

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ganciclovir Sandoz 500 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon bevat 543 mg ganciclovirnatrium, overeenkomend met 500 mg ganciclovir  
Na reconstitutie in 10 ml water voor injecties bevat 1 ml van de oplossing 50 mg ganciclovir.

Hulpstof met bekend effect: 43 mg natrium per injectieflacon (4,3 mg natrium per ml oplossing).  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.  
Witte tot gebroken witte poreuze plak of poeder.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Ganciclovir Sandoz is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder voor de:

- behandeling van cytomegalovirus (CMV)-aandoening bij immuungecompromitteerde patiënten;
- preventie van CMV-aandoening als pre-emptieve therapie bij patiënten met een immunosuppressie veroorzaakt door een geneesmiddel (bijvoorbeeld na een orgaantransplantatie of chemotherapie bij kanker).

Ganciclovir Sandoz is ook geïndiceerd voor gebruik vanaf de geboorte voor de:

- preventie van CMV-aandoening als universele profylaxe bij patiënten met een immunosuppressie veroorzaakt door een geneesmiddel (bijvoorbeeld na een orgaantransplantatie of chemotherapie bij kanker).

Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antivirale middelen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### ***Behandeling van CMV-aandoening***

*Volwassenen en pediatrische patiënten  $\geq 12$  jaar met een normale nierfunctie*

- Inductiebehandeling: 5 mg/kg toegediend per intraveneus infuus over 1 uur, om de 12 uur gedurende 14-21 dagen.
- Onderhoudsbehandeling: aan immuungecompromitteerde patiënten die risico lopen op een terugval kan onderhoudsbehandeling worden gegeven. 5 mg/kg toegediend per intraveneus infuus over 1 uur eenmaal per dag gedurende 7 dagen per week of 6 mg/kg eenmaal per dag gedurende 5 dagen per week. De duur van de onderhoudsbehandeling moet bepaald worden op individuele basis, lokale behandelrichtlijnen moeten worden geraadpleegd.

- Behandeling van ziekteprogressie: elke patiënt bij wie progressie van de CMV-aandoening optreedt, ofwel tijdens onderhoudsbehandeling ofwel omdat de behandeling met ganciclovir is gestopt, kan herbehandeld worden met het inductiebehandelingschema.

*Pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot < 12 jaar:*

De beschikbare gegevens voor kinderen staan beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsaanbeveling worden gedaan.

*Preventie van CMV-aandoening als pre-emptieve therapie*

Volwassenen en pediatrische patiënten  $\geq 12$  jaar met een normale nierfunctie:

- Inductiebehandeling: 5 mg/kg toegediend per intraveneus infuus over 1 uur, om de 12 uur gedurende 7-14 dagen.
- Onderhoudsbehandeling: 5 mg/kg toegediend per intraveneus infuus over 1 uur eenmaal per dag gedurende 7 dagen per week of 6 mg/kg eenmaal per dag gedurende 5 dagen per week. De duur van de onderhoudsbehandeling wordt bepaald op basis van het risico op CMV-aandoening, lokale behandelrichtlijnen moeten worden geraadpleegd.

*Pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot < 12 jaar:*

De beschikbare gegevens voor kinderen staan beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsaanbeveling worden gedaan.

*Preventie van CMV-aandoening als universele profylaxe*

Volwassenen en pediatriche patiënten  $> 16$  jaar:

5 mg/kg toegediend per intraveneus infuus over 1 uur eenmaal per dag gedurende 7 dagen per week of 6 mg/kg eenmaal per dag gedurende 5 dagen per week. De duur van de onderhoudsbehandeling wordt bepaald op basis van het risico op CMV-aandoening, lokale behandelrichtlijnen moeten worden geraadpleegd.

*Kinderen vanaf de geboorte tot  $\leq 16$  jaar:*

De aanbevolen eenmaal daagse dosis van ganciclovir toegediend per intraveneus infuus over 1 uur is gebaseerd op het lichaamsoppervlak (BSA) met behulp van de Mosteller-BSA-formule en de creatinineklaring (CrCl) afgeleid van de Schwartz-formule (CrClS), en deze dosis wordt berekend met behulp van de vergelijkingen hieronder. De duur van de universele profylaxe wordt bepaald op basis van het risico op CMV-aandoening en moet bepaald worden op individuele basis.

Pediatriche dosis (mg) = 3 x BSA x CrClS (zie Mosteller-BSA-formule en Schwartz-creatinineklaringformule hieronder).

Als de berekende Schwartz-creatinineklaring 150 ml/min/1,73m<sup>2</sup> overstijgt, dan moet een maximale waarde van 150 ml/min/1,73m<sup>2</sup> worden gebruikt in de vergelijking:

$$\text{Mosteller-BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{lengte (cm)} \times \text{gewicht (kg)}}{3600}}$$

$$\text{Schwartz-creatinineklaring (ml / min / 1,73m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{lengte (cm)}}{\text{serumcreatinine (mg / dl)}}$$

waarbij  $k = 0,33$  voor patiënten  $< 1$  jaar met een laag geboortegewicht,  $0,45$  voor patiënten  $< 2$  jaar,  $0,55$  voor jongens van 2 tot  $< 13$  jaar en meisjes van 2 tot 16 jaar, en  $0,7$  voor jongens van 13 tot 16 jaar. Gebruik de dosering voor volwassenen voor patiënten ouder dan 16 jaar.

De vermelde  $k$ -waarden zijn gebaseerd op de Jaffe-methode voor het meten van serumcreatinine en kunnen een correctie nodig hebben als enzymatische methoden worden gebruikt.

Het wordt aanbevolen om de serumcreatinineniveaus, de lengte en het lichaamsgewicht regelmatig te controleren en de dosis zo nodig aan te passen.

### Speciale doseringsadviezen

#### *Verminderde nierfunctie*

Bij pediatrie patiënten (vanaf de geboorte tot  $\leq 16$  jaar) met een verminderde nierfunctie die met een profylactische dosis ganciclovir worden behandeld die berekend is met behulp van het  $3 \times \text{BSA} \times \text{CrCl}$  doseringsalgoritme, is doseringsaanpassing niet verder nodig aangezien deze dosering al gecorrigeerd is voor creatinineklaring.

