

 19. august 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ganciclovir "Oresund Pharma", pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

32736

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ganciclovir "Oresund Pharma"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Et hætteglas indeholder 500 mg ganciclovir (som ganciclovirnatrium).

Efter rekonstitution med 10 ml vand til injektionsvæsker indeholder hver ml 50 mg

ganciclovir.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: 43 mg natrium pr. hætteglas (4,3 mg natrium pr. ml rekonstitueret opløsning).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvid porøs masse eller pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Ganciclovir "Oresund Pharma" er indiceret til voksne og unge ≥ 12 år til:

* behandling af cytomegalovirus- (CMV-) infektion hos immunkompromitterede patienter;
* prævention af CMV-infektion ved anvendelse af profylaktisk behandling hos patienter med lægemiddelinduceret immunsuppression (fx efter organtransplantation eller kemoterapi).

Ganciclovir "Oresund Pharma" er også indiceret fra fødsel til:

* prævention af CMV-infektion ved anvendelse af universel profylakse hos patienter med lægemiddelinduceret immunsuppression (fx efter organtransplantation eller ved kemoterapi mod kræft).

De officielle retningslinjer vedrørende korrekt brug af antivirale midler bør følges.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

***Behandling af CMV-infektion***

*Voksne og pædiatrisk population ≥ 12 år med normal nyrefunktion:*

* Initialbehandling: 5 mg/kg som intravenøs infusion over 1 time hver 12. time i 14-21 dage.
* Vedligeholdelsesbehandling: Der kan gives vedligeholdelsesbehandling til immunkompromitterede patienter med risiko for recidiv. Der gives 5 mg/kg som intravenøs infusion over 1 time 1 gang dagligt 7 dage om ugen eller 6 mg/kg 1 gang dagligt 5 dage om ugen. Varigheden af vedligeholdelsesbehandlingen skal vurderes individuelt i overensstemmelse med lokale vejledninger.
* Behandling af sygdomsprogression: Patienter, der oplever CMV-sygdomsprogression, enten under vedligeholdelsesbehandling, eller fordi behandlingen med ganciclovir er seponeret, kan genbehandles ved at gentage initialbehandlingsregimet.

*Pædiatrisk population fra fødsel til < 12 år:*

Nuværende tilgængelige pædiatriske data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives anbefalinger om doseringen.

***Prævention af CMV-infektion ved anvendelse af præventiv behandling***

*Voksne og pædiatrisk population ≥ 12 år med normal nyrefunktion:*

Initialbehandling: 5 mg/kg som intravenøs infusion over 1 time hver 12. time i 7-14 dage.

Vedligeholdelsesbehandling: 5 mg/kg som intravenøs infusion over 1 time 1 gang dagligt 7 dage om ugen eller 6 mg/kg 1 gang dagligt 5 dage om ugen. Varigheden af vedlige­holdelses­behandlingen skal baseres på risikoen for CMV-infektion og i overensstemmelse med lokale vejledninger.

*Pædiatrisk population fra fødsel til < 12 år:*

Nuværende tilgængelige pædiatriske data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives anbefalinger om doseringen.

***Prævention af CMV-infektion ved anvendelse af universel profylakse***

*Voksne og pædiatrisk population >16 år:*

5 mg/kg som intravenøs infusion over 1 time 1 gang dagligt 7 dage om ugen eller 6 mg/kg 1 gang dagligt 5 dage om ugen. Varigheden af behandlingen skal baseres på risikoen for CMV-infektion og i overensstemmelse med lokale vejledninger.

*Pædiatrisk population fra fødsel til ≤ 16 år:*

Den anbefalede dosis Ganciclovir "Oresund Pharma" én gang dagligt givet som en intravenøs infusion over en time er baseret på kroppens overfladeareal (Body Surface Area (BSA)) ved anvendelse af Mosteller BSA formel samt kreatininclearance afledt fra Schwartz formel (CrCLS). Værdierne er beregnet ved anvendelse af ligningerne nedenfor. Varigheden af universel profylakse er baseret på risikoen for CMV-infektion og skal bestemmes individuelt.

Pædiatrisk dosis (mg) = 3 x BSA x CrCLS (se Mosteller BSA formel og Schwartz kreatininclearance formel forneden).

Hvis den udregnede Schwartz kreatininclearance overskrider 150 ml/min/1,73 m2, så anvendes den maksimale værdi 150 ml/min/1,73 m2 i ligningen:

$$Mosteller BSA \left(m^{2}\right)= \sqrt{\frac{højde \left(cm\right) x vægt (kg)}{3600}}$$

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

hvor k = 0,33 for patienter <1 år med lav fødselsvægt, 0,45 for patienter < 2 år, 0,55 for drenge 2 til < 13 år og piger 2 til 16 år, samt 0,7 for drenge 13 til 16 år. For patienter ældre end 16 år se voksen dosering.

De angivne k-værdier er baseret på Jaffe metoden til måling af serumkreatinin, og kan kræve korrektion når enzymatiske metoder anvendes.

Det anbefales at serumkreatinin værdier, højde og vægt vurderes regelmæssigt og passende dosisjusteringer foretages.

Særlige doseringsvejledninger

*Nedsat nyrefunktion*

Pædiatriske patienter (fra fødsel til ≤16 år) med nedsat nyrefunktion, som får profylaktisk dosis af ganciclovir, udregnet med doseringsalgoritmen 3 x BSA x CrCLS, har ikke behov for yderligere dosismodifikationer, fordi dosis er allerede justeret for kreatininclearance.

Hos patienter 12 år og ældre med nedsat nyrefunktion, der er behandlet med en dosis, der er udregnet efter mg/kg legemsvægt for præventiv behandling og behandling af CMV-infektion, bør mg/kg ganciclovirdosis justeres i henhold til kreatininclearance, som angivet i nedenstående tabel (se pkt. 4.4 og 5.2).

