka
<i>Infektiot:</i>	
<i>Candida</i> -infektiot, mukaan lukien sammas	Hyvin yleinen
Ylähengitystieinfektiot	
Sepsis	Yleinen
Influenssa	
Virtsatieinfektio	
Selluliitti	
<i>Veri ja imukudos:</i>	
Neutropenia	Hyvin yleinen
Anemia	Yleinen
Trombosytopenia	
Leukopenia	
Pansytopenia	
Luuytimen vajaatoiminta	Melko harvinainen
Aplastinen anemia	Harvinainen
Agranulosytoosi*	
Granulosytopenia*	
<i>Immuunijärjestelmä:</i>	
Yliherkkyys	Yleinen
Anafylaktinen reaktio*	Harvinainen
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	
Heikentynyt ruokahalu	Hyvin yleinen
Painon lasku	Yleinen
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>	
Masennus	Yleinen
Sekavuustila	
Ahdistuneisuus	
Agitaatio	Melko harvinainen
Psykoottiset häiriöt	
Poikkeava ajattelu	
Hallusinaatiot	
<i>Hermosto:</i>	
Päänsärky	Hyvin yleinen
Unettomuus	Yleinen
Perifeerinen neuropatia	
Heitehuimaus	
Parestesia	
Hypestesia	
Kouristuskohtaukset	
Dysgeusia (makuhäiriöt)	
Vapina	

Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä	Esiintyvyyssluokka
<i>Silmät:</i>	
Näkökyvyn heikkeneminen	Yleinen
Verkkokalvon irtauma	
Lasiaiskellujat	
Silmäkipu	
Konjunktiviitti	
Makulaturvotus	
<i>Kuulo ja tasapainoelin:</i>	
Korvakipu	Yleinen
Kuuroutuminen	Melko harvinainen
<i>Sydän:</i>	
Sydämen rytmihäiriö	Melko harvinainen
<i>Verisuonisto:</i>	
Hypotensio	Yleinen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i>	
Yskä	Hyvin yleinen
Hengenahdistus	
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	
Ripuli	Hyvin yleinen
Pahoinvointi	
Oksentelu	
Vatsakipu	
Ruoansulatushäiriöt	Yleinen
Ilmavaivat	
Ylävatsakipu	
Ummetus	
Suun haavaumat	
Nielemishäiriöt	
Vatsan pingottuneisuus	
Haimatulehdus	
<i>Maksa ja sappi:</i>	
Kohonnut veren alkalisen fosfaatin pitoisuus	Yleinen
Maksan toimintahäiriö	
Kohonnut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus	
Kohonnut alaniiniaminotransferaasipitoisuus	
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>	
Dermatiitti	Hyvin yleinen
Yöhikoilu	Yleinen
Kutina	
Ihottuma	
Hiustenlähtö	
Kuiva iho	
Urtikaria	Melko harvinainen

Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä	Esiintyvyysluokka
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	
Selkäkipu	Yleinen
Lihassärky	
Nivelsärky	
Lihaskrampit	
<i>Munuaiset ja virtsatiet:</i>	
Munuaisten vajaatoiminta	Yleinen
Vähentynyt munuaisten kreatiniinipuhdistuma	
Kohonnut veren kreatiniinipitoisuus	
Munuaisten vajaatoiminta	Melko harvinainen
Hematuria	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat:</i>	
Miehen hedelmättömyys	Melko harvinainen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	
Kuume	Hyvin yleinen
Uupumus	
Injektiokohdan reaktiot	Yleinen
Kipu	
Vilunväreet	
Huonovointisuus	
Voimattomuus	
Rintakehän kipu	

* Näiden haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen, muut esiintyvyysluokat perustuvat kliinisissä tutkimuksissa kirjattuihin esiintyvyyksiin.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Neutropenia

Neutropenian riski ei ole ennakoitavissa hoitoa edeltävän neutrofiilimäärän perusteella. Neutropenia ilmaantuu tavallisesti aloitushoidon ensimmäisellä tai toisella viikolla, kun potilaalle annettu kumulatiivinen annos on ≤ 200 mg/kg. Solumäärä normalisoituu tavallisesti 2–5 päivän kuluessa siitä, kun lääkkeen käyttö on lopetettu tai annosta on pienennetty (ks. kohta 4.4).

Vaikea-asteinen neutropenia

Vaikea-asteista neutropeniaa raportoitiin useammin HIV-potilailla (14 %), jotka saivat ylläpitohoitona valgansikloviiria tai suun kautta otettavaa tai laskimoon annettavaa gansikloviiria (n = 1704), kuin elinsiirtopotilailla, jotka saivat valgansikloviiria tai suun kautta otettavaa gansikloviiria.

Valgansikloviiria tai suun kautta otettavaa gansikloviiria 100 päivää elinsiirron jälkeen saaneilla potilailla vaikea-asteisen neutropenian ilmaantuvuus oli 5 % (valgansikloviiri) ja 3 % (suun kautta otettava gansikloviiri), kun taas valgansikloviiria 200 päivää elinsiirron jälkeen saaneilla potilailla vaikea-asteisen neutropenian ilmaantuvuus oli 10 %.

Trombosytopenia

Potilailla, joiden trombosyyttimäärä on ennen hoitoa pieni ($< 100\ 000/\mu\text{L}$), on tavanomaista suurempi trombosytopenian kehittymisen riski. Jos potilaalla on immunosuppressiivisesta lääkähoidosta aiheutuva iatrogeeninen immuunivaje, trombosytopenian riski on suurempi kuin AIDS-potilailla (ks. kohta 4.4). Vaikea-asteiseen trombosytopeniaan saattaa liittyä mahdollisesti hengenvaarallista verenvuotoa.

Kouristuskohtaukset

Imipeneemiä ja silastatiinia sisältävää yhdistelmävalmistetta ja gansikloviiria käyttävillä potilailla on raportoitu kouristuskohtauksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Verkkokalvon irtauma

Tätä haittavaikutusta on raportoitu vain tutkimuksissa, joissa HIV-potilaat saivat Ganciclovir Oresund Pharmaa sytomegaloviruksen aiheuttaman retiniitin hoitoon.

Injektiokohdan reaktiot

Gansikloviiria saavilla potilailla esiintyy yleisesti injeksiokohdan reaktioita. Ganciclovir Oresund Pharma pitää antaa kohdassa 4.2 annettujen suositusten mukaisesti, jotta paikallisen kudosaarsytyksen riski on pienempi.

Pediatriset potilaat

Gansikloviirin turvallisuutta <12-vuotiaille lapsille ei ole varsinaisesti tutkittu, mutta gansikloviirin aihiolääkkeestä valgansikloviirista saadun kokemuksen perusteella vaikuttavan aineen kokonaisturvallisuusprofiili on pediatrisilla ja aikuisilla potilailla samankaltainen. Neutropeniaa esiintyy useammin pediatrisilla potilailla, mutta pediatrisilla potilailla esiintyvien neutropenian ja infektiotyyppisten haittavaikutusten välillä ei ole yhteyttä. Vastasyntyneiden ja imeväisikäisten suurempi sytopeniariski edellyttää näihin ikäryhmiin kuuluvien potilaiden veren kuvan tarkkaa seuranta (ks. kohta 4.4).

HIV-infektiota/AIDSia tai oireista synnynnäistä sytomegaloviruksen aiheuttamaa infektiota sairastavista vastasyntyneistä tai imeväisistä, jotka ovat saaneet valgansikloviiri- tai gansikloviirihoitoa, on vain vähän tietoja. Turvallisuusprofiili vaikuttaa kuitenkin olevan yhdenmukainen valgansikloviirin/gansikloviirin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu laskimoon annetun gansikloviirin yliannostustapauksia, joista osa on johtanut potilaan kuolemaan. Suurimpaan osaan raporteista ei liittynyt haittavaikutuksia tai liittyi yksi tai usea seuraavista haittavaikutuksista:

- hematologinen toksisuus: luuydinlama, mukaan lukien pansytopenia, luuytimen vajaatoiminta, leukopenia, neutropenia, granulositytopenia
- maksatoksisuus: maksatulehdus, maksan toimintahäiriö
- munuaistoksisuus: hematurian paheneminen munuaisten vajaatoimintapotilailla, akuutti munuaisvaurio, kohonnut kreatiniinipitoisuus
- maha-suolikanavan toksisuus: vatsakipu, ripuli, oksentelu
- neurotoksisuus: yleistynyt vapina, kouristuskohtaukset.

Hoito

Gansikloviiri poistuu elimistöstä hemodialyysissä, joten jos potilas saa yliannoksen gansikloviiria, hemodialyysistä saattaa olla hyötyä lääkealtistuksen vähentämisessä (ks. kohta 5.2).

Lisätietoa erityispotilasryhmistä

Munuaisten vajaatoiminta: Gansikloviirin yliannostus voi oletettavasti lisätä munuaistoksisuutta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Ei erityisiä tietoja saatavissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, virukseen vaikuttavat lääkeaineet, nukleosidit ja nukleotidit lukuun ottamatta käänteiskopioijan estäjiä, ATC-koodi: J05AB06

Vaikutusmekanismi

Gansikloviiri on 2'-deoksiguanosiinin synteettinen analogi, joka estää herpesviruksen replikaatiota *in vitro* ja *in vivo*. Seuraavat ihmisen virukset ovat herkkiä gansikloviirille: ihmisen sytomegalovirus (HCMV), *herpes simplex* -virukset 1 ja 2 (HSV-1 ja HSV-2), ihmisen herpesvirukset 6, 7 ja 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barrin virus (EBV), *varicella zoster* -virus (VZV) ja hepatiitti B -virus. Gansikloviirin tehoa on selvitetty kliinisissä tutkimuksissa vain CMV-infektiota sairastavilla potilailla.

Viruksen proteiinkinaasi UL97 fosforyloi aluksi gansikloviirin CMV:n infektoimissa soluissa gansikloviirimonofosfaatiksi. Useat solukinaasit fosforyloivat sen edelleen gansikloviitrifosfaatiksi, joka sen jälkeen metaboloituu hitaasti solun sisällä. Näin on osoitettu tapahtuvan HSV:n ja HCMV:n infektoimissa soluissa, joissa gansikloviirin puoliintumisaika on 18 tuntia (HSV) ja 6–24 tuntia (HCMV) sen jälkeen, kun solunulkoisen gansikloviiri on poistunut. Fosforylaatio on laajalti riippuvainen viruksen kinaasista, joten gansikloviirin fosforylaatiota esiintyy pääasiassa viruksen infektoimissa soluissa.