Bij patiënten van 12 jaar en ouder met een verminderde nierfunctie die op basis van lichaamsgewicht in mg/kg met pre-emptieve therapie worden behandeld voor CMV-aandoening, moet de mg/kg dosis van ganciclovir worden aangepast op geleide van de creatinineklaring zoals weergegeven in de onderstaande tabel (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Doseringsaanpassingen bij patiënten met een verminderde nierfunctie die worden behandeld met mg/kg doseringen:

<b>CrCl</b>	<b>Inductiedosering</b>	<b>Onderhoudsdosering</b>
>70 mL/min	5,0 mg/kg q12 uur	5,0 mg/kg/dag
50-69 mL/min	2,5 mg/kg q12 uur	2,5 mg/kg/dag
25-49 mL/min	2,5 mg/kg/dag	1,25 mg/kg/dag
10-24 mL/min	1,25mg/kg/dag	0,625 mg/kg/dag
<10 mL/min	1,25 mg/kg 3x/week na hemodialyse	0,625 mg/kg 3x/week na hemodialyse

Een geschatte creatinineklaring kan worden berekend aan de hand van het serumcreatinine met de volgende formule:

$$\text{Mannen} = \frac{(140 - \text{leeftijd [jaren]}) \times (\text{lichaamsgewicht [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{serumcreatinine [micromol/l]})}$$

$$\text{Vrouwen} = 0,85 \times \text{waarde voor mannen}$$

Omdat doseringsaanpassing wordt aanbevolen bij patiënten met een verminderde nierfunctie, moet de serumcreatininespiegel of de geschatte creatinineklaring gecontroleerd worden.

#### *Verminderde leverfunctie*

De veiligheid en werkzaamheid van Ganciclovir zijn niet onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

#### *Ernstige leukopenie, neutropenie, anemie, trombocytopenie en pancytopenie*

Zie rubriek 4.4 vóór aanvang van de behandeling.

Als er een aanzienlijke daling van het aantal bloedcellen optreedt tijdens de behandeling met ganciclovir, moet een behandeling met hematopoëtische groeifactoren en/of onderbreking van de behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

#### *Ouderen*

Er zijn geen onderzoeken gedaan naar de veiligheid of de werkzaamheid van ganciclovir bij ouderen. Aangezien de nierfunctie achteruit gaat met de leeftijd moet bij ouderen extra gelet worden op de gesteldheid van de nieren als ganciclovir wordt toegediend (zie rubriek 4.2).

## Wijze van toediening

### Waarschuwing:

Ganciclovir moet per intraveneus infuus over 1 uur worden toegediend waarbij de concentratie niet boven de 10 mg/ml mag komen. Vermijd toediening van een snelle intraveneuze injectie of intraveneuze bolusinjectie omdat de excessieve plasmaspiegels die ontstaan de toxiciteit van ganciclovir kunnen verhogen.

Niet toedienen als intramusculaire of subcutane injectie omdat dit ernstige weefselirritatie kan veroorzaken door de hoge pH (~11) van gancicloviro oplossingen (zie rubriek 4.8).

De aanbevolen dosering, frequentie en infusiesnelheid mag niet worden overschreden. Ganciclovir Sandoz is een poeder voor oplossing voor infusie. Na reconstitutie is Ganciclovir Sandoz een kleurloze tot lichtgelige oplossing, vrijwel zonder zichtbare deeltjes.

De infusie dient toegediend te worden in een ader met toereikende bloedstroom, bij voorkeur via een plastic canule.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### *Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel:*

Omdat ganciclovir wordt beschouwd als mogelijk teratogeen en carcinogeen voor de mens, moet voorzichtigheid betracht worden bij het hanteren ervan (zie rubriek 6.6).

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor valganciclovir of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Kruisovergevoeligheid

Door de overeenkomst in de chemische structuur van ganciclovir en die van aciclovir en penciclovir, is een kruisovergevoeligheid tussen deze geneesmiddelen mogelijk. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van Ganciclovir Sandoz aan patiënten met overgevoeligheid voor aciclovir of penciclovir (of voor hun respectieve pro-drugs, valaciclovir of famciclovir).

### Mutageniteit, teratogeniteit, carcinogeniteit, vruchtbaarheid en anticonceptie

Voor aanvang van de ganciclovirbehandeling moeten de patiënten op de mogelijke risico's voor de foetus worden gewezen. Uit dieronderzoek is gebleken dat ganciclovir mutageen, teratogeen, aspermatogeen en carcinogeen is en de vruchtbaarheid schaadt. Het wordt ook als aannemelijk beschouwd dat ganciclovir tijdelijk of permanent de spermatogenese remt (zie rubriek 4.6, 4.8 en 5.3).

Daarom moet ganciclovir voor de mens als potentieel teratogeen en carcinogeen worden beschouwd met de mogelijkheid dat het geboortefwijkingen en kanker veroorzaakt. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet daarom aangeraden worden tijdens de behandeling en gedurende ten minste 30 dagen daarna effectieve anticonceptie toe te passen. Mannen moet aangeraden worden een condoom te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 90 dagen daarna, tenzij het zeker is dat de vrouwelijke partner niet de kans loopt zwanger te worden (zie rubriek 4.6, 4.8 en 5.3).

Toepassing van ganciclovir vereist uiterste voorzichtigheid, met name bij pediatrische patiënten, vanwege de potentiële langetermijncarcinogeniteit en reproductietoxiciteit. De voordelen van de behandeling

moeten in elk geval zorgvuldig worden afgewogen en duidelijk opwegen tegen de risico's (zie rubriek 4.2). Raadpleeg de behandelrichtlijnen.

### Myelosuppressie

Ganciclovir Sandoz moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met reeds bestaande hematologische cytopenie of met een geneesmiddelgerelateerde hematologische cytopenie in de anamnese en bij patiënten die behandeld worden met radiotherapie.

Ernstige leukopenie, neutropenie, anemie, trombocytopenie, pancytopenie en beenmergfalen zijn waargenomen bij patiënten die met ganciclovir werden behandeld. Als het absolute neutrofielenaantal lager is dan 500 cellen/ $\mu$ l of als het trombocytenaantal lager is dan 25.000 cellen/ $\mu$ l of als het hemoglobinepeil lager is dan 8 g/dl, mag de therapie niet worden gestart (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Het wordt aanbevolen het complete bloedbeeld, waaronder het aantal trombocyten, te controleren tijdens de behandeling. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie en bij neonaten en zuigelingen (zie rubriek 4.8) kan een frequentere controle van het bloedbeeld geboden zijn. Het wordt aanbevolen om tijdens de eerste 14 dagen van de toediening het aantal witte bloedcellen om de dag te controleren (bij voorkeur met een differentiële telling). Deze controle moet dagelijks worden uitgevoerd bij patiënten met een laag neutrofielenaantal bij baseline ( $< 1.000$  neutrofielen/ $\mu$ l), bij patiënten die leukopenie ontwikkelden tijdens een eerdere therapie met andere myelotoxische middelen en bij patiënten met verminderde nierfunctie.