Dosisjusteringer til patienter med nedsat nyrefunktion, som modtager følgende dosis i mg/kg:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **CrCl** | **Initial dosis** | **Vedligeholdelsesdosis** |
| >70 mL/min  | 5,0 mg/kg hver 12. time  | 5,0 mg/kg/dag |
| 50-69 mL/min  | 2,5 mg/kg hver 12. time  | 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 3 gange om ugen efter hæmodialyse  | 0,625 mg/kg 3 gange om ugen efter hæmodialyse  |

Estimeret kreatininclearance kan beregnes ud fra serum-kreatinin ved hjælp af følgende formler:

Mænd: $\frac{\left(140-alder \left[år\right]\right) x (vægt \left[kg\right])}{\left(72\right) x (0,011 x serumkreatinin [mikromol/l])}$

Kvinder: 0,85 x værdien for mænd

Dosisjustering anbefales til patienter med nedsat nyrefunktion, og derfor bør serum-

kreatinin eller estimeret kreatininclearance monitoreres.

*Nedsat leverfunktion*

Sikkerheden og effekten af Ganciclovir "Oresund Pharma" er ikke blevet undersøgt blandt patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

*Svær leukopeni, neutropeni, anæmi, trombocytopeni og pancytopeni*

Se pkt. 4.4 før behandling påbegyndes.

Hvis antallet af blodceller falder betydeligt under behandlingen med ganciclovir, bør behandling med hæmatopoietiske vækstfaktorer og/eller seponering af ganciclovir overvejes (se pkt. 4.4 og 4.8).

*Ældre*

Ganciclovirs virkning og sikkerhed er ikke undersøgt hos ældre patienter. Da nyrefunktionen falder med alderen, skal der tages særligt hensyn til denne, når ganciclovir administreres til ældre patienter (se pkt. 5.2).

Administration

Advarsel:

Ganciclovir skal administreres ved intravenøs infusion over 1 time i en koncentration på maksimalt 10 mg/ml. Må ikke gives hurtigt eller som intravenøs bolusinjektion, da dette kan medføre meget høje plasmaværdier, der kan øge ganciclovirs toksicitet.

Ganciclovir må ikke administreres ved intramuskulær eller subkutan injektion, da den høje pH (~11) i ganciclovir-infusionsvæsken kan medføre svær vævsirritation (se pkt. 4.8).

De anbefalede doser, doseringsfrekvenser og infusionshastigheder må ikke overskrides.

Ganciclovir "Oresund Pharma" er pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Efter rekonstitution er Ganciclovir "Oresund Pharma" en farveløs til let gullig opløsning stort set uden synlige partikler.

Infusionen skal gives i en vene med tilstrækkelig blodgennemstrømning, helst via plastikkanyle.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

*Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet:*

Da ganciclovir potentielt er teratogent og karcinogent hos mennesker, skal der tages forholdsregler, når det håndteres (se pkt. 6.6).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller valganciclovir eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Amning (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Krydsallergi

På grund af ligheder i den kemiske struktur mellem ganciclovir og aciclovir og penciclovir er der risiko for krydsallergi mellem disse lægemidler. Der skal derfor udvises forsigtighed, når Ganciclovir "Oresund Pharma" ordineres til patienter med kendt overfølsomhed over for aciclovir eller penciclovir (eller deres prodrugs, henholdsvis valaciclovir og famciclovir).

Mutagenicitet, teratogenicitet, karcinogenicitet, fertilitet og prævention

Inden påbegyndelse af behandling med ganciclovir skal patienterne informeres om den potientielle risiko for fostret. Ganciclovir er i dyrestudier vist at være mutagent, teratogent og karcinogent samt at nedsætte fertiliteten. Baseret på kliniske og non-kliniske studier anses det som sandsynligt, at ganciclovir forårsager midlertidig eller permanent hæmning af spermatogenesen (se pkt. 4.6, 4.8 og 5.3).

Ganciclovir bør derfor anses som værende potentielt teratogent og karcinogent hos mennesker, med risiko for at forårsage fosterskader og cancer. Fertile kvinder skal derfor informeres om at anvende effektiv prævention under behandlingen og i mindst 30 dage efter, behandlingen er afsluttet. Mænd skal informeres om at anvende barriere-prævention under behandlingen og i mindst 90 dage efter, behandlingen er afsluttet, medmindre det er absolut sikkert, at en kvindelig partner ikke risikerer graviditet (se pkt. 4.6, 4.8 og 5.3).

På grund af langtidsrisiko for karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet er ekstrem forsigtighed nødvendig ved brug af ganciclovir specielt til den pædiatriske population. Fordelene ved behandling bør omhyggeligt overvejes i hvert enkelt tilfælde og bør klart opveje risiciene (se pkt. 4.2). Der henvises til retningslinjer for behandling.

Myelosuppression

Ganciclovir "Oresund Pharma" bør anvendes med forsigtighed hos patienter med allerede eksisterende cytopeni eller med lægemiddelrelateret cytopeni i anamnesen samt til patienter i strålebehandling. Der er observeret svær leukopeni, neutropeni, anæmi, trombocytopeni, pancytopeni og knoglemarvssvigt hos patienter behandlet med ganciclovir. Behandling bør ikke påbegyndes, hvis det absolutte neutrofiltal er under 500 celler/µl, trombocytter er under 25.000 celler/µl, eller hæmoglobin er under 8 g/dl (se pkt. 4.2 og 4.8).

Det anbefales, at der udføres komplet blodtælling, inklusive trombocytter, under behandlingen. Hyppigere hæmatologisk monitorering kan være nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion og hos spædbørn og småbørn (se pkt. 4.8). I de første 14 dage af behandlingen anbefales det at monitorere hvide blodlegemer hver 2. dag (helst som differentialtest); hos patienter med lave neutrofilværdier (<1000 neutrofiler/µl) ved baseline, hos patienter, der tidligere har udviklet leukopeni under behandling med myelotoksiske midler, og hos patienter med nedsat nyrefunktion bør denne monitorering udføres dagligt.

For patienter med svær leukopeni, neutropeni, anæmi og/eller trombocytopeni anbefales det at overveje brug af hæmatopoietiske vækstfaktorer og/eller at afbryde behandlingen med ganciclovir (se pkt. 4.2 og 4.8).

Nedsat nyrefunktion

Patienter med nedsat nyrefunktion har øget risiko for toksicitet (særligt hæmatologisk toksicitet). Dosisreduktion er nødvendig (se pkt. 4.2 og 5.2).

Samtidig administration af andre lægemidler

Der er rapporteret krampeanfald hos patienter behandlet med imipenem-cilastatin og ganciclovir. Ganciclovir bør ikke anvendes sammen med imipenem-cilastatin, medmindre de potentielle fordele opvejer de potentielle risici (se pkt. 4.5).