Gansikloviirin virustaattinen vaikutus perustuu viruksen DNA-synteesin estämiseen 1) estämällä kilpailevasti DNA-polymeraasin katalysoimaa deoksiguanosiinitrifosfaatin liittymistä DNA:han ja 2) liittämällä gansikloviitrifosfaatti viruksen DNA:han, jolloin viruksen DNA-ketjun pidentyminen loppuu tai vähenee hyvin vähäiseksi.

Antiviraalinen vaikutus

Gansikloviirin antiviraalinen vaikutus sytomegalovirusta vastaan *in vitro* on IC50-arvolla mitattuna 0,08 µM (0,02 µg/mL) – 14 µM (3,57 µg/mL).

Kliininen teho ja turvallisuus

Virusresistenssi

Virusresistenssin mahdollisuus pitää ottaa huomioon, jos potilaan kliininen vaste on toistuvasti huono tai jos hän erittää virusta jatkuvasti hoidon aikana.

Virukset voivat muuttua gansikloviirille resistenteiksi gansikloviirin monofosforylaatiosta vastaavassa viruksen kinaasigeenissä (UL97) ja/tai viruksen polymeraasigeenissä (UL54) tapahtuvien mutaatioiden valikoituessa. Jos viruksessa on UL97-geenin mutaatio, se on resistentti pelkästään gansikloviirille. Jos taas viruksessa on UL54-geenin mutaatio, se on resistentti gansikloviirille, mutta se saattaa olla ristiresistentti sellaisille muille viruslääkkeille, joiden vaikutus kohdistuu myös viruksen polymeraasiin.

Pediatriset potilaat

Prospektiivisessa tutkimuksessa oli mukana 36 HIV- ja CMV-infektiota sairastavaa pediatrista potilasta (iältään 6 kuukaudesta 16-vuotiaisiin), joiden immuunivaste oli vaikea-asteisesti heikentynyt. He saivat tutkimuksessa gansikloviiria laskimoon annoksina 5 mg/kg/vrk kahden päivän ajan, minkä jälkeen he saivat gansikloviiria suun kautta 32 viikon ajan (mediaani). Gansikloviiri oli näiden potilaiden hoidossa tehokas ja sen turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin aikuisilla oli todettu. Gansikloviiri vähensi viljelyllä tai polymeerasiketjureaktiolla (PCR) havaittua CMV:tä. Ainoa tutkimuksessa havaittu vaikea-asteinen haittavaikutus oli neutropenia. Vaikka yhdenkään lapsen hoitoa ei tarvinnut keskeyttää, neljä heistä tarvitsi hoitoa granulosityttiryhmiä stimuloivilla kasvutekijöillä (G-CSF), jotta absoluuttinen neutrofiilimäärä pysyi tasolla > 400 solua/mm³.

Retrospektiivisessä tutkimuksessa oli mukana 122 pediatrista maksansiirtopotilasta (iältään 16 päivästä 18-vuotiaisiin, iän mediaani 2,5 vuotta), jotka saivat gansikloviiria laskimoon annoksina 5 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa vähintään 14 vuorokauden ajan, mitä seurasi ennakoiva CMV:n PCR-seuranta. Neljälläkymmenelläkolmella potilaalla katsottiin olevan suuri CMV:n riski ja 79:llä oli tavanomainen riski. PCR-seurannassa todettiin oireeton CMV-infektio 34,4 %:lla tutkitavista, ja se oli todennäköisempi suuren riskin kuin tavanomaisen riskin elinsiirtopotilailla (58,1 % vs. 21,8 %, $p = 0,0001$). Kahdelletoista tutkitavalle (9,8%) kehittyi CMV-infektio (8 suuren riskin tutkitavalle vs. 4 tavanomaisen riskin tutkitavalle, $p = 0,03$). Kolmelle tutkitavalle kehittyi akuutti hylkimisreaktio 6 kuukauden kuluessa CMV-infektion havaitsemisesta, mutta 13 tutkitavalla CMV-infektiota edelsi hylkimisreaktio. CMV-infektioista ei aiheutunut kuolemia. Yhteensä 38,5 % tutkitavista ei tarvinnut leikkauksen jälkeen aloitetun estohoidon jälkeen muita viruslääkkeitä.

Gansikloviirin turvallisuutta ja tehoa verrattiin retrospektiivisessä analyysissä valgansikloviiriin 92 pediatrisella munuais- ja/tai maksansiirtopotilaalla (iältään 7 kuukaudesta 18-vuotiaisiin, iän mediaani 9 vuotta). Kaikki lapset saivat elinsiirron jälkeen gansikloviiria laskimoon annoksina 5 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan. Ennen vuotta 2004 lapset saivat tämän jälkeen gansikloviiria suun kautta 30 mg/kg/annos, enintään 1 g/annos kolme kertaa vuorokaudessa ($n = 41$), kun taas vuoden 2004 jälkeen lapset saivat valgansikloviiria enintään 900 mg kerran vuorokaudessa ($n = 51$). CMV-infektion kokonaisilmaantuvuus oli 16 % (15/92 potilaalla). Aika CMV-infektion ilmenemiseen oli kummassakin ryhmässä verrannollinen.

Satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa oli mukana 100 vastasyntyntä (iältään ≤ 1 kuukautta), joilla oli synnynnäinen oireinen CMV-infektio, johon liittyi keskushermosto-oireita. Nämä vastasyntyneet saivat 6 viikon ajan gansikloviiria laskimoon annoksina 6 mg/kg 12 tunnin välein tai eivät saaneet mitään hoitoa. Tutkimukseen mukaan otetuista 100 potilaasta 42 täytti kaikki tutkimuksen kriteerit ja heille tehtiin lähtötilanteesta ja 6 kuukauden hoidon jälkeisenä seurantana kuulotutkimus. Näistä potilaista 25 sai gansikloviiria ja 17 ei saanut mitään hoitoa. Gansikloviiria saaneista 25 tutkitavasta kahdellakymmenelläyhdeellä kuulo oli 6 kuukauden hoidon jälkeen parantunut lähtötilanteesta tai pysynyt normaalina verrattuna 10:een kaikkiaan 17 verrokista (84 %:lla gansikloviiria saaneista ja 59 % verrokkipotilaista, $p = 0,06$). Yhdenkään gansikloviiria saaneen potilaan kuulo ei ollut 6 kuukauden hoidon jälkeen heikentynyt lähtötilanteesta verrattuna 7 verrokkipotilaaseen ($p < 0,01$). Yhden vuoden kuluttua lähtötilanteesta 5 potilaan 24:stä gansikloviiria saaneesta ja 13 potilaan 19 verrokista kuulo oli huonontunut ($p < 0,01$). Tutkimuksen aikana 29 potilaalla 46:sta gansikloviirihoitoa saaneesta oli neutropenia verrattuna 9 potilaaseen 43 verrokista ($p < 0,1$). Tutkimuksen aikana oli 9 kuolemantapausta, joista 3 gansikloviiri ryhmässä ja 6 verrokkiryhmässä. Kuolemat eivät liittyneet tutkimuslääkkeeseen.

Satunnaistetussa, kontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa oli mukana 100 vastasyntyntä (iältään 3–33 päivää, iän mediaani 12 päivää), joilla oli vaikea-asteinen synnynnäinen oireinen CMV-infektio, johon liittyi keskushermosto-oireita. Nämä tutkitavat saivat joko gansikloviiria laskimoon annoksina 6 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa 6 viikon ajan ($n = 48$) tai eivät saaneet mitään viruslääkehoitoa ($n = 52$). Gansikloviiria saaneiden imeväisten hermoston kehitykseen liittyvä hoitotulos oli 6 ja 12 kuukauden hoidon jälkeen parantunut verrattuna niihin, jotka eivät saaneet viruslääkehoitoa. Vaikka gansikloviiria saaneilla oli vähemmän kehitysviiveitä ja neurologinen hoitotulos oli normaalimpi, suurin osa heistä oli silti 6 viikon, 6 kuukauden tai 12 kuukauden iässä normaalisti katsottavaa kehitystasoa jäljessä. Tässä tutkimuksessa ei arvioitu hoidon turvallisuutta.

Retrospektiivisessä tutkimuksessa selvitettiin viruslääkehoidon vaikutusta synnynnäistä CMV-infektiota sairastavien imeväisikäisten (ikä 4–34 kuukautta, keskimääräinen ikä $10,3 \pm 7,8$ kuukautta, iän mediaani 8 kuukautta) myöhäisvaiheen kuuroutumiseen. Tutkimuksessa oli mukana 21 imeväisikäistä, joiden kuulo oli syntymän yhteydessä normaali ja jotka kuuroutuivat myöhemmin. Viruslääkehoitona annettiin joko:

- laskimonsisäistä gansikloviiria 5 mg/kg/vrk 6 viikon ajan, minkä jälkeen annettiin oraalista valgansikloviiria 17 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa 6 viikon ajan ja sen jälkeen päivittäin 1 vuoden ikään saakka, tai
- oraalista valgansikloviiria 17 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa 12 viikon ajan, minkä jälkeen päivittäin 9 kuukauden ajan.

Yksikään lapsista ei tarvinnut sisäkorvaistutetta, ja kuulonmenetykset korjautui 83 %:ssa tapauksista, joissa korvat olivat kuuroutuneet lähtötilanteessa. Neutropenia oli ainoa raportoitu haittavaikutus eikä yhdenkään potilaan hoitoa tarvinnut keskeyttää.

5.2 Farmakokinetiikka

Aikuisille maksansiirtopotilaille yhden tunnin kestoisena kertainfuusiona laskimoon annetusta 5 mg/kg gansikloviiriannoksesta aiheutuneen systeemisen altistuksen ($AUC_{0-\infty}$) raportoitiin olleen keskimäärin 50,6 mikrog.h/mL (variaatiokerroin 40 %). Plasman huippupitoisuus (C_{max}) oli tässä potilasryhmässä keskimäärin 12,2 mikrog/mL (variaatiokerroin 24 %).