Het wordt aanbevolen om bij patiënten met ernstige leukopenie, neutropenie, anemie en/of trombocytopenie de behandeling met hematopoëtische groeifactoren en/of onderbreking van de ganciclovirbehandeling te overwegen (zie rubriek 4.2 en 4.8).

### Verminderde nierfunctie

Patiënten met een verminderde nierfunctie hebben een hoger toxiciteitsrisico (met name hematologische toxiciteit). Dosisverlaging is vereist (zie rubriek 4.2 en 5.2).

### Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Convulsies zijn gemeld bij patiënten die gelijktijdig imipenem-cilastatine en ganciclovir kregen toegediend. Ganciclovir mag niet gelijktijdig met imipenem-cilastatine worden gebruikt, tenzij de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's (zie rubriek 4.5).

Patiënten die behandeld worden met ganciclovir en didanosine, geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze myelosuppressief zijn of die de nierfunctie beïnvloeden, dienen nauwgezet gecontroleerd te worden op tekenen van additieve toxiciteit (zie rubriek 4.5).

### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 43 mg natrium per dosis van 500 mg per flacon, overeenkomend met 2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Farmacokinetische interacties

#### *Probenecide*

Gelijktijdige toediening van probenecide en oraal ganciclovir resulteerde in een statistisch significante vermindering van de renale klaring van ganciclovir hetgeen leidde tot een klinisch significant toegenomen blootstelling. Een dergelijk effect wordt ook verwacht tijdens gelijktijdige toediening van intraveneus ganciclovir en probenecide. Daarom dienen patiënten die probenecide en Ganciclovir Sandoz gebruiken, nauwgezet gecontroleerd te worden op ganciclovirtoxiciteit.

### *Didanosine*

De plasmaconcentraties van didanosine waren consistent verhoogd wanneer het gelijktijdig met ganciclovir werd toegediend. Bij intraveneuze doses van 5 en 10 mg/kg/dag werd een toename van de AUC van didanosine waargenomen, variërend van 38% tot 67%. Er was geen klinisch significant effect op de ganciclovirconcentraties. Patiënten moeten nauwgezet gecontroleerd worden op didanosinetoxiciteit (zie rubriek 4.4).

### Andere antiretrovirale middelen

Cytochroom P450-isoenzymen spelen geen rol bij de farmacokinetiek van ganciclovir. Daarom worden farmacokinetische interacties met proteaseremmers en non-nucleoside reverse transcriptaseremmers niet verwacht.

### Farmacodynamische interacties

#### *Imipenem-cilastatine*

Convulsies zijn gemeld bij patiënten die gelijktijdig imipenem-cilastatine en ganciclovir kregen toegediend. Deze geneesmiddelen moeten niet gelijktijdig worden toegediend tenzij de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's (zie rubriek 4.4).

#### Zidovudine

Zowel zidovudine als ganciclovir hebben de potentie om neutropenie en anemie te veroorzaken. Een farmacodynamische interactie kan optreden bij gelijktijdig gebruik van deze middelen. Sommige patiënten kunnen wellicht niet de volledige dosering van deze geneesmiddelen verdragen (zie rubriek 4.4).

### Andere potentiële geneesmiddelinteracties

Toxiciteit kan toenemen wanneer ganciclovir gelijktijdig wordt toegediend met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze myelosuppressief zijn of die geassocieerd worden met verminderde nierfunctie. Hieronder vallen ook anti-infectieuze geneesmiddelen (waaronder dapson, pentamidine, flucytosine, amfotericine B, trimethoprim/sulfamethoxazol), immunosuppressiva (bijvoorbeeld ciclosporine, tacrolimus, mycofenolaatmofetil), antineoplastische geneesmiddelen (bijvoorbeeld vincristine, vinblastine, doxorubicine en hydroxyureum) alsook nucleosideanaloga (waaronder zidovudine, stavudine en didanosine) en nucleotideanaloga (waaronder tenofovir, adefovir). Daarom mag gelijktijdig gebruik van ganciclovir met een van deze geneesmiddelen alleen worden overwogen als de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's (zie rubriek 4.4).

### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vruchtbaarheid

In dieronderzoek verminderde ganciclovir de vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke muizen. Het wordt waarschijnlijk geacht dat ganciclovir tijdelijk of permanent de humane spermatogenese remt op basis van het optreden van aspermatogenese in dieronderzoek bij blootstelling aan ganciclovir onder de therapeutische waarden (zie rubriek 4.4).

### Zwangerschap

De veiligheid van ganciclovir voor gebruik bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld. Ganciclovir passeert echter gemakkelijk de humane placenta. In dieronderzoek met ganciclovir werden reproductietoxiciteit en teratogeniteit waargenomen (zie rubriek 4.4 en 5.3). Daarom mag ganciclovir niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische noodzaak om de moeder te behandelen opweegt tegen het potentiële teratogene risico voor de foetus.

#### Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Als gevolg van de mogelijke reproductietoxiciteit en teratogeniteit moet vrouwen in de vruchtbare leeftijd aangeraden worden tijdens de behandeling en gedurende ten minste 30 dagen daarna effectieve anticonceptie toe te passen. Mannen moet aangeraden worden een condoom te gebruiken tijdens de ganciclovirbehandeling en gedurende ten minste 90 dagen daarna, tenzij het zeker is dat de vrouwelijke partner niet zwanger kan worden (zie rubriek 4.4 en 5.3).

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of ganciclovir in de moedermelk wordt uitgescheiden, maar de mogelijkheid dat ganciclovir wordt uitgescheiden in de moedermelk en ernstige bijwerkingen veroorzaakt bij de zuigeling die borstvoeding krijgt, kan niet worden uitgesloten. Gegevens uit dieronderzoek tonen aan dat ganciclovir wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Daarom moet de borstvoeding worden gestopt tijdens de behandeling met ganciclovir (zie rubriek 4.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Ganciclovir kan grote invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.4).

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Valganciclovir is een prodrug van ganciclovir en bijwerkingen waarvan bekend is dat ze samenhangen met het gebruik van valganciclovir, kunnen naar verwachting ook optreden bij ganciclovir. De orale toedieningsvorm van ganciclovir is niet meer beschikbaar, maar bijwerkingen die werden gemeld bij het gebruik ervan kunnen naar verwachting ook optreden bij patiënten die intraveneus ganciclovir ontvangen. Daarom staan bijwerkingen die optraden bij intraveneus of oraal ganciclovir of bij valganciclovir vermeld in de tabel.