Patienter behandlet med ganciclovir og didanosin, lægemidler, der vides at være myelosupprimerende eller påvirke nyrefunktionen, skal omhyggeligt monitoreres for tegn på øget toksicitet (se pkt. 4.5).

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 43 mg natrium pr. 500 mg hætteglas, svarende til 2 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Farmakokinetiske interaktioner

*Probenecid*

Samtidig administration af probenecid og oral ganciclovir har medført et statistisk signifikant fald i den renale clearance af ganciclovir og medført klinisk signifikant øget eksponering. En sådan effekt forventes også ved samtidig administration af intravenøs ganciclovir og probenecid. Patienter, der får probenecid samtidig med Ganciclovir "Oresund Pharma", bør derfor monitoreres omhyggeligt for ganciclovirtoksicitet.

*Didanosin*

Plasmakoncentrationen af didanosin var vedvarende forhøjet, når det blev givet sammen med ganciclovir. Ved intravenøse doser på 5 og 10 mg/kg/dag ses 38 % til 67 % stigning i didanosins AUC. Der ses ingen klinisk signifikant påvirkning af ganciclovir­koncentrationen. Patienterne bør monitoreres tæt for didanosintoksicitet (se pkt. 4.4).

*Andre antiretrovirale lægemidler*

Cytokrom P450 isoenzymer har ingen indvirkning på ganciclovirs farmakokinetik. Derfor forventes ingen farmakokinetiske interaktioner med proteasehæmmere og non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmere.

Farmakodynamiske interaktioner

*Imipenem –cilastatin*

Der har været rapporter om krampeanfald hos patienter behandlet med imipenem-cilastatin og ganciclovir samtidigt. Disse lægemidler bør ikke anvendes sammen, medmindre de potentielle fordele opvejer de potentielle risici (se pkt. 4.4).

*Zidovudin*

Både zidovudin og ganciclovir kan potentielt forårsage neutropeni og anæmi. Ved samtidig administration af disse lægemidler kan der forekomme en farmakodynamisk interaktion. Nogle patienter vil ikke kunne tåle samtidig behandling med fuld dosis (se pkt. 4.4).

Andre potentielle lægemiddelinteraktioner

Toksiciteten kan øges, hvis ganciclovir administreres sammen med andre lægemidler, der vides at være myelosupprimerende eller forbundne med nedsat nyrefunktion. Dette inkluderer antiinfektive midler (såsom dapson, pentamidin, flucytosin, amphotericin B, trimethoprim/sulfamethoxazol, immunsuppressiva (fx ciclosporin, tacrolimus, mycofenolatmofetil), antineoplastiske midler (fx vincristin, vinblastin, doxorubicin og hydroxyurinstof) såvel som nukleosider (inklusive zidovudin, stavudin og didanosin) og nukleotidanaloger (inklusive tenofovir og adefovir). Samtidig administration af disse lægemidler og ganciclovir bør derfor kun overvejes, hvis de potentielle fordele opvejer de potentielle risici (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Et klinisk studie med begrænset antal nyretransplanterede patienter, som fik Valcyte for prævention af CMV i op til 200 dage, viste at valganciclovir/ganciclovir påvirkede spermatogenesen, med nedsat sædcelle densitet og bevægelighed ved måling efter behandlingens afslutning. Denne påvirkning ser ud til at være reversibel og ca. 6 måneder efter seponering af Valcyte-behandlingen var den gennemsnitlige sædcelle densitet og bevægelighed genoprettet til niveauer som var sammenlignelige med niveauerne hos den ubehandlede kontrolgruppe.

I dyreforsøg nedsatte ganciclovir fertiliteten hos han- og hunmus og viste hæmning af spermatogenesen samt fremkaldte testikelatrofi hos mus, rotter og hunde ved klinisk relevante doser.

Baseret på kliniske og prækliniske studier anses det som sandsynligt, at ganciclovir kan forårsage midlertidig eller permanent hæmning af den humane spermatogenese (se pkt. 4.4 og 5.3).

Graviditet

Ganciclovirs sikkerhed ved anvendelse til gravide kvinder er ikke undersøgt. Ganciclovir passerer dog i udstrakt grad den humane placentabarriere. I dyrestudier har ganciclovir været forbundet med reproduktionstoksicitet og teratogenicitet (se pkt. 4.4 og 5.3). Ganciclovir bør derfor ikke anvendes til gravide kvinder, medmindre kvindens kliniske behov for behandling opvejer den potentielle teratogene risiko for fostret.

Prævention hos mænd og kvinder

På grund af potentiel reproduktionstoksicitet og teratogenicitet skal fertile kvinder informeres om at anvende effektiv prævention under behandlingen og i mindst 30 dage efter, behandlingen er afsluttet. Mandlige patienter skal informeres om at anvende barriere-prævention under behandlingen og i mindst 90 dage efter, behandlingen med ganciclovir er afsluttet, medmindre det er sikkert, at den kvindelige partner ikke risikerer graviditet (se pkt. 4.4 og 5.3).

Amning

Det vides ikke, om ganciclovir udskilles i human mælk, men det kan ikke udelukkes, at ganciclovir udskilles i mælken og forårsager alvorlige bivirkninger hos det ammede barn. Præklinisk data indikerer, at ganciclovir udskilles i mælken fra rotter. Amning skal derfor ophøre under behandling med ganciclovir (se pkt. 4.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Gancliclovir kan i høj grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Valganciclovir er et prodrug til ganciclovir, og bivirkninger set med valganciclovir kan forventes at forekomme med ganciclovir. Oral ganciclovir er ikke længere tilgængeligt, men de bivirkninger, der er rapporteret ved brug af dette, kan også forventes at forekomme hos patienter, der behandles intravenøst med ganciclovir. Derfor er alle de bivirkninger, der er rapporteret med intravenøs og oral ganciclovir samt med valganciclovir, inkluderet i bivirkningstabellen.

De alvorligste og hyppigst forekommende bivirkninger hos patienter behandlet med ganciclovir/valganciclovir er hæmatologiske bivirkninger og omfatter neutropeni, anæmi og trombocytopeni (se pkt. 4.4). Andre bivirkninger er angivet i tabellen nedenfor.