Jakautuminen

Laskimoon annetun gansikloviirin jakautumistilavuus korreloi kehon painon kanssa. Vakaan tilan jakautumistilavuus on 0,54–0,87 L/kg. Gansikloviiri sitoutuu plasman proteiineihin 1–2-prosenttisesti pitoisuusalueella 0,5–51 µg/mL. Gansikloviiri pääsee aivoselkäydinnesteeseen, missä havaitut pitoisuudet ovat 24–67 % plasmassa todetuista pitoisuuksista.

Biotransformaatio

Gansikloviiri ei metaboloitu merkittävässä määrin.

Eliminaatio

Gansikloviiri eliminoituu pääasiassa muuttumattomana gansikloviirin munuaisten kautta glomerulusfiltraation ja aktiivisen tubulussekreetin avulla. Potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali, yli 90 % laskimoon annetusta gansikloviiriannoksesta oli havaittavissa 24 tunnin kuluessa muuttumattomana aineena virtsassa. Keskimääräinen systeeminen puhdistuma oli $2,64 \pm 0,38$ mL/min/kg ($n = 15$) – $4,52 \pm 2,79$ mL/min/kg ($n = 6$), ja munuaispuhdistuma oli $2,57 \pm 0,69$ mL/min/kg ($n = 15$) – $3,48 \pm 0,68$ mL/min/kg ($n = 20$), mikä vastaa 90–101 % annetusta gansikloviirista. Puoliintumisaika oli munuaisten vajaatoimintaa sairastamattomilla tutkittavilla $2,73 \pm 1,29$ ($n = 6$) – $3,98 \pm 1,78$ tuntia ($n = 8$).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Laskimoon annetun gansikloviirin farmakokinetiikka on lineaarinen alueella 1,6–5,0 mg/kg.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Gansikloviirin kokonaispuhdistuma elimistöistä korreloi lineaarisesti kreatiinipuhdistuman kanssa. Keskimääräiseksi systeemiseksi puhdistumaksi todettiin lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 2,1 mL/min/kg, keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 1 mL/min/kg ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 0,3 mL/min/kg. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden eliminaation puoliintumisaika on pidentynyt. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden

eliminaation puoliintumisaika piteni 10-kertaiseksi (ks. kohdasta 4.2 munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosmuutokset).

Hemodialyysihoidoa saavat munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Hemodialyysi pienentää laskimoon annetun gansikloviirin pitoisuutta plasmassa 4 tunnin hemodialyysihoidon aikana noin 50%.

Jaksottaisen hemodialyysin aikaiseksi gansikloviirin puhdistumaksi arvioitiin 42–92 mL/min, jolloin dialyysinaikainen puoliintumisaika oli 3,3–4,5 tuntia. Yhden dialyysihoitokerran aikana elimistöstä poistuneen gansikloviirin osuus oli 50–63%. Jatkuvässä dialyysissä gansikloviirin puhdistuma arvioitiin pienemmäksi (4,0–29,6 mL/min), mutta annosvälin aikana elimistöstä poistuneen gansikloviirin määrä oli suurempi.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Ganciclovir Oresund Pharma-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Maksan vajaatoiminta ei oletettavasti vaikuta gansikloviirin farmakokinetiikkaan, koska gansikloviiri erittyy munuaisten kautta. Erityisiä annossuosituksia ei näin ollen voida antaa (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Laskimoon annetun gansikloviirin (annoksina 200 mg/m²) farmakokinetiikkaa tutkittiin populaatiotfarmakokineettistä mallia käyttäen kahdessa tutkimuksessa, joissa oli mukana maksansiirron (n = 18) tai munuaissiirron (n = 25) saaneita pediatrisia potilaita, jotka olivat iältään 3 kuukaudesta 16 vuoteen. Kreatiinipuhdistuma (CrCl) tunnistettiin gansikloviirin puhdistuman tilastollisesti merkitseväksi kovariaatiksi, ja potilaan pituus tunnistettiin gansikloviirin puhdistuman, vakaan tilan tilavuuden sekä perifeerisen jakautumistilavuuden tilastollisesti merkitseväksi kovariaatiksi. Kun kreatiinipuhdistuma ja pituus otettiin malliin mukaan, ne selittivät laskennalliset erot gansikloviirin farmakokinetikassa eri ikäryhmissä, eivätkä ikä, sukupuoli tai elinsiirretyyppi olleet näissä potilasjoukoissa merkittäviä kovariaatteja. Taulukossa 1 esitetään farmakokineettisten parametrien estimaatit ikäryhmittäin.

Taulukko 1 Munuais- ja maksansiirtopotilaille kehon pinta-alan mukaisina annoksina (200 mg/m²) laskimoon annetun gansikloviirin farmakokineettiset parametrit mediaanina ilmoitettuna (minimi-maksimi).

	< 6 vuotta	6 – < 12 vuotta	≥ 12 – ≤ 16 vuotta
	n = 17	n = 9	n = 17
Puhdistuma, Cl(L/h)	4,23 (2,11–7,92)	4,03 (1,88–7,8)	7,53 (2,89–16,8)
V _{cent} (L)	1,83 (0,45–5,05)	6,48 (3,34–9,95)	12,1 (3,6–18,4)
V _{periph} (L)	5,81 (2,9–11,5)	16,4 (11,3–20,1)	27 (10,6–39,3)
Jakautumistilavuus, V _{ss} (L)	8,06 (3,35–16,6)	22,1 (14,6–30,1)	37,9 (16,5–57,2)
AUC _{0-24h} (mikrog.h/mL)	24,3 (14,1–38,9)	40,4 (17,7–48,6)	37,6 (19,2–80,2)
C _{max} (mikrog/mL)	12,1 (9,17–15)	13,3 (4,73–15)	12,4 (4,57–30,8)

Aikuisille hyväksytyinä annoksina (5 mg/kg yhden tunnin kestoisena infuusiona laskimoon) laskimoon annetun gansikloviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin lisäksi pienellä joukolla imeväisikäisiä ja lapsia (iältään 9 kuukaudesta 12-vuotiaisiin, n = 10, keski-ikä 3,1 vuotta), joiden munuaisten toiminta oli normaali. Päivänä 1 mitattu (n = 10) keskimääräinen altistus (AUC_{0-∞}) oli 19,4 ± 7,1 mikrog.h/mL, ja päivänä 14 mitattu (n = 7) keskimääräinen altistus (AUC₀₋₁₂) oli 24,1 ± 14,6 mikrog.h/mL. Huippupitoisuudet (C_{max}) olivat vastaavasti 7,59 ± 3,21 mikrog/mL (päivänä 1) ja 8,31 ± 4,9 mikrog/mL (päivänä 14). Tässä tutkimuksessa käytetyillä painon mukaisilla annoksilla havaittiin, että nuorempien pediatristen potilaiden altistus oli tyypillisesti pienempi.

Pediatristen potilaiden altistus 5 vuoden ikään saakka päivänä 1 (n = 7) ($AUC_{0-\infty}$) oli keskimäärin $17,7 \pm 5,5$ mikrog.h/mL, ja päivänä 14 (n = 4) (AUC_{0-12h}) se oli keskimäärin $17,1 \pm 7,5$ mikrog.h/mL.

Laskimoon annetun gansikloviirin annostus perustui kehon pinta-alaan ja munuaisten toimintaan (3 x BSA x CrClS), ja se laskettiin valgansikloviiria koskevalla pediatristen potilaiden annosalgoritilla. Näin gansikloviiria lttistus oli samankaltainen vastasyntyneistä 16-vuotiaisiin pediatriisiin potilaisiin (ks. taulukko 2).

Taulukko 2. Simuloitu* gansikloviirialttistus (AUC_{0-24h}) (mikrog • h/mL) pediatriisilla potilailla, jotka saivat laskukaavalla 3 x BSA x CrClS lasketun gansikloviiriannoksen (mg) 1 tunnin kestoisena infuusiona.

	< 4 kuukautta	≥ 4 kuukautta – ≤ 2 vuotta	> 2 – < 6 vuotta	≥ 6 – < 12 vuotta	≥ 12 – ≤ 16 vuotta	Kaikki potilaat
Simuloitujen potilaiden lkm	781	384	86	96	126	1473
Mediaani	55,6	56,9	54,4	51,3	51,4	55,4
Keskiarvo	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
Potilaita	89	38	13	23	28	191
AUC < 40 mikrog • h/mL	(11 %)	(10 %)	(15 %)	(24 %)	(22 %)	(13 %)
Potilaita	398	195	44	41	63	741
AUC 40–60 mikrog • h/mL	(51 %)	(51 %)	(51 %)	(43 %)	(50 %)	(50 %)
Potilaita	294	151	29	32	35	541
AUC > 60 mikrog • h/mL	(38 %)	(39 %)	(34 %)	(33 %)	(28 %)	(37 %)

AUC = käyrän alla oleva pinta-ala (area under the plasma concentration-time curve); BSA = kehon pinta-ala (body surface area, BSA); CrCl = kreatiniinipuhdistuma (creatinine clearance); max = maksimi; min = minimi.

** Simulaatiot tehtiin validoidulla pediatristen potilaiden farmakokineettisellä mallilla, ja demografiset tiedot perustuivat pediatriisiin potilaisiin, jotka saivat kliinisissä tutkimuksissa valgansikloviiri- tai gansikloviirihoitoa (n = 1473 tietuetta)*

lääkkäät

Yli 65-vuotiailla aikuisilla ei ole tehty tutkimuksia (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Gansikloviiri oli mutageeninen hiiren lymfoomasoluissa ja klastogeeninen nisäkässoluissa. Tällaiset tulokset ovat yhdenmukaiset hiirillä tehdyn positiiviseksi osoittautuneen gansikloviirin karsinogeenisuustutkimuksen kanssa. Gansikloviiri saattaa olla karsinogeeninen.

Eläimillä gansikloviiri heikentää hedelmällisyyttä ja on teratogeeninen. Eläinkokeissa spermatogeneesin estymistä esiintyi systeemisillä gansikloviiria lttistuksilla, jotka ovat hoitoannoksista aiheutuvia altistuksia pienemmät. Siksi pidetään todennäköisenä, että gansikloviiri estää ihmisellä spermatogeneesin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön).