De ernstigste en vaakst voorkomende bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met ganciclovir/valganciclovir zijn hematologische reacties waaronder neutropenie, anemie en trombocytopenie (zie rubriek 4.4). Andere bijwerkingen staan weergegeven in onderstaande tabel.

De frequenties van bijwerkingen weergegeven in de tabel zijn afkomstig van een gepoolde populatie van patiënten met hiv-infectie (n = 1704) die een onderhoudsbehandeling kregen met ganciclovir of valganciclovir. Een uitzondering hierop zijn de frequenties van agranulocytose, granulocytopenie en anafylactische reactie, welke afkomstig zijn uit ervaringen na het op de markt komen. De bijwerkingen worden weergegeven volgens MedDRA systeem/orgaanklasse.

De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ) en zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

Het totale veiligheidsprofiel van ganciclovir/valganciclovir is vergelijkbaar voor hiv- en transplantatiepopulaties, met uitzondering van loslaten van het netvlies dat alleen bij hiv-patiënten met CMV-retinitis is gemeld. Er zijn echter wat verschillen in de frequenties van bepaalde bijwerkingen. Intraveneus ganciclovir geeft een lager risico op diarree vergeleken met oraal valganciclovir. Koorts, candida-infecties, depressie, ernstige neutropenie (absolute neutrofielenaantal  $< 500/\mu\text{l}$ ) en huidreacties worden vaker gemeld bij patiënten met hiv. Nier- en leveraandoeningen worden vaker gemeld bij patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan.

Tabel met bijwerkingen

<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	
Zeer vaak	- Candida-infecties waaronder orale candidiasis - Bovenste luchtweginfectie
Vaak	- Sepsis - Influenza - Urineweginfectie - Cellulitis
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	- neutropenie - anemie
Vaak	- Trombocytopenie - Leukopenie - Pancytopenie
Soms	Beenmergdepressie
Zelden	- Agranulocytose* - Aplastische anemie* - Granulocytopenie*
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Vaak	Overgevoeligheid
Zelden	Anafylactische reactie*
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
Zeer vaak	Verminderde eetlust
Vaak	Gewichtsverlies
<i>Psychische stoornissen</i>	
Vaak	- Depressie - Angst - Verwardheid
Soms	- Agitatie - Psychotische aandoening - Abnormaal denken - Hallucinaties*
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Vaak	- Slapeloosheid - Dysgeusie (smaakstoornis) - Hypo-esthesie - Paresthesie - Perifere neuropathie - Convulsie



	- Duizeligheid
Soms	Tremor
<i>Oogaandoeningen</i>	
Vaak	- Maculaoedeem - Loslaten van het netvlies - Glasvochttroebeling - Pijn in het oog - Verminderd zicht - Conjunctivitis
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	
Vaak	Oorpijn
Soms	Doofheid
<i>Hartaandoeningen</i>	
Soms	Aritmie
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Vaak	Hypotensie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Dyspneu
	Hoesten
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Diarree Misselijkheid Braken Buikpijn
	- Pijn in de bovenbuik - Obstipatie - Dyspepsie - Flatulentie - Dysfagie - Opgezette buik - Mondulceraties - Pancreatitis
Vaak	

<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Vaak	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Abnormale leverfunctie</li> <li>- Verhoogde alkalische fosfatase in het bloed</li> <li>- Verhoogde aspartaataminotransferase</li> <li>- Verhoogde alanineaminotransferase</li> </ul>
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Dermatitis
Vaak	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nachtelijk zweten</li> <li>- Pruritus</li> <li>- Huiduitslag</li> <li>- Alopecia</li> <li>- Droge huid</li> </ul>
Soms	Urticaria
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
Vaak	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rugpijn</li> <li>- Myalgie</li> <li>- Artralgie</li> <li>- Spierkrampen</li> </ul>
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Vaak	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verminderde renale creatinineklaring</li> <li>- Verminderde nierfunctie</li> <li>- Verhoogd creatinine in het bloed</li> </ul>
Soms	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematurie</li> <li>- Nierfalen</li> </ul>
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	
Soms	Onvruchtbaarheid bij de man
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Vaak	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vermoeidheid</li> <li>- Koorts</li> <li>- Rillingen</li> <li>- Pijn</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>- Malaise</li><li>- Asthenie</li><li>- Reactie op de injectieplaats</li></ul>
Soms	Pijn op de borst

\* De frequenties van deze bijwerkingen zijn afkomstig uit ervaringen na het op de markt komen; alle overige frequentie categorieën zijn gebaseerd op de frequentie zoals vermeld in klinische onderzoeken.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Neutropenie*

Het risico op neutropenie is niet voorspelbaar op basis van het neutrofielenaantal vóór behandeling. Neutropenie treedt normaal gesproken op tijdens de eerste of tweede week van de inductiebehandeling en na toediening van een cumulatieve dosis van  $\leq 200$  mg/kg. Het aantal cellen normaliseert normaal gesproken binnen 2 tot 5 dagen na stoppen met het geneesmiddel of dosisreductie (zie rubriek 4.4).

##### *Ernstige neutropenie*

Ernstige neutropenie werd vaker gemeld bij patiënten met hiv (14%) die een onderhoudsbehandeling kregen met valganciclovir of met oraal of intraveneus ganciclovir (n=1704) dan bij patiënten die een orgaantransplantatie hadden ondergaan en die valganciclovir of oraal ganciclovir kregen. Bij patiënten die valganciclovir of oraal ganciclovir kregen tot 100 dagen na de transplantatie was de incidentie van ernstige neutropenie respectievelijk 5% en 3%, terwijl de incidentie van ernstige neutropenie 10% was bij patiënten die valganciclovir kregen tot 200 dagen na de transplantatie.

##### *Trombocytopenie*

Patiënten met een laag trombocytenaantal bij baseline ( $< 100.000$  cellen/ $\mu$ l) hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van trombocytopenie. Patiënten met iatrogene immuunsuppressie vanwege behandeling met immuunsuppressiva hebben een hoger risico op trombocytopenie dan patiënten met aids (zie rubriek 4.4). Ernstige trombocytopenie kan gepaard gaan met een mogelijk levensbedreigende bloeding.

##### *Convulsies*

Convulsies zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met imipenem-cilastatine en ganciclovir (zie rubriek 4.4).

##### *Loslaten van het netvlies*

Deze bijwerking werd alleen gemeld in onderzoeken met patiënten met HIV die werden behandeld met ganciclovir voor CMV-retinitis.