Bivirkningshyppigheden i skemaet over bivirkninger er baseret på en samlet population bestående af HIV-inficerede patienter (n = 1704) i vedligeholdelsesbehandling med ganciclovir eller valganciclovir. For agranulocytose, granulocytopeni og anafylaktisk reaktion er hyppigheden til gengæld baseret på erfaringer efter markedsføring. Bivirkningerne er listet ifølge MedDRA systemorganklasser. Hyppighedskategorierne er defineret på følgende måde: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) og meget sjælden (< 1/10.000).

Den samlede sikkerhedsprofil for ganciclovir/valganciclovir stemmer overens for HIV og transplantation populationer, dog ses nethindeløsning kun hos HIV-patienter med CMV-retinitis. Desuden er der forskelle i hyppigheden af bestemte bivirkninger. Intravenøs ganciclovir er forbundet med en lavere risiko for diarré sammenlignet med oral valganciclovir. Pyreksi, Candida-infektioner, depression, svær neutropeni (ANC <500/µL) og hudreaktioner er hyppigere rapporteret hos patienter med HIV. Blandt patienter der havde fået organtransplatation er der hyppigere blevet rapporteret nyre og lever dysfunktion.

Skema over bivirkninger

| **Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen** | **Hyppighed** |
| --- | --- |
| ***Infektioner og parasitære sygdomme:*** |
| Candida-infektioner, inklusive oral candidiasis | Meget almindelig |
| Infektion i de øvre luftveje |
| Sepsis | Almindelig |
| Influenza |
| Urinvejsinfektion |
| Cellulitis |
| ***Blod og lymfesystem:*** |
| Neutropeni | Meget almindelig |
| Anæmi |
| Trombocytopeni | Almindelig |
| Leukopeni |
| Pancytopeni |
| Knoglemarvssvigt | Ikke almindelig |
| Aplastisk anæmi | Sjælden |
| Agranulocytose\* |
| Granulocytopeni\* |
| ***Immunsystemet:*** |
| Hypersensitivitet | Almindelig |
| Anafylaktisk reaktion\* | Sjælden |
| ***Metabolisme og ernæring:*** |
| Nedsat appetit | Meget almindelig |
| Vægttab | Almindelig |
| ***Psykiske forstyrrelser:*** |
| Depression | Almindelig |
| Konfusion |
| Angst |
| Agitation | Ikke almindelig |
| Psykotiske forstyrrelser |
| Abnorme tanker |
| Hallucinationer |
| ***Nervesystemet:*** |
| Hovedpine | Meget almindelig |
| Søvnløshed | Almindelig |
| Perifer neuropati |
| Svimmelhed |
| Paræstesier |
| Hypæstesi |
| Kramper |
| Dysgeusi (smagsforstyrrelser) |
| Tremor | Ikke almindelig |
| ***Øjne:*** |
| Nedsat syn | Almindelig |
| Nethindeløsning |
| Mouches volantes  |
| Øjensmerter |
| Konjunktivitis |
| Makulaødem |
| ***Øre og labyrint:*** |
| Øresmerter | Almindelig |
| Døvhed | Ikke almindelig |
| ***Hjerte:*** |
| Arytmier | Ikke almindelig |
| ***Vaskulære sygdomme:***  |
| Hypotension | Almindelig |
| ***Luftveje, thorax og mediastinum*:** |
| Hoste | Meget almindelig |
| Dyspnø |
| ***Mave-tarm-kanalen:*** |
| Diarré | Meget almindelig |
| Kvamle |
| Opkastning |
| Abdominalsmerter |
| Dyspepsi | Almindelig |
| Flatulens |
| Smerter i øvre abdomen |
| Obstipation |
| Sår i munden |
| Dysfagi |
| Abdominal udspiling |
| Pankreatitis |
| ***Lever og galdeveje:*** |
|  Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet | Almindelig |
|  Unormal leverfunktion |
|  Forhøjet aspartat-aminotransferase |
| Forhøjet alanin-aminotransferase |
| ***Hud og subkutane væv:*** |
| Dermatitis | Meget almindelig |
| Nattesved | Almindelig |
| Pruritus |
| Udslæt |
| Alopeci |
| Tør hud | Ikke almindelig |
| Urticaria |
| ***Knogler, led, muskler og bindevæv:*** |
| Rygsmerter | Almindelig |
| Myalgi |
| Artralgi |
| Muskelspasmer |
| ***Nyrer og urinveje:*** |
| Nedsat nyrefunktion | Almindelig |
| Nedsat renal kreatininclearance |
| Forhøjet blod-kreatinin |
| Nyresvigt | Ikke almindelig |
| Hæmaturi |
| ***Det reproduktive system og mammae:*** |
| Mandlig infertilitet | Ikke almindelig |
| ***Almene symptomer og reaktioner fra administrationsstedet:*** |
| Pyreksi | Meget almindelig |
| Træthed |
| Reaktion ved injektionsstedet | Almindelig |
| Smerter |
| Kulderystelser |
| Almen utilpashed |
| Asteni |
| Brystsmerter | Ikke almindelig |

\* Hyppigheden for disse bivirkninger stammer fra erfaringer efter markedsføring, mens alle andre hyppighedskategorier er baseret på den hyppighed, der er registreret i kliniske studier.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Neutropeni*

Risko for neutropeni kan ikke forudsiges ud fra neutrofilocyttallet inden behandling. Neutropeni opstår sædvanligvis inden for den første eller anden uge efter, behandlingen er påbegyndt, og efter en kumulativ dosis på ≤200 mg/kg. Celletallet normaliseres sædvanligvis inden for 2-5 dage efter seponering af lægemidlet eller dosisreduktion (se pkt. 4.4).

*Svær neutropeni*

Svær neutropeni blev rapporteret hyppigere blandt HIV patienter (14 %), der fik vedligeholdelsesbehandling med valganciclovir, oral eller intravenøs ganciclovir (n=1704) sammenlignet med organtransplanterede patienter, som fik valganciclovir eller oral ganciclovir. Hos patienter, som fik valganciclovir eller oral ganciclovir op til dag 100 efter transplantation, var forekomsten af svær neutropeni på henholdsvis 5 % og 3 %, mens patienter, som fik valganciclovir op til dag 200 efter transplantation, var forekomsten af svær neutropeni på 10 %.

