

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ganciclovir Oresund Pharma 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder ganciclovirnatrium, tilsvarende 500 mg ganciclovir.

Etter rekonstituering med 10 ml vann til injeksjonsvæsker, inneholder hver ml 50 mg ganciclovir.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: 43 mg natrium per hetteglass (4,3 mg natrium per ml rekonstituert oppløsning).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvit porøs kake eller pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Ganciclovir Oresund Pharma er indisert til voksne og ungdom ≥ 12 år:

- til behandling av cytomegalovirus (CMV)-sykdom hos immunkompromitterte pasienter.
- som forebyggende behandling av CMV-sykdom ved å bruke preemtiv behandling hos pasienter med legemiddelindusert immunsuppresjon (f.eks. etter organtransplantasjon eller kjemoterapibehandling mot kreft).

Ganciclovir Oresund Pharma er også indisert fra fødsel:

- som forebyggende behandling av CMV-sykdom ved å bruke universell profylakse hos pasienter med legemiddelindusert immunsuppresjon (f.eks. etter organtransplantasjon eller kjemoterapibehandling mot kreft).

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antivirale midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling av CMV-sykdom

Voksne og pediatrikisk populasjon ≥ 12 år med normal nyrefunksjon:

- Induksjonsbehandling: 5 mg/kg gitt som intravenøs infusjon over 1 time, hver 12. time i 14 - 21 dager.
- Vedlikeholdsbehandling: Vedlikeholdsbehandling kan gis til immunkompromitterte pasienter med risiko for tilbakefall. 5 mg/kg gitt som en intravenøs infusjon over 1 time, én gang daglig 7 dager per uke, eller 6 mg/kg én gang daglig 5 dager per uke. Varigheten av vedlikeholdsbehandlingen skal vurderes individuelt, og etter lokale retningslinjer for behandling.
- Behandling av sykdomsprogresjon: Enhver pasient med sykdomsprogresjon av CMV-sykdom, enten

de er under vedlikeholdsbehandling eller fordi behandling med ganciklovir er seponert, kan bli behandlet på nytt med regimet for induksjonsbehandling.

Pediatrisk populasjon fra fødsel til < 12 år:

Nåværende tilgjengelige pediatriske data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Forebygging av CMV-sykdom ved å bruke preemptiv behandling

Voksne og pediatrisk populasjon ≥ 12 år med normal nyrefunksjon:

Induksjonsbehandling: 5 mg/kg gitt som intravenøs infusjon over 1 time, hver 12. time i 7 -14 dager.

Vedlikeholdsbehandling: 5 mg/kg som intravenøs infusjon over 1 time, én gang daglig 7 dager per uke, eller 6 mg/kg én gang daglig 5 dager per uke. Varigheten av vedlikeholdsbehandlingen baseres på risiko for CMV-sykdom, og lokale retningslinjer for behandling bør følges.

Pediatrisk populasjon fra fødsel til < 12 år:

Nåværende tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Forebygging av CMV-sykdom ved å bruke universell profylakse

Voksne og pediatrisk populasjon > 16 år:

5 mg/kg gitt som intravenøs infusjon over 1 time, én gang daglig 7 dager per uke eller 6 mg/kg én gang daglig 5 dager per uke. Varigheten baseres på risiko for CMV-sykdom, og lokale retningslinjer for behandling bør følges.

Pediatrisk populasjon fra fødsel til ≤ 16 år:

Anbefalt dose ganciklovir til bruk én gang daglig som intravenøs infusjon over én time baseres på kroppsflateareal (body surface area, BSA) beregnet ved bruk av Mosteller-metoden og kreatininclearance utledet fra Schwartz-formelen (KrCLS). Ligningene nedenfor benyttes til beregningene. Varigheten av universell profylakse baseres på risiko for CMV-sykdom og bør bestemmes på individuelt grunnlag.

Pediatrisk dose (mg) = 3 x BSA x KrCLS (se Mosteller-formelen for BSA og Schwartz-formelen for kreatininclearance nedenfor).

Dersom beregnet Schwartz-kreatininclearance overskrider 150 ml/min/1,73 m², bør en maksimalverdi på 150 ml/min/1,73 m² benyttes i utregningen:

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

$$\text{Schwartz kreatininclearance} \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right) = \frac{k \times \text{Høyde (cm)}}{\text{Serumkreatinin (mg/dl)}} \times \frac{1}{1,73 \text{ m}^2}$$

hvor k = 0,33 for pasienter < 1 år med lav fødselsvekt, 0,45 for pasienter < 2 år, 0,55 for gutter i alderen 2 til < 13 år og jenter i alderen 2 til 16 år, og 0,7 for gutter i alderen 13 til 16 år. For pasienter eldre enn 16 år brukes dosering som hos voksne.

Oppgitte k-verdier er basert på Jaffe-metoden for måling av serumkreatinin og kan måtte justeres dersom enzymatiske metoder benyttes.

Det anbefales regelmessig kontroll av serumkreatinin-nivå, høyde og vekt med påfølgende dosejustering om nødvendig.

Spesielle instruksjoner for dosering

Nedsatt nyrefunksjon

Pediatriske pasienter (fra fødsel til ≤ 16 år) med nedsatt nyrefunksjon som får en forebyggende dose med ganciklovir beregnet ved hjelp av dosealgoritmen $3 \times \text{BSA} \times \text{KrCLS}$ behøver ikke ytterligere tilpassing av dosen, ettersom denne dosen allerede er justert for kreatininclearance.

For pasienter fra 12 år og eldre med nedsatt nyrefunksjon, som får preemptiv behandling og behandling av CMV-sykdom basert på mg/kg kroppsvekt, skal ganciklovirdosen med mg/kg tilpasses i henhold til kreatininclearance som vist i tabellen under (se pkt. 4.4 og 5.2).