Kloorivetyhappo (pH:n säätöön).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Älä käytä parabeeneja (parahydroksibentsoattia) sisältävää bakteriostaattista injektionesteisiin käytettävää vettä, koska parabeenit ovat yhteensopimattomia Ganciclovir Oresund Pharman kanssa ja saattavat aiheuttaa saostumista.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

5 vuotta

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen:

Käyttökuntoon saatetun valmisteen kemialliseksi ja fysikaaliseksi käytönaikaiseksi säilyvyudeksi on osoitettu 12 tuntia 20-25 °C:n lämpötilassa. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Käyttökuntoon saatettu liuos pitää mikrobiologiselta kannalta käyttää heti, ellei laimennusmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Laimentamisen jälkeen:

Käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyudeksi on osoitettu 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa (ei saa jäätyä).

Mikrobiologiselta kannalta, ellei laimennusmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation riskiä, valmiste pitää käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Kirkas, lasinen 10 ml:n injektiopullo, jossa bromobutyylimuuttolppa sekä alumiinisuojaus ja aukinapsautettava korkki.

Pakkauskoot:

1, 5 tai 10 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Gansikloviirin käsittely ja hävittäminen

Gansikloviirin katsotaan olevan ihmiselle mahdollisesti teratogeeninen ja karsinogeeninen, gansikloviiria on käsiteltävä ja hävitettävä varoen (ks. Kohta 4.4 ja 4.8). Gansikloviiriliuokset ovat emäksisiä (pH 9-11).

VÄLTÄ VALMISTEEN NIELEMISTÄ, HENGITTÄMISTÄ TAI SUORAA KOSKETUSTA IHON TAI LIMAKALVOJEN KANSSA.

Jos gansikloviiri joutuu kosketukseen ihon tai limakalvojen kanssa, pese kyseinen alue huolellisesti vedellä ja saippualla, huuhtelee silmät huolellisesti steriilillä vedellä tai jos steriiliä vettä ei ole saatavilla vesijohtovedellä.

Käyttökuntoon saattaminen:

Yksi 10 mL:n injektiopullo sisältää emäsmuotoistagansikloviiria 500 mg.

Ganciclovir Oresund Pharma-valmiste on saatettava käyttökuntoon aseptisissä olosuhteissa:

1. Saata kylmäkuivattu gansikloviiri käyttökuntoon lisäämällä lasipulloon 10 ml: aa injektionesteisiin käytettävää vettä. Älä käytä parabeeneja (parahydroksibentsoaattia) sisältävää bakteriostaattista injektionesteisiin käytettävää vettä, koska parabeenit ovat yhteensopimattomia gansikloviirin kanssa.
2. Ravistele injektiopulloa 60 sekunnin ajan valmisteen luottamiseksi. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen injektiopullo sisältää kirkasta liuosta, eikä siinä käytännössä ole silmämääräisesti havaittavia hiukkasia.
3. Käyttökuntoon saatettu liuos pitää tarkastaa huolellisesti sen varmistamiseksi ettei liuoksessa ole hiukkasia näkyvissä ennen kuin se lisätään infuusioliuokseen.
4. Käyttökuntoon saatetun liuoksen kemialliseksi ja fysikaaliseksi käytönaikaiseksi säilyvyydeksi on osoitettu 12 tuntia 20-25 °C lämpötilassa. Ei saa jäätyä.

Infuusioliuoksen laimentaminen

Potilaan painon ja terapeuttisen käyttöaiheen perusteella laskettu määrä siirretään injektiopullostani infuusioliuokseen (yleensä 100 ml). Liuos annetaan yhden tunnin kestäväenä infuusiona laskimoon.

Gansikloviirin kanssa kemiallisesti tai fysikaalisesti yhteensopiviksi liuoksiksi on määritelty 9 mg/ml natriumkloridi, 50 mg/ml glukoosi, Ringerin liuos tai Ringerin laktaattiliuos.

Gansikloviiria sisältävä infuusioliuos on käytettävä 24 tunnin kuluessa bakteerikontaminaation riskin vähentämiseksi. Käyttämätön käyttövalmiiksi saatettu liuos on hävitettävä 12 tunnin kuluttua.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Øresund Pharma ApS
Dronningens Tvaergade 9
DK-1302 Kööpenhamina
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

40206

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.11.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ganciclovir Oresund Pharma 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 500 mg ganciclovir (som ganciclovirnatrium).

Efter beredning med 10 ml vatten för injektionsvätskor, innehåller varje ml 50 mg ganciclovir.

Hjälpämne(n) med känd effekt: 43 mg natrium per flaska (4,3 mg natrium per ml av färdigberedd lösning).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vit porös kaka eller pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ganciclovir Oresund Pharma är indicerat hos vuxna och ungdomar ≥ 12 års ålder för:

- behandling av cytomegalovirus (CMV) sjukdom hos patienter med nedsatt immunförsvar;
- profylax mot CMV-sjukdom via preemtiv behandling hos patienter med läkemedelsinducerad immunsuppression (till exempel efter organtransplantation eller kemoterapi mot cancer).

Ganciclovir Oresund Pharma är också indicerat från födseln:

- som universellt profylax mot CMV-sjukdom hos patienter med läkemedelsinducerad immunsuppression (till exempel efter organtransplantation eller kemoterapi mot cancer).

Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer avseende lämplig användning av antivirala medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandling av CMV-sjukdom

Vuxna och pediatrik population ≥ 12 års ålder med normal njurfunktion:

- Induktionsbehandling: 5 mg/kg ges som en intravenös infusion under en timme, var 12:e timme i 14 - 21 dagar.
- Underhållsbehandling: Hos patienter med nedsatt immunförsvar med risk för återfall kan underhållsbehandling ges. 5 mg/kg ges som en intravenös infusion under en timme, en gång dagligen 7 dagar i veckan eller 6 mg/kg en gång dagligen 5 dagar i veckan. Underhållsbehandlingens längd ska bestämmas individuellt och lokala behandlingsriktlinjer ska tas i beaktande.
- Behandling vid sjukdomsprogression: Alla patienter, hos vilka CMV-sjukdomen progredierar,

antingen under pågående underhållsbehandling eller efter att behandling med ganciklovir har avslutats, kan återinsättas på behandling med samma dosering som vid induktionsbehandling.

Pediatrik population från födseln till < 12 års ålder:

Tillgänglig pediatrik information finns i avsnitt 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Profylax mot CMV-sjukdom via preemtiv behandling

Vuxna och pediatrik population ≥ 12 års ålder med normal njurfunktion:

Induktionsbehandling: 5 mg/kg ges som en intravenös infusion under en timme, var 12:e timme i 7 - 14 dagar.

Underhållsbehandling: 5 mg/kg ges som en intravenös infusion under en timme, en gång dagligen 7 dagar i veckan eller 6 mg/kg en gång dagligen 5 dagar i veckan. Underhållsbehandlingens längd baseras på risken för CMV-sjukdom och lokala behandlingsriktlinjer ska tas i beaktande.

Pediatrik population från födseln till < 12 års ålder:

Tillgänglig pediatrik information finns i avsnitt 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Universellt profylax mot CMV sjukdom

Vuxna och pediatrik population > 16 års ålder:

5 mg/kg ges som en intravenös infusion under en timme, en gång dagligen 7 dagar i veckan eller 6 mg/kg en gång dagligen 5 dagar i veckan. Behandlingens längd baseras på risken för CMV-sjukdom och lokala behandlingsriktlinjer ska tas i beaktande.

Pediatrik population från födseln till ≤ 16 års ålder:

Den rekommenderade dosen av ganciklovir, given som en intravenös infusion under en timme en gång dagligen, baseras på kroppsyta (BSA) med hjälp av Mostellers BSA-formel och kreatininclearance som erhålls från Schwartz formel (CrCLS) och räknas ut med ekvationerna nedan. Hur länge profylax ska ges baseras på risken för CMV-sjukdom och beslutas på individuell basis.

Pediatrik dos (mg) = 3 x BSA x CrCLS (se Mostellers BSA formel och Schwartz kreatininclearanceformel nedan).

Om beräknat kreatininclearance (Schwartz) överstiger 150 mL/min/1,73m², ska ett maximalt värde på 150 mL/min/1,73m² användas i ekvationen:

$$\text{Mosteller BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Längd (cm)} \times \text{Vikt (kg)}}{3600}}$$

$$\text{Schwartz kreatininclearance} \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right) = \frac{k \times \text{Längd (cm)}}{\text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$$

där k = 0,33 för patienter i åldern < 1 år med låg födelsevikt; 0,45 för patienter i åldern < 2 år; 0,55 för pojkar i åldern 2 till < 13 år och flickor i åldern 2 till 16 år och 0,7 för pojkar i åldern 13 till 16 år. Se dosering för vuxna för patienter äldre än 16 år.

K-värdena som ges ovan är baserade på Jaffe-metoden för mätning av serumkreatinin och kan kräva korrigering när enzymatiska metoder används.

Det rekommenderas att serumkreatininnivåer, längd och vikt kontrolleras regelbundet med tillämpliga dosjusteringar.

Särskilda doseringsföreskrifter

Nedsatt njurfunktion

Pediatrika patienter (från födseln till ≤ 16 års ålder) med nedsatt njurfunktion som får en profylaktisk dos med ganciklovir som räknats ut med hjälp av doseringsalgoritmen $3 \times \text{BSA} \times \text{CrCLS}$ kräver inte ytterligare dosanpassning eftersom denna dos redan är anpassad till kreatininclearance.

För patienter som är 12 år eller äldre med nedsatt njurfunktion och som får behandling baserat på mg/kg kroppsvikt för preemtiv behandling och behandling av CMV-sjukdom ska mg/kg-dosen av ganciklovir justeras utifrån kreatininclearance enligt nedanstående tabell (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion som får mg/kg-dosering:

Kreatininclearance	Induktionsdos	Underhållsdos
>70 mL/min	5,0 mg/kg var 12:e timme	5,0 mg/kg/dag
50-69 mL/min	2,5 mg/kg var 12:e timme	2,5 mg/kg/dag
25-49 mL/min	2,5 mg/kg/dag	1,25 mg/kg/dag
10-24 mL/min	1,25 mg/kg/dag	0,625 mg/kg/dag
<10 mL/min	1,25 mg/kg gånger/vecka efter hemodialys	0,625 mg/kg 3 gånger/vecka efter hemodialys

Uppskattat kreatininclearance kan beräknas från serumkreatinin enligt följande formel:

För män:
$$\frac{(140 - \text{age [år]}) \times (\text{kroppsvikt [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{serumkreatinin [mikromol/L]})}$$

För kvinnor: $0,85 \times$ värdet för män

Eftersom dosjustering rekommenderas hos patienter med nedsatt njurfunktion bör serumkreatinin eller uppskattade kreatininclearancenivåer följas.