*Trombocytopeni*

Patienter med lavt trombocyttal ved baseline (<100.000/µl) har øget risiko for at udvikle trombocytopeni. Patienter med iatrogen immunsuppression på grund af behandling med immunsuppressive midler har større risiko for trombocytopeni end patienter med AIDS (se pkt. 4.4). Alvorlig trombocytopeni kan være forbundet med livstruende blødninger.

*Krampeanfald*

Der er rapporteret krampeanfald hos patienter behandlet med imipenem-cilastatin og ganciclovir (se pkt. 4.4 og 4.5).

*Nethindeløsning*

Denne bivirkning har kun været rapporteret i studier med HIV-patienter behandlet med ganciclovir for CMV-retinitis.

*Reaktioner ved injektionsstedet*

Reaktioner ved injektionsstedet er hyppigt forekommende hos patienter behandlet med ganciclovir. Ganciclovir "Oresund Pharma" bør administreres som anbefalet i pkt. 4.2 med henblik på at minimere risikoen for lokal vævsirritation.

Pædiatrisk population

Der er ikke gennemført formelle sikkerhedsstudier med ganciclovir hos børn < 12 år, men baseret på erfaringer med valganciclovir, et prodrug til ganciclovir, er den overordnede sikkerhedsprofil for det aktive stof ens hos voksne og børn. Neutropeni ses oftere hos børn, men der er ingen korrelation mellem neutropeni og infektionsrelaterede bivirkninger i den pædiatriske population. En højere risiko for cytopeni hos spædbørn og småbørn kræver omhyggelig monitoring af blodtælling i disse aldersgrupper (se pkt. 4.4).

Data for nyfødte og spædbørn med HIV/AIDS eller symptomatisk medfødt CMV-infektion behandlet med valganciclovir eller ganciclovir er begrænsede, dog synes sikkerheds­profilen at svare til den kendte sikkerhedsprofil for valganciclovir/ganciclovir.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Der har i kliniske forsøg samt efter markedsføring været rapporter om overdosering med intravenøs ganciclovir, nogle med dødeligt udfald. De fleste af rapporterne var enten ikke forbundet med bivirkninger eller omfattede én eller flere af nedenstående bivirkninger:

* Hæmatologisk toksicitet: myelosuppression inklusive pancytopeni, knoglemarvssvigt, leukopeni, neutropeni, granulocytopeni
* Levertoksicitet: hepatitis, leverfunktionsforstyrrelser
* Nyretoksicitet: forværring af hæmaturi hos en patient med allerede eksisterende nedsat nyrefunktion, akut nyreskade, forhøjet kreatinin.
* Gastrointestinal toksicitet: abdominalsmerter, diarré, opkastning
* Neurotoksicitet: generaliseret tremor, kramper

Behandling

Ganciclovir fjernes ved hæmodialyse og derfor kan hæmodialyse være gavnligt til at reducere eksponeringen hos patienter, der har fået en overdosis ganciclovir (se pkt. 5.2).

Yderligere information vedrørende særlige populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion: Det forventes, at overdosering af ganciclovir kan medføre øget nyretoksicitet hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen specifik information.

**4.10 Udlevering**

BEGR – kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, direkte virkende antivirale midler, nukleosider og nukleotider eksklusive revers-transkriptase-hæmmere, ATC-kode: J05AB06.

Virkningsmekanisme

Ganciclovir er en syntetisk analog af 2’-deoxyguanosin, der hæmmer replikation af herpesvira, både *in vitro* og *in vivo*. Følsomme humane vira inkluderer humant cytomegalovirus (HCMV), herpes simplex virus-1 og -2 (HSV-1 og HSV-2), humant herpesvirus-6, -7 og -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barr-virus (EBV), varicella zoster-virus (VZV) samt hepatitis B-virus. De kliniske studier har udelukkende evalueret effekten hos patienter med CMV-infektion.

I CMV-inficerede celler fosforyleres ganciclovir initialt til ganciclovirmonophosphat af den virale proteinkinase UL97. Yderligere fosforylering finder sted ved hjælp af flere cellulære kinaser til ganciclovirtriphosphat, der herefter langsomt metaboliseres intracellulært. Dette er vist at forekomme i HSV- og HCMV inficerede celler med halveringstider på henholdsvis 18 og 6-24 timer, efter ekstracellulært ganciclovir er fjernet. Da fosforylering i stor udstrækning er afhængig af den virale kinase, finder fosforyleringen af ganciclovir primært sted i virusinficerede celler.

Ganciclovirs virustatiske aktivitet er resultat af hæmningen af den virale DNA-syntese ved: (1) kompetitiv hæmning af inkorporering af deoxyguanosintriphosphat i DNA ved DNA-polymerase og (2) inkorporering af ganciclovirtriphosphat i viralt DNA medførende terminering eller – i meget begrænset omfang – elongering.

Antiviral aktivitet

*In vitro* antiviral aktivitet, målt som IC50 for ganciclovir mod CMV, er inden for området 0,08 µM (0,02 µg/ml) til 14 µM (3,57 µg/ml).

Klinisk virkning og sikkerhed

*Viral resistens*

Muligheden for viral resistens skal overvejes hos patienter, der gentagne gange oplever dårligt klinisk respons eller vedvarende viral udskillelse under behandling.

Viral resistens mod ganciclovir kan opstå ved selektion af mutationer i det virale kinasegen (UL97), der er ansvarligt for ganciclovir-monofosforylering og/eller det virale polymerasegen (UL54). Vira med mutationer i UL97-genet er kun resistente over for ganciclovir, mens vira med mutationer i UL54-genet er resistente over for ganciclovir og kan være krydsresistente over for andre antivirale midler, der også er rettet mod viral polymerase.

Pædiatrisk population

I et prospektivt studie fik 36 svært immunkompromitterede pædiatriske patienter (6 måneder - 16 år) med HIV- og CMV-infektion intravenøs ganciclovir i en dosis på 5 mg/kg per dag i 2 dage efterfulgt af oral ganciclovir i en medianperiode på 32 uger. Ganciclovir var effektivt med en toksicitetsprofil svarende til den, der ses hos voksne. Ganciclovir var forbundet med et fald i detektion af CMV ved dyrkning eller polymerasekædereaktion (PCR). Neutropeni var den eneste svære bivirkning, der blev observeret under studiet, og selvom seponering ikke var nødvendig hos nogen af børnene, havde 4 behov for behandling med granulocytkolonistimulerende faktor (G-CSF) for at opretholde et absolut neutrofiltal > 400 celler/mm3.