Doseringstilpassing for pasienter med nedsatt nyrefunksjon som får dosering basert på mg/kg:

KrCL	Induksjonsdose	Vedlikeholdsdose
>70 ml/minutt	5,0 mg/kg hver 12. time	5,0 mg/kg/dag
50-69 ml/minutt	2,5 mg/kg hver 12. time	2,5 mg/kg/dag
25-49 ml/minutt	2,5 mg/kg/dag	1,25 mg/kg/dag
10-24 ml/minutt	1,25 mg/kg/dag	0,625 mg/kg/dag
<10 ml/minutt	1,25 mg/kg 3 ganger/uke etter hemodialyse	0,625 mg/kg 3 ganger/uke etter hemodialyse

Estimert kreatininclearance kan beregnes fra serumkreatinin ved hjelp av følgende formel:

Hos menn:
$$\frac{(140 - \text{alder [år]}) \times (\text{kroppsvekt [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{serumkreatinin [mikromol/L]})}$$

Hos kvinner: $0,85 \times$ verdien hos menn

Da doseringsendringer er anbefalt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, bør serumkreatinin eller estimert kreatininclearance monitoreres.

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av Ganciclovir Oresund Pharma er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Alvorlig leukopeni, nøytropeni, anemi, trombocytopeni og pancytopeni

Se pkt. 4.4 før oppstart av behandling.

Dersom antall blodceller er betydelig redusert under behandling med ganciklovir skal behandling med hematopoietisk vekstfaktor og/eller avbrudd i behandlingen vurderes (se pkt. 4.4 og 4.8).

Eldre

Det er ikke utført studier på effekt og sikkerhet av ganciklovir hos eldre. Siden nyrefunksjonen reduseres med alderen, bør nyrestatus være med i vurderingen når ganciklovir administreres til eldre (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Advarsel:

Ganciklovir må administreres ved intravenøs infusjon over 1 time med en konsentrasjon som ikke overstiger 10 mg/ml. Skal ikke administreres ved rask eller intravenøs bolusinjeksjon da toksisiteten av ganciklovir kan øke som resultat av høye plasmanivåer.

Skal ikke administreres ved intramuskulær eller subkutan injeksjon da dette kan resultere i alvorlig vevsirritasjon grunnet høy pH (~11) i gancikloviopløsningen (se pkt. 4.8).

Anbefalt dose, doseringsintervall og infusjonshastighet skal ikke overstiges.

Ganciclovir Oresund Pharma er et pulver for infusjonsvæske, oppløsning. Etter rekonstituering av Ganciclovir Oresund Pharma er oppløsningen fargeløs til lett gulaktig uten synlige partikler.

Infusjonen skal gis i en vene med tilstrekkelig blodgjennomstrømming, fortrinnsvis via en plastkanyle.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Forholdsregler før håndtering og administrering av dette legemidlet:

Ettersom ganciklovir er ansett for potensielt å være teratogent og karsinogent hos mennesker skal det utvises forsiktighet ved håndtering (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller valganciklovir eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kryss-hypersensitivitet

På grunn av likheter i kjemiske struktur mellom ganciklovir, aciklovir og penciklovir er det mulighet for kryss-hypersensitivitetsreaksjoner mellom disse legemidlene. Forsiktighet bør derfor utvises når Ganciclovir Oresund Pharma foreskrives til pasienter med kjent hypersensitivitet overfor aciklovir eller penciklovir (eller deres prodrugs, henholdsvis valaciclovir eller famciclovir).

Mutagenisitet, teratogenisitet, karsinogenisitet, fertilitet og prevensjon

Før oppstart av behandling med ganciklovir, skal pasientene bli informert om de potensielle risikoene for fosteret. Dyrestudier har vist at ganciklovir er mutagent, teratogent, karsinogent og fører til redusert fertilitet. Basert på kliniske og prekliniske studier er det ansett som sannsynlig at Ganciclovir Oresund Pharma forårsaker midlertidig eller permanent hemming av spermatogenesis (se pkt. 4.6, 4.8 og 5.3).

Ganciklovir bør derfor betraktes som potensielt teratogen og karsinogen hos mennesker, med potensiale til å forårsake fosterskader og kreft. Fertile kvinner må derfor rådes til å bruke effektivt prevensjon under behandlingen og i minst 30 dager etter avsluttet behandling. Menn må rådes til å bruke barriereprevensjon (kondom) under behandlingen og i minst 90 dager etter avsluttet behandling, med mindre det er sikkert at den kvinnelige partneren ikke kan bli gravid (se pkt. 4.6, 4.8 og 5.3).

Ganciklovir må brukes med ekstra forsiktighet, spesielt i den pediatriske populasjonen grunnet potensialet for karsinogenisitet og reproduksjonstoksisitet i lang tid etter eksponering. Fordelene ved behandlingen må vurderes nøye i hvert enkelt tilfelle, og må klart oppveie risikoene (se pkt. 4.2). Se retningslinjer for behandling.

Myelosuppresjon

Ganciclovir Oresund Pharma skal brukes med forsiktighet hos pasienter med eksisterende hematologisk cytopeni eller tidligere legemiddelrelatert hematologisk cytopeni og hos pasienter som får stråleterapi. Det er observert alvorlig leukopeni, nøytropeni, anemi, trombocytopeni, pancytopeni og beinmargssvikt hos pasienter som er behandlet med ganciklovir. Behandling skal ikke initieres dersom det absolutte nøytrofiltallet er mindre enn 500 celler/ μ l, eller hvis blodplatetallet er mindre enn 25 000 celler/ μ l eller hemoglobinnivået er mindre enn 8 g/dl (se pkt. 4.2 og 4.8).

Det anbefales at det utføres fullstendig blodtelling, inkludert blodplatetelling, og at dette monitoreres under behandlingen. Hyppigere hematologisk monitorering kan være nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon samt hos nyfødte og spedbarn (se pkt. 4.8). Det anbefales å måle antallet hvite blodceller (fortrinnsvis som en differensiell test) annenhver dag de første 14 dagene av administreringen. Denne monitoreringen bør utføres daglig hos pasienter med lavt nøytrofiltall ved baseline (< 1000 nøytrofile/ μ l), hos pasienter som har utviklet leukopeni under tidligere behandling med andre myelotoksiske substanser og hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Hos pasienter med alvorlig leukopeni, nøytropeni, anemi og/eller trombocytopeni anbefales det å

vurdere bruk av hematopoietiske vekstfaktorer og/eller avbryte behandlingen med ganciklovir (se pkt. 4.2 og 4.8).