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt för Ganciclovir Oresund Pharma har inte studerats på patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Svår leukopeni, neutropeni, anemi, trombocytopeni och pancytopeni

Se avsnitt 4.4 innan behandling påbörjas.

Om antalet blodkroppar minskar markant under behandling med ganciklovir, bör behandling med hematopoetiska tillväxtfaktorer och/eller avbrott i behandlingen övervägas (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Äldre

Inga studier avseende effekt och säkerhet för ganciklovir för äldre har genomförts. Eftersom njurfunktionen minskar med åldern, ska ganciklovir administreras till äldre med särskild hänsyn till deras njurstatus (se avsnitt 5.2).

Administreringsätt

Försiktighet:

Ganciklovir ska administreras som intravenös infusion under 1 timme med en koncentration som inte överstiger 10 mg/mL. Får inte administreras som snabb eller bolus intravenös injektion eftersom toxiciteten av ganciklovir kan öka på grund av för höga plasmanivåer.

Får inte administreras som intramuskulär eller subkutan injektion då detta kan leda till allvarlig vävnadsirritation på grund av ganciklovirlösningens höga pH-värde (~ 11) (se avsnitt 4.8).

Den rekommenderade dosen, behandlingstidens längd och infusionshastigheten får inte överstigas

Ganciclovir Oresund Pharma är ett pulver till infusionsvätska, lösning. Efter beredning är Ganciclovir Oresund Pharma en färglös till lätt gulaktig lösning, i stort sett fri från synliga partiklar.

Infusionen ska ges i en ven med tillräckligt blodflöde, helst via en plastkanyl.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet:

Eftersom ganciklovir bör betraktas som potentiellt teratogent och karcinogent hos människa, ska försiktighet iaktas vid hantering (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller valganciklovir eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Korsöverkänslighet

På grund av likheter i den kemiska strukturen av ganciklovir och den för aciklovir och penciklovir, är en korsöverkänslighetsreaktion mellan dessa läkemedel möjlig. Försiktighet bör därför iaktas när Ganciclovir Oresund Pharma förskrivs till patienter med känd överkänslighet mot aciklovir och penciklovir (eller mot deras prodrugs, valaciclovir respektive famciclovir).

Mutagenitet, teratogenicitet, karcinogenicitet, fertilitet och preventivmedel

Innan behandling med ganciklovir påbörjas, ska patienterna informeras om de potentiella riskerna för fostret. I djurstudier har ganciklovir visat sig vara mutagent, teratogent, karcinogent och minska fertiliteten. Baserat på kliniska och prekliniska studier anses det sannolikt att ganciklovir orsakar temporär eller permanent hämning av spermatogenesisen (se avsnitt 4.6, 4.8 och 5.3).

Ganciklovir ska därför betraktas som en potentiell teratogen och karcinogen hos människa med potential att orsaka fosterskador och cancer. Därför måste kvinnor i fertil ålder rådas att använda effektivt preventivmedel under behandling och i minst 30 dagar efter avslutad behandling. Män måste rådas att använda kondom under behandlingen, och i minst 90 dagar efter avslutad behandling, om det inte är säkert att den kvinnliga partnern inte riskerar att bli gravid (se avsnitt 4.6, 4.8 och 5.3).

Användning av ganciklovir kräver största försiktighet, särskilt i den pediatrika populationen beroende på dess potential att på lång sikt orsaka karcinogenicitet och reproduktionstoxicitet. Fördelarna av behandlingen ska då noggrant övervägas i varje enskilt fall och ska klart överväga riskerna (se avsnitt 4.2). Se behandlingsriktlinjer.

Myelosuppression

Ganciclovir Oresund Pharma bör användas med försiktighet på patienter med tidigare hematologisk cytopeni eller en sjukdomshistoria med läkemedelsrelaterad hematologisk cytopeni och på patienter som får strålbehandling. Svår leukopeni, neutropeni, anemi, trombocytopeni, pancytopeni och benmärgssvikt har observerats hos patienter som behandlats med ganciklovir. Behandling skall inte starta om det absoluta neutrofilantalet är färre än 500 celler/ μL eller om antalet trombocyter är färre än 25000 celler/ μL eller om hemoglobinvärdet är lägre än 8 g/dL (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Det rekommenderas att komplett blodstatus inklusive trombocytvärden kontrolleras under behandlingen. Ytterligare hematologisk monitorering kan vara befogad för patienter med nedsatt njurfunktion och hos nyfödda och spädbarn (se avsnitt 4.8). Under de 14 första dagarna av behandlingen rekommenderas att räkning av vita blodkroppar (företrädesvis som ett differentialtest) görs varannan dag. Hos patienter med låga neutrofilvärden vid behandlingsstart (<1000 neutrofiler/ μL), hos patienter som utvecklat leukopeni vid tidigare behandling med andra myelotoxiska substanser och hos patienter med nedsatt njurfunktion ska denna kontroll göras varje dag.

Hos patienter med svår leukopeni, neutropeni, anemi och/eller trombocytopeni rekommenderas att behandling med hematopoetiska tillväxtfaktorer och/eller dosuppehåll av ganciklovirbehandlingen övervägs (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion löper en ökad risk för toxicitet (särskilt hematologisk toxicitet). Dosreduktion krävs (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Användning med andra läkemedel

Kramper har rapporterats hos patienter som tar imipenem-cilastatin och ganciklovir. Ganciklovir ska inte användas tillsammans med imipenem-cilastatin såvida inte de förväntade fördelarna överväger de eventuella riskerna (se avsnitt 4.5).

Patienter som behandlas med ganciklovir och didanosin, läkemedel som är kända för att vara myelosuppressiva eller påverkar njurfunktionen, ska kontrolleras noga avseende tecken på ökad toxicitet (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 43 mg natrium per 500 mg-injektionsflaska, motsvarande 2% av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag av 2 g natrium för en vuxen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Probenecid

Probenecid som gavs tillsammans med oralt ganciklovir resulterade i en statistisk minskning i njureclearance av ganciklovir, vilket ledde till en kliniskt signifikant ökad exponering. Sådan effekt förväntas också vid samtidig administrering av intravenöst ganciklovir och probenecid. Därför ska patienter som tar probenecid och Ganciklovir Oresund Pharma kontrolleras noggrant för ganciklovirtoxicitet.

Didanosin

Plasmakoncentrationerna av didanosin visade sig konsekvent öka när det gavs tillsammans med ganciklovir. Vid intravenösa doser om 5 och 10 mg/kg/dag observerades en ökning av AUC för didanosin med mellan 38% - 67%. Det var ingen kliniskt signifikant effekt på ganciklovirkoncentrationerna. Patienterna ska kontrolleras regelbundet för didanosintoxicitet (se avsnitt 4.4).

Andra antivirala läkemedel

Cytokrom P450 isoenzymer är inte inblandat i ganciklovirs farmakokinetik. Därför förväntas inga farmakokinetiska interaktioner med proteashämmare och icke-nukleosid omvänt transkriptas hämmare.

Farmakodynamiska interaktioner

Imipenem-cilastatin

Kramper har rapporterats hos patienter som tar ganciklovir och imipenem-cilastatin samtidigt. Dessa läkemedel ska inte användas samtidigt såvida inte de förväntade fördelarna överväger de eventuella riskerna (se avsnitt 4.4).

Zidovudin

Både zidovudin och ganciklovir har potential att orsaka neutropeni och anemi. En farmakodynamisk interaktion kan uppkomma vid samtidig administrering av dessa läkemedel. Det kan hända att vissa patienter inte tolererar samtidig behandling med full dos (se avsnitt 4.4).

Andra eventuella läkemedelsinteraktioner

Toxiciteten kan öka när ganciklovir administreras samtidigt med andra läkemedel som är kända för att vara myelosuppressiva eller förknippas med nedsatt njurfunktion. Detta inkluderar antiinfektiva

läkemedel (såsom dapson, pentamidin, flucytosin, amfotericin B, trimetoprim/sulfametoxazol), immunsuppressiva läkemedel (t.ex. ciklosporin, takrolimus, mykofenolatmofetil), antineoplastiska läkemedel (t.ex. vinkristin, vinblastin, doxorubicin och hydroxiurea) så väl som nukleosider (inklusive zidovudin, stavudin och didanosin) och nukleotidanaloger (inklusive tenofovir, adefovir). Därför bör samtidig användning av dessa läkemedel och ganciklovir endast övervägas om den möjliga nyttan överväger möjliga risker (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

En mindre klinisk studie med njurtransplanterade patienter som fick Valcyte för CMV-profylax i upp till 200 dagar visade att valganciklovir/ganciklovir påverkade spermatogenesisen med minskad spermiedensitet och spermierörlighet. Mätningarna gjordes efter att behandlingen avslutats. Denna effekt verkade vara reversibel och cirka sex månader efter att Valcyte avslutats återgick spermiedensiteten och spermierörligheten till nivåer jämförbara med de som observerats hos obehandlade kontrollpersoner.

I djurstudier med ganciklovir minskade fertiliteten hos han och honmöss och har visats hämma spermatogenesisen och inducera testikelatrofi hos möss, råttor och hundar vid doser som anses kliniskt relevanta.

Baserat på kliniska och pre-kliniska studier, anses det sannolikt att ganciklovir kan orsaka temporär eller permanent hämning av human spermatogenes (se avsnitt 4.4 och 5.3).

Graviditet

Säkerhet för användning av ganciklovir på gravida kvinnor har inte fastställts. Ganciklovir diffunderar emellertid lätt genom den humana placentan. I djurstudier förknippades ganciklovir med reproduktionstoxicitet och teratogenicitet (se avsnitt 4.4 och 5.3). Därför ska ganciklovir inte användas till gravida kvinnor om inte det kliniska behovet för att behandla kvinnan överväger den potentiella teratogena risken för fostret.