I et retrospektivt studie fik 122 levertransplanterede børn (16 dage - 18 år, medianalder 2,5 år) mindst 14 dages intravenøs ganciclovir 5 mg/kg 2 gange dagligt, efterfulgt af præventiv monitorering af CMV ved PCR. 43 patienter blev vurderet til at være i høj risiko for CMV og 79 var i den almindelige risikogruppe. Asymptomatisk CMV-infektion blev påvist ved PCR hos 34,4 % af patienterne og var mere sandsynlig i højrisiko-gruppen end i den almindelige risikogruppe (58,1 % *vs.* 21,8 %; p = 0,0001). 12 patienter (9,8 %) udviklede CMV-sygdom (8 i højrisikogruppen *vs*. 4 i den almindelige risikogruppe, p = 0,03). 3 patienter udviklede akut afstødning inden for 6 måneder efter påvisning af CMV, men hos 13 patienter fandt afstødning sted inden CMV. Der var ingen dødsfald sekundært til CMV. I alt 38,5 % af patienterne fik ikke yderligere antiviral behandling ud over den initiale postoperative profylakse.

En retrospektiv analyse sammenlignede sikkerheden og virkningen af ganciclovir og valganciclovir hos 92 nyre- og/eller levertransplanterede børn (i aldersgruppen 7 måneder -18 år, medianalder 9 år). Alle børnene fik intravenøs ganciclovir 5 mg/kg 2 gange dagligt i 2 uger efter transplantationen. Børn behandlet før 2004 fik herefter oral ganciclovir 30 mg/kg/dosis, op til 1 g/dosis, 3 gange dagligt (n = 41), mens børn behandlet efter 2004 fik valganciclovir op til 900 mg 1 gang dagligt (n = 51). Den samlede forekomst af CMV var 16 % (15/92 patienter). Tid til indtræden af CMV-infektion var sammenlignelig grupperne imellem.

I et randomiseret, kontrolleret studie fik 100 nyfødte (≤1 måned) med symptomatisk kongenital CMV-sygdom med CNS-påvirkning 6 ugers behandling med intravenøs ganciclovir 6 mg/kg hver 12. time eller ingen behandling. Ud af de 100 inkluderede patienter opfyldte 42 alle studiekriterier og blev evalueret audiometrisk ved såvel baseline som ved 6 måneders opfølgningen. Ud af disse fik 25 ganciclovir, og 17 fik ingen behandling. 21 af de 25 ganciclovirbehandlede patienter havde forbedret eller fortsat normal hørelse efter 6 måneder i forhold til baseline sammenlignet med 10/17 kontrolpatienter (henholdsvis 84 % og 59 %, p = 0,06). Ingen af de ganciclovirbehandlede patienter havde dårligere hørelse efter 6 måneder i forhold til baseline sammenlignet med 7 kontrolpatienter (p < 0,01). 1 år efter *baseline* havde 5/24 ganciclovirbehandlede patienter og 13/19 kontrolpatienter dårligere hørelse (p < 0,01). I løbet af studiet oplevede 29/46 patienter i ganciclovir-gruppen neutropeni sammenlignet med 9/43 kontrolpatienter (p < 0,1). Der var 9 dødsfald i løbet af studiet, 3 i ganciclovir-gruppen og 6 i kontrolgruppen. Ingen af dødsfaldene var relateret til studiemedicinen.

I et randomiseret, kontrolleret fase III-studie fik 100 nyfødte (alder 3-33 dage; medianalder 12 dage) med svær, symptomatisk kongenital CMV med CNS-påvirkning enten intravenøs ganciclovir 6 mg/kg 2 gange dagligt i 6 uger (n = 48) eller ingen antiviral behandling (n = 52). Spædbørn, der blev behandlet med ganciclovir, havde bedre neurologisk udvikling ved måned 6 og 12 sammenlignet med de spædbørn, der ikke fik antiviral behandling. Selvom de ganciclovirbehandlede spædbørns udvikling i mindre grad var forsinket, og deres neurologiske resultater var tættere på normalen, var de flestes udvikling stadig forsinket i forhold til normalen ved 6 ugers-, 6 måneders- og 12 måneders-alderen. Sikkerheden blev ikke undersøgt i dette studie.

Et retrospektivt studie undersøgte effekten af antiviral behandling på sent indsættende høretab hos spædbørn med kongenital CMV-infektion (aldersgruppe 4-34 måneder, gennemsnitsalder 10,3±7,8 måneder, medianalder 8 måneder). Studiet inkluderede 21 spædbørn med normal hørelse ved fødslen, som udviklede sent indsættende høretab. Den antivirale behandling bestod af:

- Intravenøs ganciclovir 5 mg/kg dagligt i 6 uger efterfulgt af oral valganciclovir 17 mg/kg 2 gange dagligt i 6 uger, herefter dagligt indtil 1 årsalderen, eller

- Oral valganciclovir 17 mg/kg 2 gange dagligt i 12 uger, herefter dagligt i 9 måneder.

Ingen af børnene havde behov for cochlea-implantat, og høretabet forbedredes på 83 % af de ører, der var påvirket ved *baseline*. Neutropeni var den eneste rapporterede bivirkning, og seponering var ikke nødvendig hos nogen patienter.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Den systemiske eksponering (AUC0-∞), rapporteret efter dosering med en enkelt 1 times intravenøs infusion af 5 mg/kg ganciclovir hos voksne levertransplanterede patienter, var i gennemsnit 50,6 µg.h/ml (CV % 40). I denne patientpopulation var peak plasmakoncentrationen (Cmax) i gennemsnit 12,2 µg/ml (CV % 24).

Fordeling

Fordelingsvolumen for intravenøst administreret ganciclovir er korreleret til kropsvægt. Fordelingsvolumen ved steady state er 0,54-0,87 L/kg. Plasmaproteinbindingen er 1 %-2 % ved ganciclovirkoncentrationer på 0,5-51 µg/ml. Ganciclovir passerer over i cerebrospinalvæsken, hvor de observerede koncentrationer ligger på 24 %-67 % af plasmakoncentrationen.