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon har økt risiko for toksisitet (spesielt hematologisk toksisitet). Reduksjon av dosen er påkrevd (se pkt. 4.2 og 5.2).

Bruk med andre legemidler

Det er rapportert om anfall hos pasienter som behandles med imipenem-cilastatin og ganciklovir. Ganciklovir bør ikke gis samtidig med imipenem-cilastatin med mindre den potensielle fordelene oppveier potensiell risiko (se pkt. 4.5).

Pasienter behandlet med ganciklovir og didanosin, legemidler som er kjent for å være myelosuppressive eller som påvirker nyrefunksjonen, bør monitoreres nøye for tegn på økt toksisitet (se pkt. 4.5).

Hjelpetoffer

Dette legemidlet inneholder 43 mg natrium per 500 mg hetteglass. Dette tilsvarer 2% av WHOs anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

Probenecid

Probenecid gitt sammen med oralt ganciklovir resulterte i statistisk signifikant nedsatt renal clearance av ganciklovir og førte til klinisk signifikant økt eksponering. En slik effekt er også forventet ved samtidig administrering av intravenøst ganciklovir og probenecid. Pasienter som tar probenecid og Ganciklovir Oresund Pharma bør derfor overvåkes nøye for ganciklovirtoksitet.

Didanosin

Plasmakonsentrasjonene av didanosin ble funnet å være konsekvent forhøyet når didanosin ble gitt sammen med ganciklovir. Ved intravenøse doser på 5 og 10 mg/kg/dag har en økning i AUC (arealet under kurven) for didanosin fra 38% til 67% blitt observert. Det var ingen klinisk signifikant effekt på konsentrasjonene av ganciklovir. Pasientene skal overvåkes nøye for didanosintoksitet (se pkt. 4.4).

Andre antiretrovirale legemidler

Cytokrom P450-isoenzymer er ikke involvert i farmakokinetikken til ganciklovir. Det er derfor ikke forventet farmakokinetiske interaksjoner med proteasehemmere og ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere.

Farmakodynamiske interaksjoner

Imipenem-cilastatin

Anfall er rapportert hos pasienter som tok imipenem-cilastatin og ganciklovir samtidig. Disse legemidlene bør ikke gis samtidig med mindre den potensielle fordelene oppveier potensiell risiko (se pkt. 4.4).

Zidovudin

Både zidovudin og ganciklovir kan potensielt forårsake nøyтроpeni og anemi. En farmakodynamisk interaksjon kan oppstå når disse legemidlene brukes samtidig. Noen pasienter vil ikke kunne tolerere samtidig behandling med full dosering (se pkt. 4.4).

Andre potensielle legemiddelinteraksjoner

Toksitet kan øke når ganciklovir gis samtidig med andre legemidler kjent for å være myelosuppressive eller forbundet med nedsatt nyrefunksjon. Dette inkluderer antiinfektive legemidler (slik som dapson, pentamidin, flucytosin, amfotericin B, trimetoprim/ sulfametoksazol), immunsuppressive legemidler (f.eks. ciklosporin, takrolimus, mykofenolatmofetil), antineoplastiske

midler (f.eks. vinkristin, vinblastin, doksorubicin og hydroksyurea) samt nukleosid (inkludert zidovudin, stavudin og didanosin) og nukleotid analoger (inkludert tenofovir, adefovir). Disse legemidlene bør bare gis samtidig med ganciklovir dersom de potensielle fordelene oppveier de potensielle risikoene (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

En liten klinisk studie med nyretransplantasjonspasienter som fikk Valcyte som CMV-profylakse i opp til 200 dager viste at valganciklovir/ganciklovir hadde påvirkning på spermatogenese, med redusert spermietetthet og –motilitet målt etter fullført behandling. Effekten synes å være reversibel. Omtrent seks måneder etter seponering av Valcyte gikk gjennomsnittlig spermietetthet og –motilitet tilbake til nivåer som var sammenlignbare med nivåene observert hos ubehandlet kontrollgruppe.

I dyrestudier svekket ganciklovir fertiliteten i hann- og hunnmus og har vist seg å hemme spermatogenesisen og indusere testikkelatrofi i mus, rotter og hunder ved doser ansett som klinisk relevante.

Basert på kliniske og prekliniske studier, anses det som sannsynlig at ganciklovir kan forårsake midlertidig eller permanent hemming av human spermatogenese (se pkt. 4.4 og 5.3).

Graviditet

Sikkerheten ved bruk av ganciklovir hos gravide kvinner er ikke fastslått. Imidlertid diffunderer ganciklovir raskt gjennom human placenta. I dyrestudier ble ganciklovir forbundet med reproduksjonstoksisitet og teratogenisitet (se pkt. 4.4 og 5.3). Ganciklovir bør derfor ikke brukes av gravide kvinner med mindre det kliniske behovet for behandling av kvinnen oppveier den potensielle teratogene risikoen for fosteret.

Prevensjon hos menn og kvinner.

På bakgrunn av potensialet for reproduksjonstoksisitet og teratogenisitet må kvinner i fertil alder rådes til å bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 30 dager etterpå. Mannlige pasienter må rådes til å bruke barriereprevensjon (kondom) under ganciklovirbehandlingen og i minst 90 dager etter avsluttet behandling, med mindre det er sikkert at den kvinnelige partneren ikke kan bli gravid (se pkt. 4.4 og 5.3).

Amming

Det er ukjent om ganciklovir skilles ut i morsmelk, men muligheten for at ganciklovir skilles ut i morsmelk og forårsaker alvorlige bivirkninger hos det diende spedbarnet kan ikke utelukkes. Data fra dyrestudier indikerer at ganciklovir skilles ut i melken til diegivende rotter. Amming må derfor opphøre under behandling med ganciklovir (se pkt. 4.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ganciklovir kan ha stor innvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Valganciklovir er et prodrug av ganciklovir, og bivirkninger forbundet med valganciklovir kan forventes å forekomme med ganciklovir. Oral ganciklovir er ikke lenger tilgjengelig, men bivirkninger rapportert med bruken av dette kan også forventes å forekomme hos pasienter som får ganciklovir intravenøst. Bivirkninger rapportert for intravenøst eller oral ganciklovir eller for valganciklovir er derfor inkludert i bivirkningstabellen.