##### *Reacties op de injectieplaats*

Reacties op de injectieplaats treden vaak op bij patiënten die behandeld worden met ganciclovir. Ganciclovir Sandoz moet worden toegediend zoals in rubriek 4.2 wordt aanbevolen om de kans op lokale weefselirritatie te verminderen.

#### Pediatrische patiënten

Veiligheidsonderzoek met ganciclovir is niet uitgevoerd bij kinderen  $< 12$  jaar oud. Op basis van ervaring met valganciclovir, een prodrug van ganciclovir, is het algehele veiligheidsprofiel van het actieve geneesmiddel vergelijkbaar tussen pediatrische en volwassen patiënten. Neutropenie komt vaker voor bij pediatrische patiënten, maar er is geen correlatie tussen neutropenie en bijwerkingen in de vorm van een

infectie bij pediatrische patiënten. Een verhoogd risico op cytopenieën bij neonaten en zuigelingen vereist nauwlettende controle van het bloedbeeld bij deze leeftijdsgroepen (zie rubriek 4.4).

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar bij neonaten of zuigelingen met HIV/aids of symptomatische congenitale CMV-infectie die behandeld werden met valganciclovir of ganciclovir, maar het veiligheidsprofiel lijkt overeen te komen met het bekende veiligheidsprofiel van valganciclovir/ganciclovir.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

Overdosering met i.v. ganciclovir, waarvan sommige met fatale afloop, is gemeld in klinische onderzoeken en na het in de handel brengen. In de meerderheid van de gevallen werden geen bijwerkingen gemeld of werden een of meer van de volgende bijwerkingen gemeld:

- Hematologische toxiciteit: myelosuppressie waaronder pancytopenie, medullaire aplasie, leukopenie, neutropenie, granulocytopenie
- Levertoxiciteit: hepatitis, leverfunctiestoornis
- Niertoxiciteit: verergering van de hematurie bij een patiënt met een reeds bestaande verminderde nierfunctie, acuut nierfalen, verhoogd creatinine
- Maagdarmtoxiciteit: buikpijn, diarree, braken
- Neurotoxiciteit: gegeneraliseerde tremor, convulsie

### Behandeling

Ganciclovir wordt verwijderd via hemodialyse; daarom kan hemodialyse van waarde zijn bij het verlagen van de blootstelling aan het geneesmiddel bij patiënten die een overdosis ganciclovir hebben ontvangen (zie rubriek 5.2).

### Verdere informatie over speciale populaties

Verminderde nierfunctie: bij patiënten met verminderde nierfunctie wordt verwacht dat overdosering met ganciclovir een verhoogde niertoxiciteit kan veroorzaken (zie rubriek 4.4).

### Pediatrische patiënten

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, direct werkende antivirale middelen, nucleosiden en nucleotiden, uitgezonderd reverse transcriptaseremmers, ATC-code: J05AB06.

### Werkingsmechanisme

Ganciclovir is een synthetisch analoog van 2'-deoxyguanosine dat de replicatie remt van herpes virussen *in vitro* en *in vivo*. Gevoelige humane virussen omvatten cytomegalovirus (HCMV), herpes simplex virus-1 en -2 (HSV-1 en HSV-2), humaan herpes virus-6, -7 en -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barr virus (EBV), varicella-zoster virus (VZV) en hepatitis B virus. Klinisch onderzoek werd beperkt tot het beoordelen van de werkzaamheid bij patiënten met CMV-infectie.

In CMV-geïnfecteerde cellen wordt ganciclovir allereerst gefosforyleerd tot ganciclovirmonofosfaat door een viraal proteïnekinase, UL97. Verdere fosforylering door cellulaire kinasen resulteert in ganciclovirtrifosfaat dat dan langzaam intracellulair wordt gemetaboliseerd. Het is aangetoond dat het trifosfaatmetabolisme plaatsvindt in HSV- en HCMV-geïnfecteerde cellen met halfwaardetijden van respectievelijk 18 uur en 6 tot 24 uur na de verwijdering van het extracellulair ganciclovir. Omdat de fosforylering in grote mate afhankelijk is van het virale kinase, vindt de fosforylering van ganciclovir preferentieel in virusgeïnfecteerde cellen plaats.

De virustatische activiteit van ganciclovir is het resultaat van de remming van de virale DNA-synthese door: (a) competitieve remming van de incorporatie van deoxyguanosinetrifosfaat in DNA door DNA-polymerase en (b) beëindiging of sterke beperking van de verdere virale DNA-elongatie door de incorporatie van ganciclovirtrifosfaat in viraal DNA.

#### Antivirale activiteit

De antivirale activiteit in vitro, gemeten als  $IC_{50}$  van ganciclovir tegen CMV, ligt tussen 0,08  $\mu$ M (0,02  $\mu$ g/ml) en 14  $\mu$ M (3,57  $\mu$ g/ml).

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Virusresistentie*

Bij patiënten die herhaaldelijk een slechte klinische respons bereiken of continu virale uitscheiding ondervinden tijdens de behandeling, moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid van virusresistentie.

Virusresistentie tegen ganciclovir kan ontstaan door selectie van mutaties in het virale kinase-gen (UL97) dat verantwoordelijk is voor de monofosforylering van ganciclovir en/of in het virale polymerase-gen (UL54). Virussen met mutaties in het UL97-gen zijn alleen resistent tegen ganciclovir, terwijl virussen met mutaties in het UL54-gen resistent zijn tegen ganciclovir, maar kruisresistentie kunnen vertonen tegen andere antivirale middelen die ook gericht zijn tegen de virale polymerase.

##### Pediatrie patiënten

In een prospectief onderzoek kregen 36 ernstig immuungecompromiteerde pediatrie patiënten (leeftijd 6 maanden-16 jaar) met HIV- en CMV-infectie gedurende 2 dagen een dosis van 5 mg/kg per dag intraveneus ganciclovir toegediend en vervolgens oraal ganciclovir gedurende een mediaantijd van 32 weken. Ganciclovir was effectief en het toxiciteitsprofiel was vergelijkbaar met dat van volwassenen. Ganciclovir werd geassocieerd met een afname in de detectie van CMV via kweek of polymerase-kettingreactie. De enige ernstige bijwerking die werd waargenomen tijdens het onderzoek, was neutropenie en hoewel geen enkel kind moest stoppen met de therapie, hadden er 4 behandeling nodig met granulocytkoloniestimulerende factor (G-CSF) om het absolute neutrofielenaantal van  $> 400$  cellen/ $mm^3$  te behouden.