Användning av preventivmedel hos män och kvinnor

Som en följd av den potentiella risken för reproduktionstoxicitet och teratogenicitet måste fertila kvinnor rådas att använda effektivt preventivmedel under behandlingen och i minst 30 dagar efter avslutad behandling. Manliga patienter måste rådas att använda kondom under behandlingen och i minst 90 dagar efter avslutad behandling med ganciklovir såvida det inte är säkert att den kvinnliga partnern inte riskerar att bli gravid (se avsnitt 4.4 och 5.3).

Amning

Det är okänt om ganciklovir utsöndras i human bröstmjolk, men möjligheten att ganciklovir utsöndras i bröstmjolk och orsakar allvarliga biverkningar hos det ammande barnet kan inte uteslutas. Djurstudier tyder på att ganciklovir utsöndras i mjölk hos diande råttor. Därför måste amningen avbrytas under behandling med ganciklovir (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ganciklovir kan ha en påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Valganciklovir är en pro-drug till ganciklovir och biverkningar som förknippas med valganciklovir kan förväntas att förekomma med ganciklovir. Oralt ganciklovir är inte längre tillgängligt men

biverkningar som rapporterats vid användning av oralt ganciklovir kan också förväntas att förekomma hos patienter som får ganciklovir intravenöst. Därför är biverkningar som rapporterats med intravenöst eller oralt ganciklovir eller valganciklovir inkluderade i biverkningstabellen.

Hos patienter som behandlas med ganciklovir/valganciklovir är de allvarligaste och vanligaste biverkningarna hematologiska reaktioner och inkluderar neutropeni, anemi och trombocytopeni (se avsnitt 4.4). Övriga biverkningar presenteras i tabellen nedan.

Frekvenserna som presenteras i tabellen över biverkningar härrör från en poolad population av HIV-infekterade patienter (n=1704) som fått underhållsbehandling med ganciklovir eller valganciklovir. Undantaget är agranulocytos, granulocytopeni och anafylaktisk reaktion, där frekvenserna härrör från erfarenhet efter marknadsintroduktionen. Biverkningarna är listade enligt MedDRAs klassificering av organsystem. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) och mycket sällsynta ($< 1/10000$).

Den övergripande säkerhetsprofilen för ganciklovir/valganciklovir överensstämmer mellan HIV-populationen och populationen som fått transplanterat, förutom att näthinneavlossning endast rapporterats hos HIV-patienter med CMV-retinit. Det föreligger emellertid vissa skillnader i frekvens för vissa biverkningar. Intravenöst ganciklovir förknippas med en lägre risk för diarré jämfört med oralt valganciklovir. Feber, candidainfektioner, depression, svår neutropeni (ANC $< 500/\mu\text{L}$) och hudreaktioner har rapporterats oftare hos patienter med HIV. Njur- och leverrubbingar rapporteras oftare hos patienter som fått organtransplanterat.

Tabell över biverkningar

Biverkning (MedDRA) Klassificering av organsystem	Frekvenskategori
<i>Infektioner och infestationer:</i>	
Candidainfektion inklusive oral candidainfektion	Mycket vanliga
Övre luftvägsinfektion	
Sepsis	Vanliga
Influensa	
Urinvägsinfektion	
Cellulit	
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>	
Neutropeni	Mycket vanliga
Anemi	
Trombocytopeni	Vanliga
Leukopeni	
Pancytopeni	
Benmärgssvikt	Mindre vanliga
Aplastisk anemi	Sällsynta
Agranulocytos*	
Granulocytopeni*	
<i>Immunsystemsjukdomar:</i>	
Överkänslighet	Vanliga
Anafylaktisk reaktion*	Sällsynta
<i>Metabolism och nutrition:</i>	
Aptitlöshet	Mycket vanliga
Viktnedgång	Vanliga
<i>Psykiatriska sjukdomar:</i>	
Depression	Vanliga
Förvirringstillstånd	
Oro	
Agitation	Mindre vanliga
Psykotisk sjukdom	

Biverkning (MedDRA) Klassificering av organsystem	Frekvenskategori	
Onormala tankar		
Hallucinationer		
Centrala och perifera nervsystemet:		
Huvudvärk	Mycket vanliga	
Sömnlöshet	Vanliga	
Perifer neuropati		
Yrsel		
Parestesi		
Hypestesi		
Kramper		
Dysgeusi (smakstörning)		
Tremor		Mindre vanliga
Ögon:		
Synrubbning	Vanliga	
Näthinneavlossning		
Glaskroppsstörning		
Ögonvärk		
Konjunktivit		
Makulaödem		
Sjukdomar i öron och balansorgan:		
Öronvärk	Vanliga	
Dövhet	Mindre vanliga	
Hjärtsjukdomar:		
Arytmi	Mindre vanliga	
Vaskulära sjukdomar:		
Hypotoni	Vanliga	
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar:		
Hosta	Mycket vanliga	
Dyspné		
Magtarmkanalen:		
Diarré	Mycket vanliga	
Illamående		
Kräkning		
Buksmärta		
Dyspepsi	Vanliga	
Gasbildning		
Övre buksmärta		
Förstoppning		
Munsår		
Dysfagi		
Utspänd buk		
Pankreatit		
Lever och gallvägar:		
Förhöjt alkaliskt fosfatas i blod		Vanliga
Onormal leverfunktion		
Förhöjt aspartataminotransferas		
Förhöjt alaninaminotransferas		
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad:		
Dermatit	Mycket vanliga	
Nattliga svettningar	Vanliga	
Klåda		
Hudutslag		

Biverkning (MedDRA) Klassificering av organsystem	Frekvenskategori
Alopeci	
Torr hud	Mindre vanliga
Urtikaria	
Muskuloskeletala systemet och bindväv:	
Ryggsmärta	Vanliga
Myalgi	
Artralgi	
Muskelkramper	
Njur- och urinvägssjukdomar:	
Njurfunktionsnedsättning	Vanliga
Minskat renalt kreatininclearance	
Ökat kreatinin i blod	
Njursvikt	Mindre vanliga
Hematuri	
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst:	
Manlig infertilitet	Mindre vanliga
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe:	
Pyrexia	Mycket vanliga
Trötthet	
Reaktion vid injektionsstället	Vanliga
Smärta	
Frossa	
Sjukdomskänsla	
Asteni	
Bröstsmärta	Mindre vanliga

*Frekvenserna av dessa biverkningar härrör från erfarenheter efter marknadsintroduktionen, alla andra frekvenskategorier är baserade på frekvensen som rapporterats i kliniska prövningar.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Neutropeni

Risken för neutropeni är inte förutsägbar baserat på antalet neutrofiler före behandling. Neutropeni förekommer vanligtvis under den första eller andra veckan med induktionsbehandling och efter administrering av en kumulativ dos av ≤ 200 mg/kg. Antalet blodkroppar normaliseras vanligtvis inom 2 till 5 dagar efter avslutad behandling eller dosreduktion (se avsnitt 4.4).

Svår neutropeni

Svår neutropeni rapporterades oftare hos HIV-patienter (14%) som fick underhållsbehandling med valganciklovir, oralt eller intravenöst ganciklovir (n=1704) än hos organtransplanterade patienter som fick valganciklovir eller oralt ganciklovir. Hos patienter som fick valganciklovir eller oralt ganciklovir till och med dag 100 efter transplantationen var incidensen av svår neutropeni 5% för valganciklovir och 3% för ganciklovir. Hos patienter som fick valganciklovir till och med dag 200 efter transplantationen var incidensen av svår neutropeni 10%.

Trombocytopeni

Patienter med lågt antal blodplättar vid behandlingsstart ($<100\ 000$ μL) har en ökad risk för att utveckla trombocytopeni. Patienter med iatrogen immunsuppression på grund av behandling med immunsuppressiva läkemedel löper en högre risk för trombocytopeni än patienter med AIDS (se avsnitt 4.4). Svår trombocytopeni kan förknippas med potentiellt livshotande blödning.

Kramper

Kramper har rapporterats hos patienter som tar imipenem-cilastatin och ganciklovir (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Näthinneavlossning

Denna biverkning har endast rapporterats i studier med HIV-patienter som behandlats med Ganciclovir Oresund Pharma för CMV-retinit.

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället är vanligt förekommande hos patienter som får ganciclovir. Ganciclovir Oresund Pharma ska administreras enligt rekommendationen i avsnitt 4.2 för att minska risken för lokal vävnadsirritation.

Pediatrisk population

Formella säkerhetsstudier med ganciclovir har inte genomförts på barn < 12 år men baserat på erfarenhet med valganciclovir, en pro-drug till ganciclovir, är den övergripande säkerhetsprofilen av det aktiva läkemedlet likvärdig hos pediatrika patienter och vuxna patienter. Neutropeni förekommer oftare hos pediatrika patienter, men det finns ingen korrelation mellan neutropeni och infektiösa biverkningar hos den pediatrika populationen. En högre risk för cytopenier hos nyfödda och spädbarn motiverar att blodvärdena ska kontrolleras noggrant i dessa åldersgrupper (se avsnitt 4.4).

Endast begränsade uppgifter finns tillgängliga för nyfödda och spädbarn med HIV/AIDS eller symtomatisk kongenital CMV-infektion som behandlats med valganciclovir eller ganciclovir. Säkerhetsprofilen tycks emellertid vara överensstämmande med den kända säkerhetsprofilen för valganciclovir/ganciclovir.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Rapporter om överdosering med i.v. ganciclovir, vissa med dödlig utgång, har inkommit från kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen. Majoriteten av rapporterna var antingen inte förknippade med någon biverkning, eller inkluderade en eller flera av biverkningarna som listas nedan:

- Hematologisk toxicitet: myelosuppression inkluderande pancytopeni, benmärgssvikt, leukopeni, neutropeni, granulocytopeni
- Hepatotoxicitet: hepatit, leverfunktionsrubbnings
- Njurtoxicitet: försämring av hematuri hos en patient med tidigare njurfunktionsnedsättning, akut njurskada, förhöjt kreatinin
- Gastrointestinal toxicitet: buksmärta, diarré, kräk
- Neurotoxicitet: generaliserad tremor, kramper

Behandling

Ganciclovir avlägsnas genom hemodialys, därför kan hemodialys vara till nytta för att reducera läkemedelsexponeringen hos patienter som får en överdos av ganciclovir (se avsnitt 5.2).