Hos pasienter som behandles med ganciklovir/valganciklovir er de mest alvorlige og hyppig forekommende bivirkningene hematologiske reaksjoner som inkluderer nøyttropeni, anemi og trombocytopeni (se pkt. 4.4). Andre bivirkninger er presentert i tabellen under.

Frekvensene presentert i bivirkningstabellen er utledet fra en sammenslått populasjon med hivsmittede pasienter (n = 1704) som fikk vedlikeholdsbehandling med ganciklovir eller valganciklovir.

Et unntak er agranulocytose, granulocytopeni og anafylaktisk reaksjon, hvor frekvensene for disse er utledet fra erfaring etter markedsføring. Bivirkningene er listet opp i henhold til MedDRA organklasser. Kategoriene er definert med følgende frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Generelt er sikkerhetsprofilen til ganciklovir/valganciklovir tilsvarende for hiv- og transplantasjonspopulasjonene, med unntak av netthinneløsning som kun er rapportert hos hiv-pasienter med CMV-retinitt. Det er imidlertid noen forskjeller når det gjelder frekvensen av visse reaksjoner. Intravenøs ganciklovir er assosiert med lavere risiko for diaré enn peroral valganciklovir. Pyreksi, candida-infeksjoner, depresjon, alvorlig nøyttropeni (ANC $< 500/\mu\text{l}$) og hudreaksjoner er rapportert hyppigere hos pasienter med hiv. Nedsatt nyre- og leverfunksjon er rapportert hyppigere hos organtransplanterte pasienter.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkning MedDRA-database for organklasser	Frekvenskategori
Infeksiøse og parasittære sykdommer:	
Candidainfeksjoner inkl. oral candidiasis	Svært vanlige
Øvre luftveisinfeksjon	
Sepsis	Vanlige
Influenza	
Urinveisinfeksjon	
Cellulitt	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer:	
Nøytropeni	Svært vanlige
Anemi	
Trombocytopeni	Vanlige
Leukopeni	
Pancytopeni	
Benmargssvikt	Mindre vanlige
Aplastisk anemi	Sjeldne
Agranulocytose*	
Granulocytopeni*	
Forstyrrelser i immunsystemet:	
Overfølsomhet	Vanlige
Anafylaktisk reaksjon*	Sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:	
Nedsatt appetitt	Svært vanlige
Vektnedgang	Vanlige
Psykiatriske lidelser:	
Depresjon	Vanlige
Forvirring	
Angst	
Agitasjon	Mindre vanlige
Psykotisk lidelse	
Unormale tanker	
Hallusinasjoner	
Nevrologiske sykdommer:	
Hodepine	Svært vanlige
Insomni	Vanlige

Bivirkning MedDRA-database for organklassesystem	Frekvenskategori
Perifer nevropati	
Svimmelhet	
Parestesi	
Hypoestesi	
Anfall	
Dysgeusi (smaksforstyrrelser)	
Tremor	
Øyesykdommer:	
Nedsatt syn	Vanlige
Netthinneløsning	
«Vitreous floaters» («flyvende fluer»)	
Smerter i øyet	
Konjunktivitt	
Makulaødem	
Sykdommer i øre og labyrint:	
Smerter i øret	Vanlige
Døvhets	Mindre vanlige
Hjertesykdommer:	
Arytmi	Mindre vanlige
Karsykdommer:	
Hypotensjon	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:	
Hoste	Svært vanlige
Dyspné	
Gastrointestinale sykdommer:	
Diaré	Svært vanlige
Kvalme	
Oppkast	
Abdominale smerter	
Dyspepsi	Vanlige
Flatulens	
Øvre abdominale smerter	
Obstipasjon	
Sår i munnen	
Dysfagi	
Abdominal hevelse	
Pankreatitt	
Sykdommer i lever og galleveier:	
Forhøyet alkalisk fosfatase i blodet	Vanlige
Unormal leverfunksjon	
Forhøyet aspartataminotransferase	
Forhøyet alaninaminotransferase	
Hud- og underhudssykdommer:	
Dermatitt	Svært vanlige
Nattlig svette	Vanlige
Pruritus	
Utslett	
Alopesi	
Tørr hud	Mindre vanlige
Urtikaria	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:	
Ryggsmerter	Vanlige
Myalgi	

Bivirkning MedDRA-database for organklasser	Frekvenskategori
Artralgi	
Muskelkramper	
Sykdommer i nyre og urinveier:	
Nedsatt nyrefunksjon	Vanlige
Redusert renal kreatininclearance	
Økt kreatinin i blodet	
Nyresvikt	Mindre vanlige
Hematuri	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:	
Infertilitet hos menn	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:	
Pyreksi	Svært vanlige
Fatigue	
Reaksjon på injeksjonsstedet	Vanlige
Smerter	
Frysninger	
Utilpasshet (malaise)	
Asteni	
Brystsmerter	Mindre vanlige

* Frekvensen for disse bivirkningene kommer fra erfaring etter markedsføring, alle andre frekvenskategorier er basert på den registrerte frekvensen i kliniske studier.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nøytropeni

Risikoen for nøytropeni er ikke forutsigbar på basis av nøytrofiltall før behandlingstart. Nøytropeni oppstår vanligvis i løpet av første eller andre uke av induksjonsbehandling og etter administrering av en kumulativ dose på ≤ 200 mg/kg. Celletallet normaliseres vanligvis innen 2 - 5 dager etter seponering av legemidlet eller etter reduksjon av dosen (se pkt. 4.4).