Biotransformation

Ganciclovir metaboliseres ikke i betydelig grad.

Elimination

Ganciclovir elimineres primært renalt via glomerulær filtration og aktiv tubulær sekretion af uomdannet ganciclovir. Hos patienter med normal nyrefunktion kan mere end 90 % af den intravenøst administrerede ganciclovirdosis genfindes uomdannet i urinen inden for 24 timer. Gennemsnitlig systemisk clearance ligger i området 2,64 ± 0,38 ml/min/kg (N = 15) til 4,52 ± 2,79 ml/min/kg (N = 6), og den renale clearance ligger i området 2,57 ± 0,69 ml/min/kg (N = 15) til 3,48 ± 0,68 ml/min/kg (N = 20), svarende til 90 %-101 % af administreret ganciclovir. Halveringstid hos patienter uden nedsat nyrefunktion ligger i området 2,73 ± 1,29 (N = 6) til 3,98 ± 1,78 timer (N = 8).

Linearitet/non-linearitet

Intravenøs ganciclovir udviser lineær farmakokinetik i dosisintervallet 1,6-5,0 mg/kg.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Den totale clearance af ganciclovir er lineært korreleret med kreatininclearance. Hos patienter med let, middelsvær og svært nedsat nyrefunktion er der set gennemsnitlig systemisk clearance på henholdsvis 2,1; 1 og 0,3 ml/min/kg. Patienter med nedsat nyrefunktion har forlænget eliminationshalveringstid. Blandt patienter med svær nedsat nyrefunktion kan eliminationshalveringstiden være øget op til 10 gange (se pkt. 4.2 for dosisjustering til patienter med nedsat nyrefunktion).

Patienter med nedsat nyrefunktion i hæmodialyse

I løbet af en 4-timers hæmodialyse-session reduceres plasmakoncentrationen af ganciclovir efter intravenøs administration med ca. 50 %.

Ved intermitterende hæmodialyse spændte estimater for ganciclovir-clearance fra 42 til 92 ml/min, hvilket giver en intradialytisk halveringstid på 3,3-4,5 timer. Den andel af ganciclovir, der fjernes ved en enkelt dialyse-session, varierer fra 50 % til 63 %. Estimater for ganciclovir-clearance ved kontinuerlig dialyse er lavere (4,0-29,6 ml/min), men medfører, at mere ganciclovir fjernes over et dosisinterval.

Patienter med nedsat leverfunktion

Sikkerheden og effekten af ganciclovir er ikke blevet undersøgt blandt patienter med nedsat leverfunktion. Farmakokinetikken af ganciclovir burde ikke påvirkes af nedsat leverfunktion, da ganciclovir bliver udskilt gennem nyrerne. Derfor er der ikke lavet specifikke dosis anbefalinger (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken af intravenøs ganciclovir (administreret som 200 mg/m2 dosis) blev undersøgt på tværs af to pædiatriske studier med levertransplanterede patienter (n=18) og nyretransplanterede patienter (n=25) i alderen 3 måneder til 16 år. Farmakokinetikken blev evalueret med en populationsfarmakokinetisk model. Kreatininclearance (CrCL) var identificeret som en statistisk signifikant kovariat for ganciclovir clearance, og patientens højde var en statistisk signifikant kovariat for ganciclovir clearance, *steady state* volumen og perifert distributionsvolumen. Når CrCL og højde blev inkluderet i modellen, forklarede dette de tilsyneladende forskelle i ganciclovirs farmakokinetik på tværs af forskellige aldersgrupper. Hverken alder, køn eller typen af organtransplantation var signifikante kovariater i disse populationer. Tabel 1 viser de estimerede farmakokinetiske parametre per aldersgruppe.

**Tabel 1 Farmakokinetiske parametre efter ganciclovir i.v. udregnet udfra BSA (200 mg/m2) hos nyre- og levertransplanterede patienter som medianer (minimal-maximale).**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | < 6 år | 6 til < 12 år | ≥12 til <16 år |
|  | n=17 | n=9 | n=17 |
| Cl(l/h) | 4,23 (2,11-7,92) | 4,03 (1,88-7,8) | 7,53 (2,89-16,8) |
| Vcent (l) | 1,83 (0,45-5,05) | 6,48 (3,34-9,95) | 12,1 (3,6-18,4) |
| Vperifer (l) | 5,81 (2,9-11,5) | 16,4 (11,3-20,1) | 27 (10,6-39,3) |
| Vss (l)AUC0-24h (μg.h/ml)Cmax (μg/ml) | 8,06 (3,35-16,6)24,3 (14,1-38,9)12,1 (9,17-15) | 22,1 (14,6-30,1)40,4 (17,7-48,6)13,3 (4,73-15) | 37,9 (16,5-57,2)37,6 (19,2-80,2)12,4 (4,57-30,8) |

Farmakokinetikken af intravenøs ganciclovir blev undersøgt hos en lille gruppe af småbørn og børn med normal nyrefunktion i alderen 9 måneder til 12 år (n=10, gennemsnitsalder 3,1 år), som havde fået doseringsregimet som er godkendt for voksne (5 mg/kg intravenøs infusion administreret over 1 time). Eksponeringen, som blev målt med middelværdi AUC0−∞ på dag 1 (n=10) og AUC0-12, på dag 14 (n=7), var henholdsvis 19,4 ± 7,1 og 24,1 ± 14,6 μg.h/ml med tilsvarende Cmax værdier på henholdsvis 7,59 ± 3,21 μg/ml (dag 1) og 8,31 ± 4,9 μg/ml (dag 14). Der blev observeret en trend til lavere eksponering hos yngre pædiatriske patienter med legemsvægt-baseret dosering i dette studie. Hos pædiatriske patienter op til 5 år var gennemsnitsværdierne for AUC0-∞ på dag 1 (n=7) og AUC0-12h på dag 14 (n=4) henholdsvis 17,7 ± 5,5 and 17,1 ± 7,5 µg.h/ml.

