|  |
| --- |
| **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** |

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

GANCILEN® 500 mg/vial κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε φιαλίδιο GANCILEN περιέχει 546 mg αποστειρωμένης λυόφιλης νατριούχου γκανσικλοβίρης ισοδύναμης με 500 mg γκανσικλοβίρης.

Μετά την ανασύσταση με 10ml ύδατος για ενέσιμα, κάθε ml του παρέχει 50mg γκανσικλοβίρης.

 Έκδοχο με γνωστές δράσεις: 46 mg νατρίου (4.6mg νατρίου ανά ml του ανασυσταμένου διαλύματος).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

Λευκή έως υπόλευκη κόνις

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Η αποστειρωμένη κόνις GANCILEN ενδείκνυται για τη θεραπεία απειλητικών για τη ζωή ή την όραση λοιμώξεων από τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV) σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Η ανοσοκαταστολή αυτή περιλαμβάνει το σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS) και την ιατρογενή ανοσοκαταστολή δευτεροπαθή της χημειοθεραπείας για νεοπλασία.

Η αποστειρωμένη κόνις GANCILEN ενδείκνυται επίσης για την προφύλαξη και τη θεραπεία απειλητικών για τη ζωή ή την όραση λοιμώξεων από τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV) σε ασθενείς που βρίσκονται σε ιατρογενή ανοσοκαταστολή λόγω μεταμόσχευσης οργάνων.

Απειλητικές για τη ζωή ή την όραση λοιμώξεις προκαλούμενες από τον κυτταρομεγαλοϊό περιλαμβάνουν την αμφιβληστροειδίτιδα, κολίτιδα, οισοφαγίτιδα, πνευμονία, άλλες σπλαχνικές παθήσεις ή σοβαρή συστηματική πάθηση με ιαιμία από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) αλλά χωρίς επιβεβαιωμένη σπλαχνική πάθηση.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

Ενήλικες

***Συνήθης δοσολογία για την αγωγή στην αμφιβληστροειδίτιδα από CMV***

Αγωγή εφόδου: 5 mg/kg χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση επί μία ώρα, κάθε 12 ώρες για 14 - 21 ημέρες σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Αγωγή συντήρησης: 5 mg/kg χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση επί μία ώρα, μία φορά την ημέρα 7 φορές την εβδομάδα ή 6 mg/kg μία φορά την ημέρα 5 ημέρες την εβδομάδα.

***Συνήθης δοσολογία για την πρόληψη της νόσου από CMV*** ***σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση***

Αγωγή εφόδου: 5 mg/kg χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση επί μία ώρα, κάθε 12 ώρες επί 7 –14 ημέρες σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Αγωγή συντήρησης: 5 mg/kg χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση επί μία ώρα, μία φορά την ημέρα 7 φορές την εβδομάδα ή 6 mg/kg μία φορά την ημέρα 5 ημέρες την εβδομάδα.

**Ειδικές δοσολογικές οδηγίες**

*Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Τα επίπεδα της κρεατινίνης ορού ή η κάθαρση κρεατινίνης πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης, όπως φαίνεται στον ακόλουθο πίνακα (βλ.παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση και παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **CrCl** | **Δόση εφόδου γκανσικλοβίρης** | **Δόση συντήρησης γκανσικλοβίρης** |
| >70 ml/min | 5,0 mg/kg ανά 12 ώρες | 5,0 mg/kg/ημέρα |
| 50-69 ml/min | 2,5 mg/kg ανά 12 ώρες | 2,5 mg/kg/ημέρα |
| 25-49 ml/min | 2,5 mg/kg/ημέρα | 1,25 mg/kg/ημέρα |
| 10-24 ml/min | 1,25 mg/kg/ημέρα | 0,625 mg/kg/ ημέρα |
| <10 ml/min | 1,25 mg/kg 3 φορές την εβδομάδα μετά την αιμοκάθαρση | 0,625 mg/kg 3 φορές την εβδομάδα μετά την αιμοκάθαρση |

Η κάθαρση κρεατινίνης (ml/min) μπορεί να υπολογιστεί σε συνάρτηση με την κρεατινίνη ορού με βάση τους ακόλουθους τύπους:

Για τους άνδρες = (140 – ηλικία [έτη]) x (σωματικό βάρος [kg])

 (72) x (0,011 x κρεατινίνη ορού [micromol/L])

Για τις γυναίκες = 0,85 x τιμή για άνδρες

*Παιδιατρικοί ασθενείς*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της γκανσικλοβίρης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης για την αντιμετώπιση των συγγενών ή νεογνικών λοιμώξεων από CMV (βλ.παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση και παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικούς πληθυσμούς, Παιδιατρικοί ασθενείς).

*Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Δεδομένου ότι τα ηλικιωμένα άτομα έχουν συχνά περιορισμένη νεφρική λειτουργία, το GANCILEN θα πρέπει να χορηγείται στους ηλικιωμένους ασθενείς έχοντας λάβει ιδιαιτέρως υπόψη τη νεφρική τους λειτουργία (βλ.παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης, *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*).

*Ασθενείς με σοβαρή λευκοπενία, σοβαρή ουδετεροπενία, αναιμία, θρομβοπενία και πανκυτταροπενία*

Βλ.παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση πριν την έναρξη της αγωγής.

Σε περίπτωση σημαντικής επιδείνωσης των τιμών των αιματολογικών εξετάσεων κατά τη διάρκεια της αγωγής με GANCILEN θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο αντιμετώπισης με αιμοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες και/ή διακοπής της χορήγησης (βλ.παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση και παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

## Τρόπος χορήγησης

Το GANCILEN είναι μία κόνις για διάλυμα προς ενδοφλέβια έγχυση. Για οδηγίες σχετικά με την παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση, βλέπε παράγραφο 6.6 Οδηγίες χρήσης, χειρισμού και απόρριψης.

Προσοχή: να μη χορηγείται με ταχεία ή bolus ενδοφλέβια ένεση! Η τοξικότητα του GANCILEN μπορεί να αυξηθεί λόγω υπέρμετρης αύξησης των επιπέδων του στο πλάσμα.

Προσοχή: η ενδομυϊκή ή η υποδόριος ένεση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα σοβαρό ερεθισμό των ιστών λόγω του υψηλού pH (περίπου 11) των διαλυμάτων της γκανσικλοβίρης.

Η συνιστώμενη δοσολογία, συχνότητα χορήγησης ή ταχύτητα έγχυσης δε θα πρέπει να υπερβαίνονται.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή στο χειρισμό του GANCILEN, βλ. παράγραφο 6.6 Οδηγίες χρήσης, χειρισμού και απόρριψης.

**4.3 Αντενδείξεις**

Το GANCILEN αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στην γκανσικλοβίρη, τη βαλγκανσικλοβίρη, ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Λόγω της ομοιότητας της χημικής δομής του GANCILEN με εκείνη της ασυκλοβίρης και της βαλασυκλοβίρης, είναι πιθανή διασταυρούμενη αντίδραση υπερευαισθησίας μεταξύ των φαρμάκων αυτών. Συνεπώς το GANCILEN αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στην ασυκλοβίρη και τη βαλασυκλοβίρη.

Το GANCILEN αντενδείκνυται κατά την κύηση και τη γαλουχία, βλέπε παράγραφο 4.6, Κύηση και γαλουχία.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Πριν την έναρξη της αγωγής με γκανσικλοβίρη, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο. Σε μελέτες σε ζώα η γκανσικλοβίρη φάνηκε να είναι μεταλλαξιογόνος, τερατογόνος, ασπερματογόνος και καρκινογόνος και να καταστέλλει τη γονιμότητα των θηλέων. Ως εκ τούτου, το GANCILEN πρέπει να θεωρείται δυνητικά τερατογόνο και καρκινογόνο για τους ανθρώπους, με δυνατότητα πρόκλησης συγγενών διαμαρτιών και καρκίνων (βλ. παράγραφο 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια). Η πρόκληση προσωρινής ή μόνιμης αναστολής της σπερματογένεσης θεωρείται επίσης πιθανή για το GANCILEN. Οι γυναίκες με αναπαραγωγική δυνατότητα πρέπει να καθοδηγούνται όπως χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της αγωγής. Οι άνδρες πρέπει να καθοδηγούνται όπως χρησιμοποιούν προφυλακτικό κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 90 ημέρες μετά την αγωγή, με σκοπό την αντισύλληψη, εκτός αν είναι βέβαιο ότι η σύντροφός τους δε διατρέχει κίνδυνο εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.6 Κύηση και γαλουχία, παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες και παράγραφο 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια).