Alvorlig nøytropeni

Alvorlig nøytropeni er rapportert hyppigere hos hiv-pasienter (14%) som får vedlikeholdsbehandling med valganciklovir, oral eller intravenøs ganciklovir (n=1704) enn hos organtransplanterte pasienter som behandles med valganciklovir eller oral ganciklovir. Hos pasienter som får valganciklovir eller oral ganciklovir inntil 100 dager etter transplantasjon, er forekomst av alvorlig nøytropeni henholdsvis 5% og 3%. Hos pasienter som får valganciklovir inntil 200 dager etter transplantasjon, er insidensen av alvorlig nøytropeni 10 %.

Trombocytopeni

Pasienter med lavt blodplatetall ved baseline ($< 100\ 000/\mu\text{l}$) har økt risiko for å utvikle trombocytopeni. Pasienter med iatrogen immunsuppresjon grunnet behandling med immunsuppressive legemidler har større risiko for trombocytopeni enn pasienter med AIDS (se pkt. 4.4). Alvorlig trombocytopeni kan være assosiert med potensiell livstruende blødning.

Anfall

Anfall har blitt rapportert hos pasienter som tar imipem-cilastatin og ganciklovir (se pkt. 4.4 og 4.5).

Netthinnelesning

Denne bivirkningen har bare blitt rapportert i studier med hiv-pasienter behandlet med Ganciclovir Oresund Pharma for CMV-retinit.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Reaksjoner på injeksjonsstedet forekommer ofte hos pasienter som får ganciklovir. Ganciclovir Oresund Pharma bør administreres som anbefalt i pkt. 4.2 for å redusere risikoen for lokal vevsirritasjon.

Pediatrisk populasjon

Formelle sikkerhetsstudier med ganciklovir har ikke blitt utført hos barn < 12 år. Basert på erfaring med valganciklovir, et prodrug av ganciklovir, er den samlede sikkerhetsprofilen til det aktive legemidlet lignende hos pediatriske og voksne pasienter. Nøytropeni forekommer oftere hos pediatriske pasienter, men det er ingen korrelasjon mellom nøytropeni og infeksjøs bivirkninger hos den pediatriske populasjonen. På grunn av høyere risiko for cytopenier hos nyfødte og spedbarn er det nødvendig med nøye overvåking av blodplattetall i disse aldersgruppene (se pkt. 4.4).

Kun begrensede data er tilgjengelige for nyfødte eller spebarn med hiv/AIDS eller symptomatisk medfødt CMV-infeksjon som er behandlet med valganciklovir eller ganciklovir. Imidlertid fremstår sikkerhetsprofilen å være i overensstemmelse med den kjente sikkerhetsprofilen hos valganciklovir/ganciklovir.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Symptomer

Rapporter om overdosering med intravenøs ganciklovir, noen med dødelig utgang, er mottatt fra kliniske studier og fra erfaring etter markedsføring. Flertallet av rapportene var enten ikke forbundet med noen bivirkninger eller inkluderte en eller flere av bivirkningene listet nedenfor.

- Hematologisk toksisitet: benmargssuppresjon inkl. pancytopeni, benmargssvikt, leukopeni, nøytropeni, granulocytopeni
- Hepatotoksitet: hepatitt, nedsatt leverfunksjon
- Renal toksitet: forverring av hematuri hos en pasient med tidligere eksisterende nedsatt nyrefunksjon, akutt nyreskade, forhøyet kreatinin
- Gastrointestinal toksitet: abdominal smerte, diaré, oppkast
- Nevrotoksitet: generalisert tremor, anfall

Behandling

Ganciklovir fjernes med hemodialyse, derfor kan hemodialyse være til nytte for å redusere eksponeringen for legemidlet hos pasienter som får en overdose ganciklovir (se pkt. 5.2).

Tilleggsinformasjon for spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon: Det er forventet at en overdose ganciklovir kan resultere i økt renal toksitet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Ingen spesiell informasjon foreligger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, direkte virkende antivirale midler, nukleosider og nukleotider, ekskl. revers transkriptasehemmere, ATC-kode: J05AB06.

Virkningsmekanisme

Ganciklovir er en syntetisk analog til 2'-deoksyguanosin som hemmer replikasjon av herpes virus både

in vitro og *in vivo*. Følsomme humane virus inkluderer human cytomegalovirus (HCMV), herpes simplex virus-1 og -2 (HSV-1 og HSV-2), humant herpes virus -6, -7 og -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barr virus (EBV), varicella-zoster virus (VZV) og hepatitt B-virus.

Kliniske studier har vært begrenset til vurdering av effekt hos pasienter med CMV-infeksjon.

I CMV-infiserte celler, fosforyleres ganciklovir først til ganciklovirmonofosfat av viral proteinkinase, UL97. Ytterligere fosforylering skjer ved hjelp av flere cellulære kinaser for dannelse av ganciklovirtrifosfat, som deretter langsomt metaboliseres intracellulært. Dette er vist å inntreffe i HSV- og HCMV-infiserte celler med halveringstider på henholdsvis 18 timer og 6-24 timer etter fjerningen av ekstracellulært ganciklovir. Siden fosforyleringen i overveiende grad er avhengig av viral kinase, skjer fosforyleringen av ganciklovir fortrinnsvis i virusinfiserte celler.

Den virustatiske aktiviteten til ganciklovir skyldes hemming av viral DNA-syntese gjennom: (1) kompetitiv hemming av inkorporeringen av deoksyguanosin-trifosfat i DNA ved DNA-polymerase, og (2) inkorporering av ganciklovirtrifosfat inn i viralt DNA, som fører til opphør av eller sterkt begrenset forlengelse av viralt DNA.

Antiviral aktivitet

Antiviral *in vitro* aktivitet, målt som IC₅₀ for ganciklovir overfor CMV, er i området fra 0,08 µM (0,02 µg/ml) til 14 µM (3,57 µg/ml).

Klinisk effekt og sikkerhet

Virusresistens

Muligheten for virusresistens bør vurderes hos pasienter som gjentatte ganger oppnår dårlig klinisk respons eller har vedvarende virusutskillelse under behandlingen.