In een retrospectief onderzoek kregen 122 pediatrie levertransplantatiepatiënten (leeftijd 16 dagen - 18 jaar, mediane leeftijd 2,5 jaar) minstens 14 dagen 5 mg/kg tweemaal daags intraveneus ganciclovir toegediend en vervolgens werd pre-emptief CMV gecontroleerd via PCR. Er waren 43 patiënten met een hoog risico op CMV en 79 met een standaard risico. Bij 34,4% van de patiënten werd via PCR asymptomatische CMV-infectie gemeten en dit kwam vaker voor bij hoogrisico- dan bij standaardrisicopatiënten (58,1% vs. 21,8%,  $p = 0,0001$ ). Twaalf patiënten (9,8%) ontwikkelden een CMV-aandoening (8 hoog risico vs. 4 standaard risico,  $p = 0,03$ ). Drie patiënten ontwikkelden een acute afstoting binnen 6 maanden na CMV-detectie, maar bij 13 patiënten was sprake van afstoting voorafgaand aan CMV-detectie. Er waren geen overlijdens secundair aan CMV. Bij in totaal 38,5% van de patiënten waren geen antivirale middelen nodig naast de postoperatieve profylaxe bij aanvang.

In een retrospectieve analyse werden de werkzaamheid en veiligheid van ganciclovir vergeleken met valganciclovir bij 92 pediatrie nier- en/of levertransplantatiepatiënten (leeftijd 7 maanden – 18 jaar,

mediane leeftijd 9 jaar). Alle kinderen kregen gedurende de 2 weken na transplantatie 5 mg/kg tweemaal daags intraveneus ganciclovir toegediend. Kinderen die voor 2004 waren behandeld, kregen vervolgens een orale dosis ganciclovir van 30 mg/kg tot 1 g/dosis driemaal daags (n = 41), terwijl kinderen die na 2004 waren behandeld tot 900 mg eenmaal daags valganciclovir kregen (n = 51). De totale incidentie van CMV was 16% (15/92 patiënten). De tijd tot optreden van CMV-infectie was vergelijkbaar tussen beide groepen.

In een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek kregen 100 neonaten (leeftijd  $\leq$  1 maand) met symptomatische congenitale CMV-aandoening met CZS-betrokkenheid gedurende 6 weken 6 mg/kg iedere 12 uur intraveneus ganciclovir toegediend of geen behandeling. Van de in totaal 100 geïncludeerde patiënten voldeden er 42 aan alle onderzoekscriteria en hadden zowel bij baseline als bij de follow-up na 6 maanden een audiometrische beoordeling. Van deze patiënten kregen er 25 ganciclovir toegediend en 17 kregen geen behandeling. Bij 21 van de 25 patiënten die ganciclovir kregen toegediend, verbeterde het gehoor of bleef het gehoor hetzelfde tussen baseline en 6 maanden vergeleken met 10/17 controlepatiënten (respectievelijk 84% en 59%,  $p = 0,06$ ). Bij geen enkele patiënt die ganciclovir kreeg toegediend verslechterde het gehoor tussen baseline en 6 maanden vergeleken met 7 van de controlepatiënten ( $p < 0,01$ ). Een jaar na baseline hadden 5/24 patiënten die ganciclovir kregen toegediend en 13/19 controlepatiënten verslechtering van het gehoor ( $p < 0,01$ ). Tijdens het hele onderzoek hadden 29/46 patiënten die ganciclovir kregen toegediend neutropenie vergeleken met 9/43 controlepatiënten ( $p < 0,1$ ). Tijdens het onderzoek overleden 9 patiënten waarvan 3 in de arm met ganciclovir en 6 in de controlearm. Deze overlijdens waren niet gerelateerd aan de studiemedicatie.

In een gerandomiseerd, gecontroleerd fase III-onderzoek kregen 100 neonaten (leeftijd 3-33 dagen, mediane leeftijd 12 dagen) met ernstig symptomatisch congenitaal CMV met CZS-betrokkenheid, gedurende 6 weken 6 mg/kg tweemaal daags intraveneus ganciclovir (n = 48) toegediend of geen antivirale behandeling (n = 52). Bij zuigelingen die ganciclovir kregen toegediend, was de uitkomst van de neurale ontwikkeling verbeterd bij 6 en 12 maanden vergeleken met diegenen die geen antivirale behandeling kregen. Hoewel patiënten die behandeld werden met ganciclovir minder vertraagde en normalere neurologische uitkomsten hadden, liepen de meesten toch achter op wat een normale ontwikkeling wordt geacht bij een leeftijd van 6 weken, 6 maanden en 12 maanden. De veiligheid werd in dit onderzoek niet beoordeeld.

Een retrospectief onderzoek onderzocht het effect van antivirale behandeling op gehoorverlies ontstaan op een later moment bij zuigelingen met congenitale CMV-infectie (leeftijd 4-34 maanden, gemiddelde leeftijd  $10,3 \pm 7,8$  maanden, mediane leeftijd 8 maanden). In het onderzoek werden 21 zuigelingen met normaal gehoor bij de geboorte geïncludeerd die op een later moment gehoorverlies ontwikkelden. Antivirale behandeling omvatte ofwel:

- gedurende 6 weken 5 mg/kg per dag intraveneus ganciclovir en vervolgens gedurende 6 weken 17 mg/kg tweemaal daags oraal valganciclovir en dan dagelijks tot de leeftijd van 1 jaar, of
- gedurende 12 weken 17 mg/kg tweemaal daags oraal valganciclovir en dan dagelijks gedurende 9 maanden.

Geen enkel kind had een cochleair implantaat nodig en het gehoorverlies verbeterde bij 83% van de oren die bij baseline aangetast waren door gehoorverlies. De enige bijwerking die gemeld werd, was neutropenie en voor geen enkele patiënt was het nodig om te stoppen met de behandeling.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De systemische blootstelling ( $AUC_{0-\infty}$ ) die werd gemeld na een enkelvoudige dosis ganciclovir van 5 mg/kg toegediend per intraveneus infuus over 1 uur aan volwassen patiënten met een levertransplantatie was gemiddeld  $50,6 \mu\text{g}\cdot\text{uur}/\text{ml}$  (CV% 40). Bij deze patiëntenpopulatie was de gemiddelde piekplasmaconcentratie ( $C_{\text{max}}$ )  $12,2 \mu\text{g}/\text{ml}$  (CV% 24).