Η χρήση του GANCILEN στα παιδιά και τους εφήβους απαιτεί εξαιρετική προσοχή, δεδομένης της πιθανότητας εμφάνισης καρκινογένεσης μακροπρόθεσμα καθώς και τοξικότητας στο αναπαραγωγικό σύστημα. Τα οφέλη της αγωγής θα πρέπει να υπερτερούν των κινδύνων.

Σε ασθενείς που έλαβαν GANCILEN έχουν παρατηρηθεί σοβαρή λευκοπενία, ουδετεροπενία, αναιμία, θρομβοπενία, πανκυτταροπενία, μυελοκαταστολή και απλαστική αναιμία. Η αγωγή δε θα πρέπει να ξεκινά αν ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων είναι μικρότερος από 500 κύτταρα/μl ή αν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι μικρότερος από 25.000/μl ή αν η τιμή της αιμοσφαιρίνης είναι μικρότερη από 8 g/dl (βλέπε παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης, Ειδικές δοσολογικές οδηγίες και παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Το GANCILEN πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αιματολογική κυτταροπενία ή ιστορικό αιματολογικής κυτταροπενίας σχετιζόμενης με φάρμακα, καθώς και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία.

Συνιστάται όπως, κατά τη διάρκεια της αγωγής, διενεργούνται πλήρεις γενικές εξετάσεις αίματος και ελέγχονται οι τιμές των αιμοπεταλίων. Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, πιθανόν να επιβάλλεται στενότερος αιματολογικός έλεγχος. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρή λευκοπενία, ουδετεροπενία, αναιμία και/ή θρομβοπενία συνιστάται όπως εξετασθεί το ενδεχόμενο αντιμετώπισης με αιμοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες και/ή διακοπής της χορήγησης (βλ.παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης, Ειδικές δοσολογικές οδηγίες και παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, απαιτείται προσαρμογή της δόσης βάσει της κάθαρσης κρεατινίνης (βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης, Ειδικές δοσολογικές οδηγίες και παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικούς πληθυσμούς).

Έχουν αναφερθεί σπασμοί σε ασθενείς υπό ιμιπενέμη – σιλαστατίνη και γκανσικλοβίρη. Το GANCILEN δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με ιμιπενέμη – σιλαστατίνη εκτός αν τα πιθανά οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων (βλ.παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Οι ασθενείς υπό GANCILEN και διδανοσίνη, φάρμακα για τα οποία είναι γνωστό πως είναι μυελοκατασταλτικά (π.χ. ζιδοβουδίνη) ή ουσίες που επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία, πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία αθροιστικής τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

***Αλληλεπιδράσεις με ενδοφλεβίως χορηγούμενη γκανσικλοβίρη***

**Η σύνδεση της γκανσικλοβίρης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι μόνο 1%-2%, και δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις φαρμάκων που ενέχουν εκτόπιση από τις θέσεις σύνδεσης.**

# Ιμιπενέμη – σιλαστατίνη

Έχουν αναφερθεί σπασμοί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα γκανσικλοβίρη και ιμιπενέμη - σιλαστατίνη. Τα φάρμακα αυτά δεν πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα, εκτός αν τα πιθανά οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