Virusresistens overfor ganciklovir kan oppstå ved seleksjon av mutasjoner i det virale kinasegenet (UL97) som er ansvarlig for ganciklovir monofosforylering og/eller det virale polymerasegenet (UL54). Virus som inneholder mutasjoner i UL97-genet er resistente overfor ganciklovir alene, mens virus med mutasjoner i UL54-genet er resistente overfor ganciklovir, men kan vise kryssresistens overfor andre antivirale legemidler som også er rettet mot viral polymerase.

Pediatrik populasjon

I en prospektiv studie, fikk 36 alvorlig immunsupprimerte pediatriske pasienter (6 måneder - 16 år) med hiv- og CMV-infeksjon intravenøs ganciklovir i en dose på 5 mg/kg per dag i 2 dager, etterfulgt av oral ganciklovir i median 32 uker. Ganciklovir var effektivt med en toksisitetsprofil tilsvarende den som er sett hos voksne. Ganciklovir førte til en reduksjon i påvisning av CMV ved dyrking eller PCR (polymerase kjedereaksjon). Nøytropeni var den eneste alvorlige bivirkningen observert i løpet av studien, og selv om ingen av barna måtte avslutte behandlingen, trengte 4 av barna behandling med granulocytstимуlerende faktor (G-CSF) for å opprettholde absolutt nøytrofiltall > 400 celler/mm³.

I en retrospektiv studie, fikk 122 pediatriske levertransplanterte barn (16 dager - 18 år, median alder 2,5 år) intravenøs ganciklovir 5 mg/kg to ganger daglig i minimum 14 dager, etterfulgt av preemptiv CMV PCR-overvåking. Førtitre pasienter ble vurdert å ha høy risiko for CMV og 79 hadde normal risiko. Asymptomatisk CMV-infeksjon ble påvist ved PCR hos 34,4% av pasientene, og var mer sannsynlig i pasienter med høy risiko enn normal risiko (58,1% vs. 21,8%, p = 0,0001). Tolv pasienter (9,8%) utviklet CMV-sykdom (8 høyrisiko vs. 4 normal risiko, p = 0,03). Tre pasienter utviklet akutt avstøtning innen 6 måneder etter påvisning av CMV, mens CMV ble påvist før avstøtning hos 13 pasienter. Det var ingen dødsfall som følge av CMV. Totalt 38,5% av pasientene trengte ikke å bruke antivirale legemidler utover den første postoperative profylaksen.

I en retrospektiv analyse ble sikkerhet og effekt av ganciklovir sammenlignet med valganciklovir hos 92 pediatriske nyre og/eller levertransplanterte pasienter (7 måneder - 18 år, median alder 9 år). Alle barna fikk intravenøs ganciklovir 5 mg/kg to ganger daglig i 2 uker etter transplantasjonen. Barn behandlet før 2004 fikk deretter oral ganciklovir 30 mg/kg/dose opptil 1 g/dose tre ganger daglig

(n = 41), mens barn behandlet etter 2004 fikk valganciklovir opptil 900 mg én gang daglig (n = 51). Den totale forekomsten av CMV var 16% (15/92 pasienter). Tiden til utbruddet av CMV-infeksjon var sammenlignbar i begge gruppene.

I en randomisert, kontrollert studie, fikk 100 nyfødte (≤ 1 måneder) med symptomatisk medfødt CMV-sykdom med CNS-involvering intravenøs ganciklovir 6 mg/kg hver 12. time i 6 uker eller ingen behandling. Av de 100 inkluderte pasientene, oppfylte 42 alle studiekriteriene, og hadde oppfølging med audiometriske undersøkelser både ved baseline og etter 6 måneder. Av disse fikk 25 pasienter ganciklovir og 17 pasienter fikk ingen behandling. 21 av 25 behandlet med ganciklovir forbedret hørsel eller vedlikeholdt normal hørsel fra baseline til etter 6 måneder sammenlignet med 10/17 kontrollpasienter (henholdsvis 84% og 59%, $p = 0,06$). Ingen av de som fikk ganciklovir hadde en forverret hørsel fra baseline til etter 6 måneder, sammenlignet med 7 pasienter i kontrollgruppen ($p < 0,01$). Ett år etter baseline, hadde 5/24 som fikk ganciklovir og 13/19 kontrollpasienter forverret hørsel ($p < 0,01$). I løpet av studien, fikk 29/46 pasienter behandlet med ganciklovir nøytropeni sammenlignet med 9/43 i kontrollgruppen ($p < 0,1$). Det var 9 dødsfall i løpet av studien, 3 i ganciklovirgruppen og 6 i kontrollgruppen. Ingen dødsfall ble knyttet til legemidlet i studien.

I en randomisert, kontrollert fase III-studie, fikk 100 nyfødte (3-33 dager gamle, median alder 12 dager) med alvorlig symptomatisk medfødt CMV med CNS-involvering, enten intravenøs ganciklovir 6 mg/kg to ganger daglig i 6 uker (n = 48) eller ingen antiviral behandling (n = 52). Spedbarn som fikk ganciklovir hadde en forbedret nevrologisk utvikling ved 6 og 12 måneder sammenlignet med de som ikke fikk antiviral behandling. Selv om de som fikk ganciklovir hadde færre forsinkelser i utviklingen og mer normal nevrologisk utvikling, var de fleste fortsatt etter det som vurderes som normal utvikling ved 6 uker, 6 måneder eller 12 måneders alder. Sikkerhet ble ikke vurdert i denne studien.

En retrospektiv studie undersøkte effekten av antiviral behandling på sent innsettende hørselstap hos spedbarn med medfødt CMV-infeksjon (4-34 måneder, gjennomsnittsalder $10,3 \pm 7,8$ måneder, median alder 8 måneder). Studien inkluderte 21 barn med normal hørsel ved fødselen som utviklet sent innsettende hørselstap. Antiviral behandling besto av enten:

- Intravenøs ganciklovir 5 mg/kg daglig i 6 uker, etterfulgt av oral valganciklovir 17 mg/kg to ganger daglig i 6 uker, deretter daglig inntil 1 års alder, eller
- oral valganciklovir 17 mg/kg to ganger daglig i 12 uker og deretter daglig i 9 måneder.