### Distributie

Het distributievolume van intraveneus toegediende ganciclovir is gecorreleerd aan het lichaamsgewicht. Vss varieerde van 0,54 tot 0,87 l/kg. De plasma-eiwitbinding is 1-2% bij ganciclovirconcentraties van 0,5 en 51 µg/ml. Ganciclovir penetreert in het cerebrospinale vocht, waarbij concentraties werden waargenomen van 24-67% van de plasmaconcentraties.

### Biotransformatie

Ganciclovir wordt niet in significante mate gemetaboliseerd.

### Eliminatie

De eliminatie van ganciclovir geschiedt voornamelijk door renale uitscheiding via glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie van onveranderd ganciclovir. Bij patiënten met normale nierfunctie wordt meer dan 90% van het intraveneus toegediende ganciclovir binnen 24 uur onveranderd in de urine teruggevonden. De gemiddelde systemische klaring varieerde van  $2,64 \pm 0,38$  ml/min/kg (n = 15) tot  $4,52 \pm 2,79$  ml/min/kg (n = 6) en de renale klaring varieerde van  $2,57 \pm 0,69$  ml/min/kg (n = 15) tot  $3,48 \pm 0,68$  ml/min/kg (n = 20), overeenkomend met 90%-101% toegediend ganciclovir. De halfwaardetijd bij patiënten zonder verminderde nierfunctie varieerde van  $2,73 \pm 1,29$  (n = 6) tot  $3,98 \pm 1,78$  uur (n = 8).

### Lineariteit/non-lineariteit

Intraveneus ganciclovir vertoont lineaire farmacokinetiek variërend van 1,6 tot 5,0 mg/kg.

### Patiënten met een verminderde nierfunctie

De totale lichaamsklaring van ganciclovir correleert lineair met de creatinineklaring. Bij patiënten met een licht, matig en ernstig verminderde nierfunctie werden gemiddelde systemische klaringen waargenomen van 2,1, 1 en 0,3 ml/min/kg. Patiënten met een verminderde nierfunctie hebben een verhoogde eliminatiehalfwaardetijd. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie nam de eliminatiehalfwaardetijd 10-voudig toe (zie rubriek 4.2 voor doseringsaanpassingen bij patiënten met verminderde nierfunctie).

### Hemodialysepatiënten met verminderde nierfunctie

Hemodialyse leidt tot een verlaging van plasmaconcentraties van ganciclovir met ongeveer 50% na intraveneuze toediening gedurende een hemodialysesessie van 4 uur.

Tijdens intermitterende hemodialyse varieerde de geschatte klaring van ganciclovir van 42 tot 92 ml/min, met bijbehorende intradialytische halfwaardetijden van 3,3 tot 4,5 uur. De fractie van ganciclovir die werd verwijderd tijdens één dialysesessie varieerde van 50% tot 63%. De geschatte klaring van ganciclovir bij continue dialyse was lager (4,0 tot 29,6 ml/min), maar resulteerde in aanzienlijkere verwijdering van ganciclovir gedurende één doseringsinterval.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

De veiligheid en werkzaamheid van Ganciclovir zijn niet onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Verminderde leverfunctie zou geen effect moeten hebben op de farmacokinetiek van ganciclovir omdat het renaal wordt uitgescheiden en daarom kan er geen specifiek doseringsadvies worden gegeven (zie rubriek 4.2).

### Pediatrie patiënten

De farmacokinetiek van intraveneus ganciclovir (toegediend in een dosering van 200 mg/m<sup>2</sup>) werd onderzocht in 2 onderzoeken bij pediatrie patiënten met een transplantatie van lever (n=18) en nier (n=25), in de leeftijd van 3 maanden tot 16 jaar en beoordeeld met behulp van een populatie-farmacokinetiekmodel. Creatinineklaring (CrCl) bleek een statistisch significante covariant te zijn voor ganciclovirklaring en de lengte patiënt bleek een statistisch significante covariant te zijn voor ganciclovirklaring, steady-state volume en perifeer distributievolume. Als CrCl en lengte werden geïncorporeerd in het model konden de schijnbare verschillen in de PK van ganciclovir van de verschillende leeftijdsgroepen worden verantwoord. Leeftijd, geslacht of type orgaantransplantaat bleken geen significante covarianten te zijn voor deze populaties. Tabel 1 geeft de geschatte farmacokinetische parameters weer per leeftijdsgroep.

**Table 1 Pharmacokinetic parameters after ganciclovir IV given by BSA (200mg/m<sup>2</sup>) in renal and liver solid organ transplant patients expressed as medians (minimum-maximum).**

	< 6 jaar	6 tot <12 jaar	≥12 tot <16 jaar
	n=17	n=9	n=17
Cl(l/uur)	4,23 (2,11-7,92)	4,03 (1,88-7,8)	7,53 (2,89-16,8)
Vcent (l)	1,83 (0,45-5,05)	6,48 (3,34-9,95)	12,1 (3,6-18,4)
Vperif (l)	5,81 (2,9-11,5)	16,4 (11,3-20,1)	27 (10,6-39,3)
Vss (l)	8,06 (3,35-16,6)	22,1 (14,6-30,1)	37,9 (16,5-57,2)
AUC <sub>0-24h</sub> (µg.h/mL)	24,3 (14,1-38,9)	40,4 (17,7-48,6)	37,6 (19,2-80,2)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	12,1 (9,17-15)	13,3 (4,73-15)	12,4 (4,57-30,8)

Verder werd de farmacokinetiek van intraveneus ganciclovir, gegeven volgens de goedgekeurde doseringsregimes bij volwassenen (5 mg/kg toegediend per intraveneuze infusie over 1 uur), onderzocht bij een kleine groep zuigelingen en kinderen met normale nierfunctie in de leeftijd van 9 maanden tot 12 jaar (n=10, gemiddelde leeftijd 3,1 jaar). Blootstelling volgens gemiddelde AUC<sub>0-∞</sub> op dag 1 (n=10) en AUC<sub>0-12</sub> op dag 14 (n=7) was respectievelijk 19,4 ± 7,1 en 24,1 ± 14,6 µg·uur/ml, met overeenkomende C<sub>max</sub> van respectievelijk 7,59 ± 3,21 µg/ml (dag 1) en 8,31 ± 4,9 µg/ml (dag 14). Bij jongere pediatrische patiënten werd een tendens naar lagere blootstellingen waargenomen bij een dosering op basis van lichaamsgewicht zoals in deze studie werd gebruikt. Bij pediatrische patiënten tot de leeftijd van 5 jaar was de gemiddelde AUC<sub>0-∞</sub> op dag 1 (n=7) en de gemiddelde AUC<sub>0-12u</sub> op dag 14 (n=4) respectievelijk 17,7 ± 5,5 en 17,1 ± 7,5 µg·uur/ml.