# Διδανοσίνη

Έχει βρεθεί πως οι συγκεντρώσεις της διδανοσίνης στο πλάσμα αυξάνονται σταθερά όταν αυτή χορηγείται με γκανσικλοβίρη (τόσο ενδοφλεβίως, όσο και από στόματος). Με από του στόματος δόσεις γκανσικλοβίρης 3 και 6 g/ημέρα, έχει παρατηρηθεί αύξηση της AUC της διδανοσίνης, που κυμαίνεται από 84 έως 124%. Ομοίως, με ενδοφλέβιες δόσεις 5 και 10 mg/kg/ημέρα, έχει παρατηρηθεί αύξηση της AUC της διδανοσίνης, που κυμαίνεται από 38 έως 67%. Η αύξηση αυτή δεν μπορεί να εξηγηθεί από τον ανταγωνισμό για την νεφρική σωληναριακή απέκκριση, καθώς υπήρξε αύξηση στο ποσοστό της δόσης της διδανοσίνης που απεκκρίθηκε. Αυτή η αύξηση μπορεί να εμφανίζεται είτε από αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα είτε από μειωμένο μεταβολισμό. Δεν παρατηρήθηκε κλινικώς σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις γκανσικλοβίρης. Ωστόσο, δεδομένης της αύξησης των επιπέδων διδανοσίνης παρουσία γκανσικλοβίρης, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τοξικότητα που οφείλεται στη διδανοσίνη (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

# Μυκοφαινολική μοφετίλη

Με βάση τα αποτελέσματα μίας μελέτης εφάπαξ χορήγησης των συνιστώμενων δόσεων από του στόματος μυκοφαινολικής μοφετίλης και ενδοφλέβιας γκανσικλοβίρης και των γνωστών επιδράσεων της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της μυκοφαινολικής μοφετίλης και της γκανσικλοβίρης, αναμένεται ότι η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των δύο παραγόντων (που διαθέτουν δυνατότητα ανταγωνισμού για νεφρική σωληναριακή απέκκριση) θα έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των συγκεντρώσεων του φαινολικού γλυκουρονιδίου του μυκοφαινολικού οξέος (MPAG) και της γκανσικλοβίρης. Δεν αναμένεται σημαντική μεταβολή στη φαρμακοκινητική του μυκοφαινολικού οξέος (MPA), ενώ δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της μυκοφαινολικής μοφετίλης. Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που λαμβάνουν ταυτόχρονα μυκοφαινολική μοφετίλη και γκανσικλοβίρη, οι δοσολογικές συστάσεις για τη γκανσικλοβίρη πρέπει να τηρούνται και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

***Αλληλεπιδράσεις με από του στόματος χορηγούμενη γκανσικλοβίρη***

# Προβενεσίδη

Η χορήγηση προβενεσίδης με από του στόματος γκανσικλοβίρη είχε ως αποτέλεσμα στατιστικώς σημαντική μείωση της νεφρικής κάθαρσης της γκανσικλοβίρης (20%), που προκάλεσε στατιστικώς σημαντική αύξηση στην έκθεση (40%). Οι μεταβολές αυτές βρίσκονται σε συμφωνία με ένα μηχανισμό αλληλεπίδρασης που περιλαμβάνει ανταγωνισμό για νεφρική σωληναριακή απέκκριση. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς που λαμβάνουν προβενεσίδη και GANCILEN θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τοξικότητα που οφείλεται στην γκανσικλοβίρη.

# Ζιδοβουδίνη

Επί χορήγησης ζιδοβουδίνης μαζί με από του στόματος χορηγούμενη γκανσικλοβίρη, παρατηρήθηκε μικρή (17%), αλλά στατιστικώς σημαντική αύξηση της AUC της ζιδοβουδίνης. Παρατηρήθηκε επίσης τάση προς χαμηλότερες συγκεντρώσεις γκανσικλοβίρης όταν αυτή χορηγήθηκε με ζιδοβουδίνη, αν και τούτη δεν ήταν στατιστικώς σημαντική. Πάντως, δεδομένου ότι τόσο η ζιδοβουδίνη όσο και η γκανσικλοβίρη διαθέτουν δυνατότητα πρόκλησης ουδετεροπενίας και αναιμίας, ορισμένοι ασθενείς πιθανόν να μην ανέχονται την ταυτόχρονη αγωγή με πλήρη δόση (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