Ingen av barna trengte et cochleaimplantat og hørselstapet ble forbedret i 83% av ørene rammet av hørselstap ved baseline. Nøytropeni var den eneste bivirkningen rapportert, og det var ikke nødvendig å avbryte behandlingen hos noen pasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den systemiske eksponeringen ($AUC_{0-\infty}$) rapportert etter dosering med en enkelt 1-times i.v. infusjon av 5 mg/kg ganciklovir hos voksne levertransplanterte pasienter, var gjennomsnittlig 50,6 $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ (CV% 40). I denne pasientpopulasjonen var maksimal plasmakonsentrasjon (C_{maks}) gjennomsnittlig 12,2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (CV% 24).

Distribusjon

Distribusjonsvolumet av intravenøst administrert ganciklovir er korrelert til kroppsvekt. Distribusjonsvolumet ved likvekt (steady state) var i området 0,54-0,87 L/kg. Plasmaproteinbindingen var 1%–2% ved ganciklovirkonsentrasjoner mellom 0,5 og 51 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Ganciklovir går over i cerebrospinalvæsken, hvor konsentrasjoner opp til 24%–67% av plasmakonsentrasjonen ble observert.

Biotransformasjon

Ganciklovir metaboliseres ikke i betydelig grad.

Eliminasjon

Ganciklovir elimineres hovedsakelig ved renal utskillelse gjennom glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon av uendret ganciklovir. Hos pasienter med normal nyrefunksjon blir mer enn 90% av intravenøst administrert ganciklovir gjenfunnet uforandret i urinen innen 24 timer. Gjennomsnittlig systemisk clearance varierte fra $2,64 \pm 0,38$ ml/min/kg (N = 15) til $4,52 \pm 2,79$ ml/min/kg (N = 6) og renal clearance varierte fra $2,57 \pm 0,69$ ml/min/kg (N = 15) til $3,48 \pm 0,68$ ml/min/kg (N = 20), tilsvarende 90%–101% av administrert ganciklovir. Halveringstid hos personer uten nedsatt nyrefunksjon varierte fra $2,73 \pm 1,29$ (N = 6) til $3,98 \pm 1,78$ timer (N = 8).

Linearitet/ikke-linearitet

Intravenøs ganciklovir viser lineær farmakokinetikk i området 1,6–5,0 mg/kg.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Den totale kroppsclearance av ganciklovir er lineært korrelert med kreatinclearance. Hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon ble det observert gjennomsnittlige systemiske clearanceverdier på 2,1, 1 og 0,3 ml/min/kg. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon har en økt halveringstid for eliminering. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, var halveringstiden for eliminering tidoblet (se pkt. 4.2 for doseringsendringer for pasienter med nedsatt nyrefunksjon).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon som gjennomgår hemodialyse

Hemodialyse reduserer plasmakonsentrasjonene til intravenøs ganciklovir med omtrent 50% i løpet av 4 timer med hemodialyse.

Ved intermitterende hemodialyse varierte beregningene av clearance for ganciklovir fra 42–92 ml/min, som resulterte i en intra-dialytiske halveringstid på 3,3–4,5 timer. Fraksjonen av ganciklovir som ble fjernet under en enkelt dialyse sesjon varierte fra 50% til 63%. Beregninger for ganciklovirclearance ved kontinuerlig dialyse var lavere (4,0–29,6 ml/min), men resulterte i at mer ganciklovir ble fjernet over et doseringsintervall.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av Ganciklovir Oresund Pharma er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Nedsatt leverfunksjon burde ikke påvirke farmakokinetikken til ganciklovir, da det skilles ut renalt. Det er derfor ikke laget en spesifikk doseanbefaling (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til intravenøs ganciklovir (administrert som dose med 200 mg/m²) ble undersøkt på tvers av to studier i pediatrik lever- (n=18) og nyretransplanterte pasienter (n=25) i alderen 3 måneder til 16 år, og evaluert ved hjelp av en farmakokinetisk populasjonsmodell.

Kreatininclearance (KrCL) ble identifisert som en statistisk signifikant kovariat for ganciklovirclearance, og pasientens høyde som en statistisk signifikant kovariat for ganciklovirclearance, steady state-volum og perifert distribusjonsvolum. Når KrCL og høyde ble inkludert i modellen, ble de tilsynelatende forskjellene i farmakokinetikken til ganciklovir på tvers av ulike aldersgrupper tatt hensyn til. Verken alder, kjønn eller type organtransplantasjon var signifikante kovariater i disse populasjonene. Tabell 1 viser de estimerte farmakokinetiske parameterne for de ulike aldersgruppene.

Tabell 1 Farmakokinetiske parametere etter intravenøs ganciklovir gitt iht. BSA (200 mg/m²) hos nyre- og levertransplanterte pasienter uttrykt som medianer (minimum-maksimum)

	< 6 år	6 to <12 år	≥12 to ≤16 år
	n=17	n=9	n=17
Cl(L/t)	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.t/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)

Videre ble farmakokinetikken til intravenøs ganciklovir, gitt i henhold til doseringsregimet godkjent for voksne (5 mg/kg intravenøs infusjon administrert over 1 time), undersøkt i en mindre gruppe av spedbarn og barn med normal nyrefunksjon i alderen 9 måneder-12 år (n=10, gjennomsnitt 3,1 år). Eksponering målt ved gjennomsnittlig AUC_{0-∞} på dag 1 (n=10) og AUC₀₋₁₂ på dag 14 (n=7) var $19,4 \pm 7,1$ og $24,1 \pm 14,6$ µg.t/ml, med korresponderende C_{maks}-verdier på $7,59 \pm 3,21$ µg/ml (dag 1) og $8,31 \pm 4,9$ µg/ml (dag 14). En tendens mot lavere eksponering hos yngre pediatriske pasienter ble observert med kroppsvektbasert dosering brukt i denne studien. Hos pediatriske pasienter med en alder opp til 5 år var gjennomsnittlige verdier for AUC_{0-∞} på dag 1 (n=7) og AUC_{0-12t} på dag 14 (n=4) $17,7 \pm 5,5$ og $17,1 \pm 7,5$ µg.t/ml.