Ganciclovir intravenøs doseringsregime baseret på BSA og nyrefunktion (3x BSA x CrCLS), afledt fra den pædiatriske doseringsalgoritme for valganciclovir, giver sammenlignelig ganciclovir eksponering hos den pædiatriske population fra fødsel til 16 år (se tabel 2).

**Tabel 2 Simulerede\* ganciclovir AUC0-24h (μg • h/mL) for pædiatriske patienter behandlet med ganciclovir dosis (mg) på 3xBSAxCrCLS, givet som 1 times infusion.**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | < 4 måneder | ≥ 4 måneder til ≤ 2 år | > 2 til < 6 år | ≥ 6 til < 12 år | ≥ 12 til ≤ 16 år | Alle patienter |
| Antal patientersimulerede | 781 | 384 | 86 | 96 | 126 | 1473 |
| Median | 55,6 | 56,9 | 54,4 | 51,3 | 51,4 | 55,4 |
| Middelværdi | 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 |
| PatienterAUC < 40 µg • h/ml | 89(11 %) | 38(10 %) | 13(15 %) | 23(24 %) | 28(22 %) | 191(13 %) |
| Patienter AUC 40−60 µg • h/ml | 398(51 %) | 195(51 %) | 44(51 %) | 41(43 %) | 63(50 %) | 741(50 %) |
| PatienterAUC > 60 µg • h/ml | 294(38 %) | 151(39 %) | 29(34 %) | 32(33 %) | 35(28 %) | 541(37 %) |

*AUC = arealet under plasmakoncentration‑tid kurve; BSA = body surface area (legemsoverflade);*

*CrCL = kreatininclearance; max = maksimal; min = minimal.*

*\* Simulationerne var udført med anvendelse af en valideret pædiatrisk populations­farmakokinetisk model og demografiske data fra pædiatriske patienter, som fik valganciclovir eller ganciclovir behandling i kliniske studier (n=1473 datasæt)*

Ældre

Der er ikke udført studier hos voksne over 65 år (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Ganciclovir er mutagent i muselymfomceller og klastogent i pattedyrceller. Dette er konsistent med de positive karcinogenicitetsstudier med ganciclovir hos mus. Ganciclovir er potentielt karcinogent.

Ganciclovir forårsager nedsat fertilitet og teratogenicitet hos dyr. På baggrund af dyrestudier, hvor hæmning af spermatogenese induceres ved systemisk ganciclovir-eksponering under terapeutisk niveau, er det sandsynligt, at ganciclovir kan hæmme den humane spermatogenese.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumhydroxid (til pH-justering).

Saltsyre (til pH-justering).

**6.2 Uforligeligheder**

Må ikke anvendes samtidig med opløsninger indeholdende parabener (parahydroxy­benzoater), såsom bakteriostatisk vand til injektionsvæsker. Dette kan forårsage udfældning.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

5 år.

Efter rekonstitution:

Det rekonstituerede præparats kemiske og fysiske i-brug-holdbarhed i hætteglasset er dokumenteret at være 12 timer ved 20-25 °C. Må ikke opbevares i køleskab eller fryses.

Ud fra en mikrobiologisk betragtning bør det rekonstituerede koncentrat anvendes straks, medmindre rekonstitutionsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold inden brug brugerens ansvar.

Efter fortynding:

Der er vist kemisk og fysisk i-brug-holdbarhed efter fortynding i 24 timer ved 2-8 °C. Må ikke fryses.

Ud fra en mikrobiologisk betragtning bør den fortyndede infusionsvæske anvendes straks, medmindre rekonstitutionsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold inden brug brugerens ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

10 ml klare hætteglas med brombutylgummiprop og aluminiumshætte, der kan vippes af.

Pakningsstørrelse:

1, 5 eller 10 hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

*Metode til håndtering og bortskaffelse af ganciclovir*

Da ganciclovir vurderes at være potentielt teratogent og karcinogent hos mennesker, skal der udvises forsigtighed ved håndtering og bortskaffelse af Ganciclovir "Oresund Pharma" (se pkt. 4.4 og 4.8). Ganciclovir opløsninger har en høj pH (9-11).

UNDGÅ INDTAGELSE, INHALERING ELLER DIREKTE KONTAKT MED HUD ELLER SLIMHINDER

Hvis ganciclovir kommer i kontakt med hud eller slimhinder, vaskes grundigt med vand og sæbe. I tilfælde af kontakt med øjnene skylles grundigt med sterilt vand, eller med postevand hvis sterilt vand ikke er tilgængeligt.

*Rekonstitution*

Hvert 10 ml hætteglas i klart glas indeholder det der svarer til 500 mg af den frie base af ganciclovir. Indholdet af hætteglasset skal forberedes til administration på følgende måde ved brug af aseptisk teknik:

1. Frysetørret ganciclovir skal rekonstitueres med 10 ml sterilt vand til injektionsvæsker ved injektion i hætteglasset. Brug ikke bakteriostatisk vand til injektionsvæsker indeholdende parabener (parahydroxybenzoater), da disse er uforligelige med ganciclovir.
2. Ryst hætteglasset i 60 sekunder for at opløse lægemidlet. Efter rekonstituering indeholder hætteglasset en klar opløsning og er praktisk talt fri for synlige partikler.
3. Den rekonstituerede opløsning skal inspiceres for tilstedeværelsen af partikler før tilsætning til infusionsvæske.
4. Kemisk og fysisk stabilitet af den rekonstituerede opløsning i hætteglasset er blevet påvist i 12 timer ved 20-25 °C. Den må ikke fryses.

*Klargøring af infusionsopløsningen*

Baseret på patientens vægt og den terapeutiske indikation skal det passende beregnede volumen udtages fra hætteglasset og tilsættes en egnet infusionsvæske (normalt 100 ml) til administration over en periode på 1 time.

Følgende infusionsvæsker er fundet kemisk og fysisk forligelige med ganciclovir: natriumchlorid 9 mg/ml, glucose 50 mg/ml, Ringers opløsning, Ringers laktatopløsning.

Hver ganciclovirholdig infusionsopløsning skal bruges inden for 24 timer efter tilberedning for at reducere risikoen for bakteriel kontaminering. Resten af den rekonstituerede opløsning i hætteglasset skal kasseres efter 12 timer.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Øresund Pharma ApS

Orient Plads 1

2150 Nordhavn

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

66969

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

4. januar 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

19. august 2024