Ytterligare information om särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion: Det förväntas att en överdos av ganciclovir kan resultera i ökad njurtoxicitet hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Ingen specifik information finns tillgänglig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, direktverkande virushämmande medel, nukleosider och nukleotider exkluderande omvänt transkriptashämmare, ATCkod: J05AB06.

Verkningsmekanism

Ganciklovir är en syntetisk analog av 2'-deoxiguanosin som hämmar replikation av herpesvirus både *in vitro* och *in vivo*. Känsliga humanvirus inkluderar humant cytomegalovirus (HCMV), herpes simplex-virus-1 och -2 (HSV-1 och HSV-2), humant herpesvirus-6, -7 och -8 (HHV-6, HHV-7, HHV8), Epstein-Barr-virus (EBV), varicella-zoster-virus (VZV) och hepatit B-virus.

Kliniska studier har begränsats till utvärdering av effekt hos patienter med CMV-infektion.

Hos CMV-infekterade celler fosforyleras ganciklovir initialt till ganciklovirmonofosfat av virusproteinkinase, UL97. Ytterligare fosforylering sker med hjälp av flera cellulära kinaser till ganciklovirtrifosfat, som sedan långsamt metaboliseras intracellulärt. Metabolism av trifosfat har visat sig förekomma i HSV- och HCMV-infekterade celler med halveringstider på 18 respektive 6–24 timmar efter avlägsnande av extracellulärt ganciklovir. Eftersom fosforyleringen i hög grad är beroende av viruskinase, sker fosforylering av ganciklovir huvudsakligen hos virusinfekterade celler. Ganciklovirs virostatiska aktivitet beror på hämningen av syntesen av virus-DNA genom: (1) kompetitiv hämning av inkorporering av deoxiguanosintrifosfat i DNA genom DNA-polymerase, och (2) inkorporering av ganciklovirtrifosfat i virus-DNA, vilket medför att ytterligare förlängning av virus-DNA avbryts, eller blir mycket begränsad.

Antiviral aktivitet

Den antivirala aktiviteten *in vitro* mätt som IC₅₀ för ganciklovir mot CMV är inom området 0,08 µM (0,02 µg/ml) till 14 µM (3,57 µg/ml).

Klinisk effekt och säkerhet

Virusresistens

Möjligheten av virusresistens bör övervägas hos patienter som upprepat visar svagt kliniskt svar eller har ihållande viral utsöndring under behandling.

Virusresistens mot ganciklovir kan uppkomma genom selektion av mutationer i viruskinasgenen (UL97), som svarar för monofosforylering av ganciklovir och/eller genom viruspolymerasgenen (UL54). Virus som innehåller mutationer i UL97-genen är endast resistenta mot ganciklovir, medan virus med mutationer i UL54-genen är resistenta mot ganciklovir men kan visa korsresistens till andra antivirala medel som också verkar på viruspolymerase.

Pediatrisk population

I en prospektiv studie fick 36 pediatrika patienter (i åldern 6 månader – 16 år) med gravt nedsatt immunförsvar med HIV och CMV-infektion intravenöst ganciklovir i en dos om 5 mg/kg per dag i 2 dagar följt av oralt ganciklovir i medeltal i 32 veckor. Ganciklovir var effektivt med en toxicitetsprofil som liknar den som sågs hos vuxna. Ganciklovir förknippades med en minskad detektion av CMV genom odling eller polymeraskedjereaktion. Neutropeni var den enda svåra biverkningen som observerades under studien och trots att behandlingen inte behövde avbrytas hos något av barnen, behövde 4 behandling med granulocytkoloni-stimulerande faktor (G-CSF) för att bibehålla absolut neutrofilantal >400 celler/mm³.

I en retrospektiv studie fick 122 pediatrika levertransplanterade patienter (i åldern 16 dagar – 18 år, medianålder 2,5 år) intravenöst ganciklovir 5 mg/kg två gånger dagligen i minst 14 dagar följt av preemtiv CMV PCR monitorering. Fyrtiotre patienter bedömdes ha hög risk för CMV och 79 ha

normal risk. Asymtomatisk CMV-infektion detekterades genom PCR hos 34,4% av patienterna och var mer sannolikt hos högriskpatienterna jämfört med normalriskpatienterna (58,1% jämfört med 21,8%, $p = 0,0001$). Tolv patienter (9,8%) utvecklade CMV-sjukdom (8 högrisk jämfört med 4 normalrisk, $p = 0,03$). Tre patienter utvecklade akut avstötning inom 6 månader efter detektion av CMV, men CMV föregicks av avstötning hos 13 patienter. Det var inga dödsfall till följd av CMV. Totalt 38,5% av patienterna fick inte antivirala läkemedel efter den initiala postoperativa profylaxen.

I en retrospektiv analys jämfördes säkerhet och effekt av ganciklovir med valganciklovir hos 92 njuroch/eller levertransplanterade pediatrika patienter (i åldern 7 månader – 18 år, medianålder 9 år). Alla barn fick intravenöst ganciklovir 5 mg/kg två gånger dagligen i 2 veckor efter transplantationen. Barnen som behandlades före år 2004 fick oralt ganciklovir 30 mg/kg/dos upp till 1 g/dos tre gånger dagligen ($n = 41$), medan barnen som behandlades efter 2004 fick valganciklovir upp till 900 mg en gång dagligen ($n = 51$). Den övergripande incidensen av CMV var 16% (15/92 patienter). Tiden till att CMV-infektion inträffade var jämförbar i båda grupperna.

I en randomiserad, kontrollerad studie fick 100 nyfödda (≤ 1 månads ålder) med symtomatisk kongenital CMV-sjukdom med CNS-påverkan intravenöst ganciklovir 6 mg/kg var 12:e timme i 6 veckor eller ingen behandling alls. Av de 100 patienterna som inkluderades uppfyllde 42 alla studiekriterier och hade audiometrisk utvärdering både vid studiestart och vid uppföljning efter 6 månader. Av dessa fick 25 patienter ganciklovir och 17 fick ingen behandling. Tjugoen av 25 patienter som fick ganciklovir fick förbättrad hörsel eller bibehöll normal hörsel från studiestart till 6 månader jämfört med 10/17 kontrollpatienter (84% respektive 59%, $p = 0,06$). Ingen av patienterna som fick ganciklovir fick försämrad hörsel från studiestart till 6 månader, jämfört med 7 kontrollpatienter ($p < 0,01$). Vid ett år efter studiestart hade 5/24 patienter som fått ganciklovir och 13/19 kontrollpatienter fått försämrad hörsel ($p < 0,01$). Under studiens gång fick 29/46 patienter som behandlats med ganciklovir neutropeni, jämfört med 9/43 kontrollpatienter ($p < 0,1$). Det var 9 dödsfall under studien, 3 i ganciklovirgruppen och 6 i kontrollgruppen. Inget dödsfall var relaterat till studieläkemedlet.

I en fas III, randomiserad, kontrollerad studie med 100 nyfödda barn (i åldern 3-33 dagar, medianålder 12 dagar) med svår symtomatisk kongenital CMV med CNS påverkan fick patienterna antingen intravenöst ganciklovir 6 mg/kg två gånger dagligen i 6 veckor ($n = 48$) eller ingen antiviral behandling ($n = 52$). Spädbarnen som fick ganciklovir fick förbättrad utveckling av nervsystemet vid 6 och 12 månader jämfört med de som inte fick antiviral behandling. Trots att de som fick ganciklovir hade mindre försenad utveckling och mer normal neurologisk utveckling, var de flesta fortfarande efter i vad som anses vara normal utveckling vid 6 veckor, 6 månader och 12 månaders ålder. Säkerheten utvärderades inte i den här studien.

En retrospektiv studie undersökte effekten av antiviral behandling hos spädbarn med sent debuterande hörselnedsättning och kongenital CMV-infektion (i åldern 4-34 månader, medelålder $10,3 \pm 7,8$ månader, medianålder 8 månader). I studien ingick 21 spädbarn med normal hörsel vid födseln men som senare utvecklade hörselnedsättning. Den antivirala behandlingen bestod antingen av:

- Intravenöst ganciklovir 5 mg/kg dagligen i 6 veckor följt av oralt valganciklovir 17 mg/kg två gånger dagligen i 6 veckor och därefter dagligen tills 1 års ålder, eller
- Oralt valganciklovir 17 mg/kg två gånger dagligen i 12 veckor och därefter dagligen i 9 månader.

Ingen av barnen behövde kokleaimplantat och hörselnedsättningen förbättrades i 83% av öronen som hade hörselnedsättning vid studiestart. Neutropeni var den enda biverkningen som rapporterades och ingen patient behövde avbryta behandlingen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den systemiska exponeringen ($AUC_{0-\infty}$) som rapporterades efter dosering med en enstaka i.v. infusion med 5 mg/kg ganciklovir under 1 timme till vuxna levertransplanterade patienter var i genomsnitt 50,6 $\mu\text{g}\cdot\text{tim}/\text{mL}$ (CV% 40). Hos denna patientpopulation var maximal plasmakoncentration (C_{max}) i genomsnitt 12,2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (CV% 24).

Distribution

Distributionsvolymen av intravenöst administrerat ganciklovir är korrelerat till kroppsvikt. Distributionsvolymen vid steady state är mellan 0,54-0,87 L/kg. Bindningen till plasmaproteriner var 1%-2% vid ganciklovirkoncentrationerna på 0,5 och 51 µg/mL. Ganciklovir penetrerar cerebrospinalvätskan, där koncentrationerna som observerades nådde 24%-67% av plasmakoncentrationerna.

Metabolism

Ganciklovir metaboliseras inte i någon större utsträckning.

Eliminering

Ganciklovir elimineras huvudsakligen genom renal utsöndring via glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion av oförändrat ganciklovir. Hos patienter med normal njurfunktion återfanns mer än 90% av intravenöst administrerat ganciklovir oförändrat i urinen inom 24 timmar. Medelvärden för systemisk clearance varierade mellan $2,64 \pm 0,38$ mL/min/kg (N = 15) till $4,52 \pm 2,79$ mL/min/kg (N = 6) och renal clearance varierade mellan $2,57 \pm 0,69$ mL/min/kg (N = 15) till $3,48 \pm 0,68$ mL/min/kg (N = 20) som motsvarade 90% - 101% av administrerat ganciklovir. Halveringstiden hos patienter utan nedsatt njurfunktion varierade mellan $2,73 \pm 1,29$ (N = 6) till $3,98 \pm 1,78$ timmar (N = 8).