Het intraveneuze doseringsregime van ganciclovir op basis van BSA en nierfunctie (3 x BSA x CrClS) afkomstig van het pediatrische doseringsalgoritme voor valganciclovir, gaf vergelijkbare blootstellingen aan ganciclovir bij de pediatrische populatie vanaf de geboorte tot 16 jaar (zie tabel 2).

**Tabel 2 Gesimuleerde\* ganciclovir AUC<sub>0-24u</sub> (µg • uur/ml) bij pediatrische patiënten die werden behandeld met een ganciclovirdosis (mg) van 3 x BSA x CrClS toegediend per intraveneuze infusie over 1 uur**

	< 4 maanden	≥ 4 maanden tot ≤ 2 jaar	> 2 tot < 6 years	≥ 6 tot < 12 years	≥ 12 tot ≤ 16 years	Alle Patiënten
Aantal simulatie Patiënten	781	384	86	96	126	1473
Mediaan	55,6	56,9	54,4	51,3	51,4	55,4
Gemiddelde	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
Patiënten AUC < 40 µg • uur/ml	89 (11 %)	38 (10 %)	13 (15 %)	23 (24 %)	28 (22 %)	191 (13 %)
Patiënten AUC 40-60 µg • uur/ml	398 (51 %)	195 (51 %)	44 (51 %)	41 (43 %)	63 (50 %)	741 (50 %)
Patiënten AUC > 60 µg • uur/ml	294 (38 %)	151 (39 %)	29 (34 %)	32 (33 %)	35 (28 %)	541 (37 %)

AUC = oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijdscurve; BSA □ lichaamsoppervlak; CrCl □ creatinineklaring; max = maximum; min = minimum.

\* Simulaties werden uitgevoerd met behulp van een gevalideerd PK-model voor de pediatrische populatie en demografische gegevens van pediatrische patiënten die werden behandeld met valganciclovir of ganciclovir in klinische onderzoeken (n = 1473 datadossiers)



### Ouderen

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij volwassenen boven de 65 jaar (zie rubriek 4.2).

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Ganciclovir was mutageen in muizenlymfocytcellen en clastogeen in zoogdiercellen. Dergelijke resultaten komen overeen met de positieve resultaten van een carcinogeniteitsonderzoek met ganciclovir bij muizen. Ganciclovir is potentieel carcinogeen.

Ganciclovir veroorzaakt verminderde vruchtbaarheid en teratogeniteit bij dieren. Op basis van dieronderzoek waarin aspermatogenese geïnduceerd werd bij systemische blootstelling aan subtherapeutische hoeveelheden ganciclovir, wordt aannemelijk geacht dat ganciclovir een remming van de spermatogenese bij de mens veroorzaakt.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Zoutzuur (E 507, voor pH-aanpassing)  
Natriumhydroxide (E 524, voor pH-aanpassing)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet gelijktijdig gebruiken met oplosmiddelen die parahydroxybenzoaten bevatten. Dit kan precipitatie veroorzaken. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van de gereconstitueerde oplossing in the injectieflacon werd aangetoond voor 12 uur bij 20-25°C. Niet bevriezen.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik na verdunning van de gereconstitueerde oplossing werd aangetoond voor 24 uur bij 2-8°C. Niet bevriezen.

Vanuit microbiologische oogpunt, dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode van reconstitutie het risico op microbiologische besmetting uitsluit.

Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartermijn en -condities tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Doos met 1 heldere glazen injectieflacon van 10 ml, bevattende 500 mg ganciclovir in de vorm van steriel gelyofiliseerd ganciclovirnatrium.

Doos met 5 heldere glazen injectieflacons van 10 ml, bevattende 500 mg ganciclovir in de vorm van steriel gelyofiliseerd ganciclovirnatrium.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

*Wijze van hanteren en vernietigen van ganciclovir:*

Omdat ganciclovir wordt beschouwd als een potentieel teratogeen en carcinogeen bij mensen, dient het hanteren en vernietigen van ganciclovir met voorzichtigheid te geschieden (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Ganciclovir oplossingen hebben een hoge pH (9-11).

**VERMIJD INNAME, INHALATIE OF DIRECT CONTACT MET DE HUID OF SLIJMVLIEZEN.**

Indien ganciclovir in contact komt met huid of slijmvliezen, reinig dan direct grondig met zeep en water. Bij contact met de ogen zorgvuldig met steriel water spoelen, of indien dit niet aanwezig is, met kraanwater.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Ganciclovir dient bij mensen als potentieel teratogeen en carcinogeen te worden beschouwd.

### *Reconstitutie*

Elke 10 ml injectieflacon van helder glas bevat het equivalent van 500 mg van de vrije base vorm van ganciclovir. De inhoud van de injectieflacon dient op de volgende manier voor toediening te worden gereed gemaakt:

1. Gelyofiliseerd ganciclovir dient te worden gereconstitueerd door 10 ml steriel water voor injecties in de injectieflacon te injecteren.
2. Schud de injectieflacon 60 seconden op het geneesmiddel op te lossen. Na reconstitutie bevat de injectieflacon een heldere oplossing zonder zichtbare deeltjes.
3. De gereconstitueerde oplossing dient te worden geïnspecteerd op de aanwezigheid van deeltjes vóór toevoeging aan infusievloeistof.
4. Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van de gereconstitueerde oplossing in the injectieflacon werd aangetoond voor 12 uur bij 20-25°C. Niet bevriezen.

### *Bereiding van de infusieoplossing*

Gebaseerd op het gewicht van de patiënt en de therapeutische indicatie dient het geschikte, berekende volume te worden opgenomen uit de flacon en toegevoegd aan een acceptabele infusievloeistof (doorgaans 100 ml) voor toediening over een periode van 1 uur. De volgende infusievloeistoffen zijn chemisch en fysisch verenigbaar gebleken met ganciclovir: natriumchloride 0,9% g/v, glucose 5% g/v, Ringer-infusieoplossing, Ringer-lactaat-infusieoplossing.

N.B. Elke ganciclovir-bevattende infusie-oplossing dient binnen 24 uur na bereiding te zijn gebruikt, om de kans op bacteriële verontreiniging te verminderen. Het restant van de gereconstitueerde oplossing in de flacon dient na 12 uur te worden weggegooid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29  
1315 RC Almere  
Nederland

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 112948

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 februari 2014

Datum van laatste verlenging: 13 januari 2019

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 17 oktober 2024