Doseringsregimet for intravenøs ganciklovir basert på BSA og nyrefunksjon (3 x BSA x KrCLS), utledet fra den pediatriske doseringsalgoritmen med valganciklovir, leder til lignende ganciklovireksponeringer i pediatrisk populasjon fra fødsel til en alder på 16 år (se tabell 2).

Tabell 2 Simulert* ganciklovir AUC_{0-24t} (µg • t/ml) for pediatriske pasienter behandlet med ganciklovidose (mg) beregnet fra 3xBSAxKrCLS gitt som infusjon over 1 time.

	< 4 måneder	≥ 4 måneder til ≤ 2 år	> 2 til < 6 år	≥ 6 til < 12 år	≥ 12 til ≤ 16 år	Alle pasienter
Antall simulerte pasienter	781	384	86	96	126	1473
Median	55,6	56,9	54,4	51,3	51,4	55,4
Gjennomsnitt	57,1	58,0	55,1	52,6	51,8	56,4
Minimum	24,9	24,3	16,5	23,9	22,6	16,5
Maksimum	124,1	133,0	105,7	115,2	94,1	133,0
Pasienter AUC < 40 µg • t/ml	89 (11%)	38 (10%)	13 (15%)	23 (24%)	28 (22%)	191 (13%)
Pasienter AUC 40–60 µg • t/ml	398 (51%)	195 (51%)	44 (51%)	41 (43%)	63 (50%)	741 (50%)
Pasienter AUC > 60 µg • t/ml	294 (38%)	151 (39%)	29 (34%)	32 (33%)	35 (28%)	541 (37%)

AUC = areal under tids-plasmakonsentrasjonskurven; BSA = kroppsflateareal (body surface area); CrCL = kreatininclearance.

* Simuleringer ble utført ved bruk av en validert pediatrisk farmakokinetisk populasjonsmodell og demografiske data fra pediatriske pasienter som fikk behandling med valganciklovir eller ganciklovir i kliniske studier (n=1473 registrert data)

Eldre

Ingen studier er utført hos voksne eldre enn 65 år (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ganciklovir var mutagent i lymfoceller fra mus og klastogent i mammalske celler. Disse resultatene

er i overenstemmelse med funnene i karsinogenisitetstudien der ganciklovir ble gitt til mus. Ganciklovir er et potensielt karsinogen.

Ganciklovir forårsaker redusert fertilitet og er teratogenisitet i dyr. I dyrestudier ble hemming av spermatogenese induisert ved systemiske eksponeringer av ganciklovir under terapeutiske nivåer. Det vurderes derfor som sannsynlig at ganciklovir også forårsaker hemming av human spermatogenese.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Skal ikke brukes samtidig med løsningsmidler som inneholder parahydroksybenzoater, slik som bakterostatisk vann til injeksjonsvæske, da dette kan forårsake utfellinger.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

5 år

Etter rekonstituering:

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for rekonstituert oppløsning i hetteglass er vist i 12 timer ved 20-25 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart, med mindre metoden for rekonstituering utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og betingelser før bruk brukerens ansvar.

Etter fortynning:

Kjemisk og fysisk stabilitet etter fortynning av rekonstituert oppløsning er vist i 24 timer ved 2-8 °C. Skal ikke fryses.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart, med mindre metoden for fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og betingelser før bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml klare, hetteglass med en brombutyl gummipropp og en «flip-off»-hette i aluminium.

Pakningsstørrelser:

1, 5 eller 10 hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hvordan ganciklovir skal håndteres og destrueres

Siden ganciklovir er ansett som potensielt teratogent og karsinogent hos mennesker, må forsiktighet utvises ved håndtering og destruksjon (se pkt. 4.4 og 4.8). Gancikloviopløsninger har en høy pH (9-11).

UNNGÅ SVELGING, INNÅNDING ELLER DIREKTE KONTAKT MED HUD ELLER SLIMHINNER.

Dersom ganciklovir kommer i kontakt med hud eller slimhinner, vask grundig med såpe og vann. Ved kontakt med øyne, skylle grundig med sterilt vann, eller vanlig vann dersom sterilt vann ikke er tilgjengelig.

Rekonstituering

Hvert 10 ml hetteglass inneholder tilsvarende 500 mg av ganciklovir i fri baseform. Innholdet i hetteglasset skal klargjøres før administrering på følgende måte ved bruk av aseptisk teknikk:

1. Lyofilisert ganciklovir rekonstitueres i 10 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker ved å injisere dette i hetteglasset. Ikke bruk bakteriostatisk vann til injeksjon som inneholder parabener (parahydroksybenzoater). Dette er uforlikelig med ganciklovir.
2. Rist hetteglasset i 60 sekunder slik at legemidlet løser seg opp. Etter rekonstitueringen skal hetteglasset inneholde en klar oppløsning som er praktisk talt fri for partikler.
3. Den rekonstituerte oppløsningen skal inspiseres for synlige partikler før den tilsettes infusjonsvæsken.
4. Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for rekonstituert oppløsning i hetteglass er vist i 12 timer ved 20-25 °C. Skal ikke fryses.

Klargjøring av infusjonsvæsken

Basert på pasientens vekt og terapeutisk indikasjon, skal hensiktsmessig beregnet volum tas ut fra hetteglasset og tilsettes til en forlikelig infusjonsvæske (vanligvis 100 ml) og administreres over en periode på 1 time.

Følgende infusjonsvæsker er vist å være kjemisk og fysisk forlike med ganciklovir: natriumklorid 9 mg/ml, glukose 50 mg/ml, Ringers oppløsning, Ringer-laktat oppløsning.

Hver infusjonsvæske som inneholder ganciklovir skal brukes innen 24 timer etter tilberedning for å redusere risikoen for bakteriell kontaminasjon. Resten av den rekonstituerte oppløsningen i hetteglasset bør kastes etter 12 timer.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Øresund Pharma ApS
Dronningens Tvaergade 9
DK-1302 København
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

21-14395

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. desember 2022
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

21.12.2022