Linjäritet/icke-linjäritet

Intravenöst ganciklovir uppvisar linjär farmakokinetik inom intervallet 1,6–5,0 mg/kg.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Totalt kroppsclarence av ganciklovir är linjärt korrelerat med kreatininclearance. Hos patienter med mild, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion var medelvärdet för systemisk clearance 2,1, 1 och 0,3 mL/min/kg. Patienter med nedsatt njurfunktion har en ökad elimineringshalveringstid. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion ökade elimineringshalveringstiden 10-faldigt (se avsnitt 4.2 för dosjustering hos patienter med nedsatt njurfunktion).

Patienter med nedsatt njurfunktion som genomgår hemodialys

Hemodialys minskar plasmakoncentrationerna av ganciklovir med cirka 50% efter intravenös administrering under en 4 timmar lång hemodialysbehandling.

Under intermittent hemodialys uppskattades clearance för ganciklovir ligga mellan 42-92 mL/min, som gav en halveringstid mellan 3,3-4,5 timmar under dialys. Fraktionen av ganciklovir som avlägsnades vid ett dialystillfälle varierade mellan 50% till 63%. En uppskattning av clearance för ganciklovir vid kontinuerlig dialys var lägre (4,0-29,6 mL/min) men resulterade i ett större avlägsnande av ganciklovir över ett dosintervall.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt av Ganciclovir Oresund Pharma har inte undersökts hos patienter med nedsatt leverfunktion. Nedsatt leverfunktion bör inte påverka farmakokinetiken av ganciklovir eftersom ganciklovir utsöndras via njurarna och därför ges ingen speciell dosrekommendation (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Farmakokinetiken av intravenöst ganciklovir (administrerat med en dos om 200 mg/m²) undersöktes i två studier på pediatrika levertransplanterade patienter (n=18) och njurtransplanterade patienter (n=25) i åldern 3 månader till 16 år och utvärderades med hjälp av en populationsfarmakokinetisk modell. Kreatininclearance (CrCL) identifierades som en statistiskt signifikant kovariat för ganciklovirclearance och patientens längd som statistiskt signifikant kovariat för ganciklovirclearance, distributionsvolym vid steady state samt perifer distributionsvolym. När CrCL och längd inkluderades i modellen var de skenbara skillnaderna i ganciklovirs farmakokinetik över de olika åldersgrupperna inräknade och varken ålder, kön eller typ av organtransplantat var signifikanta kovariater i dessa populationer. Tabell 1 visar de uppskattade farmakokinetiska parametrarna per åldersgrupp.

Tabell 1 Farmakokinetiska parametrar efter att intravenöst ganciklovir givits enligt kroppsyta (BSA) (200 mg/m²) hos njur- och levertransplanterade patienter uttryckt som medelvärde (minimum-maximum).

	< 6 år	6 till <12 år	≥12 till ≤16 år
	n=17	n=9	n=17
Clearance (L/tim)	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)
Vperiph (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.tim/mL)	24,3 (14,1-38,9)	40,4 (17,7-48,6)	37,6 (19,2-80,2)
Cmax (µg/mL)	12,1 (9,17-15)	13,3 (4,73-15)	12,4 (4,57-30,8)

Dessutom har farmakokinetiken av intravenöst ganciklovir givet enligt doseringsregimen som är godkänd för vuxna (5 mg/kg i.v. infusion administrerat under 1 timme) studerats på en liten grupp med spädbarn och barn med normal njurfunktion i åldrarna 9 månader – 12 år (n=10, genomsnitt 3,1 år). Exponeringen mätt som medelvärdet för AUC_{0-∞} på dag 1 (n=10) var 19,4 ± 7,1 µg.tim/mL och AUC₀₋₁₂ på dag 14 (n=7) 24,1 ± 14,6 µg.tim/mL. Motsvarande värden för Cmax var 7,59 ± 3,21 µg/mL (dag 1) och 8,31 ± 4,9 µg/mL (dag 14). En trend mot lägre exponering hos yngre pediatrika patienter observerades med dosering baserad på kroppsvikt i denna studie. Hos pediatrika patienter upp till 5 års ålder var de genomsnittliga värdena för AUC_{0-∞} på dag 1 (n=7) 17,7 ± 5,5 µg.tim/mL och AUC_{0-12h} på dag 14 (n=4) 17,1 ± 7,5 µg.tim/mL.

Den intravenösa doseringsregimen med ganciklovir som baseras på kroppsytan (BSA) och njurfunktion (3 x BSA x CrCLS), erhållen från den pediatrika doseringsalgoritmen med valganciklovir, leder till liknande exponering för ganciklovir hos den pediatrika populationen från födseln till 16 års ålder (se tabell 2).

Table 2 Simulerad* ganciklovir AUC_{0-24h} (µg • tim/mL) för pediatrika patienter behandlade med ganciklovirdosen (mg) 3 x BSA x CrCLS givet som infusion under 1 timme.

	< 4 månader	≥ 4 månader till ≤2 år	> 2 till < 6 år	≥ 6 till < 12 år	≥ 12 till ≤ 16 år	Alla patienter
Antal simulerade patienter	781	384	86	96	126	1473
Median	55,6	56,9	54,4	51,3	51,4	55,4
Medel	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
Patienter AUC < 40 µg • tim/mL	89 (11%)	38 (10%)	13 (15%)	23 (24%)	28 (22%)	191 (13%)
Patienter AUC 40–60 µg • tim/mL	398 (51%)	195 (51%)	44 (51%)	41 (43%)	63 (50%)	741 (50%)
Patienter AUC > 60 µg • tim/mL	294 (38%)	151 (39%)	29 (34%)	32 (33%)	35 (28%)	541 (37%)

AUC = area under plasmakoncentrationskurvan; BSA = kroppsytan (Body Surface Area); CrCL = kreatininclearance; max = maximum; min = minimum.

* Simuleringar gjordes med en validerad pediatrik populationsfarmakokinetisk modell och demografiska data från pediatrika patienter som fick behandling med valganciklovir eller ganciklovir i kliniska studier (n=1473 dataposter)

Äldre

Inga studier har genomförts på vuxna över 65 års ålder (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ganciklovir var mutagent i lymfoceller från mus och klastogent i mammalieceller. Resultaten stämmer överens med den positiva karcinogenicitetsstudien på mus med ganciklovir. Ganciklovir är en potentiell karcinogen.

Ganciklovir orsakar nedsatt fertilitet och är teratogent i djur. Baserat på djurstudier, där hämning av spermatogenes inducerats vid systemexponering av ganciklovir under terapeutisk nivå, anses det sannolikt att ganciklovir kan orsaka en hämning av human spermiebildning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Använd inte samtidigt med lösningsmedel som innehåller parahydroxibensoater, såsom bakteriestatiskt vatten för injektion. Det kan orsaka utfällningar.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

5 år

Efter beredning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av den beredda lösningen i injektionsflaskan har visats i 12 timmar vid 20-25 °C. Får ej förvaras i kylskåp eller frys.

Ur mikrobiologisk synvinkel, om inte beredningsmetoden utesluter risken för mikrobiell kontaminering, bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsbetingelserna användarens ansvar.

Efter spädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter spädning av den beredda lösningen har visats i 24 timmar vid 2-8°C. Får ej frysas.

Ur mikrobiologisk synvinkel, om inte beredningsmetoden utesluter risken för mikrobiell kontaminering, bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsbetingelserna användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och efter spädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml klara glasflaskor med bromobutylgummiprop och aluminiumförslutning med snäpplock.

Förpackningsstorlek:

1, 5 eller 10 injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Metod för hantering och kassering av ganciklovir

Eftersom ganciklovir anses vara en potentiell teratogen och karcinogen i människa ska försiktighet iakttas vid handhavandet (se avsnitt 4.4 och 4.8). Ganciklovir lösning har ett högt pH (9-11).

UNDBIK FÖRTÄRING, INANDNING OCH DIREKTKONTAKT MED HUD OCH SLEMHINNOR.

Om kontakt med hud och slemhinnor skulle inträffa, tvätta noggrant med tvål och vatten. Vid kontakt med ögonen, skölj med rikligt med vatten.

Beredning av koncentrat

Varje 10 ml glasflaska innehåller motsvarande 500 mg ganciklovir i basform. Flaskornas innehåll ska beredas för administrering med aseptisk teknik.

1. Det frystorkade ganciklovir-pulvret ska lösas i 10 ml sterilt vatten för injektion genom att injicera injektionsflaskan. Använd inte bakteriestatiskt vatten för injektionsvätskor som innehåller parabener (parahydroxibensoat) eftersom dessa är inkompatibla med ganciklovir.
2. Skaka flaskan försiktigt i 60 sekunder för att lösa upp pulvret. Efter beredning skall flaskan innehålla en klar lösning som är praktiskt taget fri från synliga partiklar.
3. Det färdigberedda koncentratet ska kontrolleras noggrant för att säkerställa att det är fritt från synliga partiklar innan spädning med kompatibel spädningsvätska.
4. Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av den färdigberedda lösningen i injektionsflaskan har visats i 12 timmar vid 20-25 °C. Får ej frysas.

Beredning av färdigspädd infusionsvätska

Baserat på patientens vikt och terapeutisk indikation skall lämplig beräknad volym av koncentratet dras upp med en spruta från injektionsflaskan och spädas med lämplig infusionsvätska (vanligtvis 100 ml) för intravenös administrering under 1 timme.

Natriumklorid 9 mg/ml, glukos 50 mg/ml, Ringers lösning samt Ringers laktat-lösning har fastställts vara kemiskt och fysikaliskt blandbara med ganciklovir.

Varje ganciklovir-innehållande infusionslösning skall användas inom 24 timmar efter spädning för att minska risken för mikrobiell kontaminering. Kvarvarande färdigberedd lösning i flaskan skall kasseras efter 12 timmar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Øresund Pharma ApS
Dronningens Tvaergade 9
DK-1302 Köpenhamn
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40206

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: {DD månad ÅÅÅÅ}

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.11.2022