# Ζαλσιταβίνη

Η ζαλσιταβίνη αύξησε την AUC0-8 της από του στόματος χορηγούμενης γκανσικλοβίρης κατά 13%. Μετά από ταυτόχρονη χορήγηση γκανσικλοβίρης και ζαλσιταβίνης δεν παρατηρήθηκαν κλινικώς σημαντικές μεταβολές σε καμία άλλη φαρμακοκινητική παράμετρο που μελετήθηκε. Επιπλέον, δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στη φαρμακοκινητική της ζαλσιταβίνης παρουσία από του στόματος χορηγούμενης γκανσικλοβίρης, παρότι παρατηρήθηκε μια μικρή αύξηση στην σταθερά του ρυθμού απέκκρισης. Τόσο η γκανσικλοβίρη όσο και η ζαλσιταβίνη διαθέτουν δυνατότητα πρόκλησης περιφερικής νευροπάθειας, συνεπώς οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τέτοια συμβάματα.

# Σταβουδίνη

Κατά τη συνδυασμένη χορήγηση σταβουδίνης και από του στόματος γκανσικλοβίρης, δεν παρατηρήθηκαν κλινικώς σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

# Τριμεθοπρίμη

Η τριμεθοπρίμη μείωσε στατιστικώς σημαντικά την νεφρική αποβολή της από του στόματος χορηγούμενης γκανσικλοβίρης κατά 16,3% και αυτό σχετίσθηκε με την στατιστικώς σημαντική μείωση του τελικού ρυθμού απομάκρυνσης και με τη αντίστοιχη αύξηση του χρόνου ημιζωής κατά 15%. Εντούτοις οι αλλαγές αυτές είναι απίθανο να είναι κλινικά σημαντικές καθώς η AUC0-8 και η Cmax δεν επηρεάστηκαν. Η μόνη στατιστικά σημαντική μεταβολή στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της τριμεθοπρόμης όταν συγχορηγήθηκε με γκανσικλοβίρη ήταν μια αύξηση στην Cmin. Εντούτοις, αυτό είναι απίθανο να έχει κλινική σημασία και δε συνιστάται προσαρμογή της δόσης.

**Κυκλοσπορίνη**

Βάσει της σύγκρισης των κατώτατων συγκεντρώσεων κυκλοσπορίνης δεν υπήρξαν ενδείξεις ότι η παρουσία γκανσικλοβίρης επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της κυκλοσπορίνης. Εντούτοις, υπάρχουν κάποιες ενδείξεις αύξησης της τιμής της μέγιστης κρεατινίνης του ορού που παρατηρήθηκε μετά την έναρξη της θεραπείας με γκανσικλοβίρη.

# Άλλα αντιρετροϊκά

Σε κλινικώς σημαντικές συγκεντρώσεις, η ύπαρξη είτε συνεργικής είτε ανταγωνιστικής δράσης επί της αναστολής, είτε του HIV παρουσία γκανσικλοβίρης είτε του CMV παρουσία ποικιλίας αντιρετροϊκών φαρμάκων, θεωρείται απίθανη. Οι μεταβολικές αλληλεπιδράσεις με π.χ. αναστολείς πρωτεάσης και μη-νουκλεοσιδικούς αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs), θεωρούνται απίθανες, λόγω μη συμμετοχής του P450 στο μεταβολισμό της γκανσικλοβίρης.

# Άλλες δυνητικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Η τοξικότητα μπορεί να ενισχυθεί όταν η γκανσικλοβίρη συγχορηγείται ή χορηγείται αμέσως πριν ή μετά από άλλα φάρμακα που αναστέλλουν την αναπαραγωγή ταχέως διαιρούμενων κυτταρικών πληθυσμών όπως αυτών που απαντώνται στο μυελό τον οστών, τους όρχεις και τα βλαστικά στρώματα του δέρματος και του γαστρεντερικού βλεννογόνου. Παραδείγματα των κατηγοριών αυτών των φαρμάκων είναι η δαψόνη, η πενταμιδίνη, η φθοριοκυτοσίνη, η βινκριστίνη, η βινβλαστίνη, η αδριαμυκίνη, η αμφοτερικίνη Β, οι συνδυασμοί τριμεθοπρίμης/σουλφομεθοξαζόλης, τα νουκλεοσιδικά ανάλογα και η υδροξυουρία.

Επειδή η γκανσικλοβίρη απεκκρίνεται μέσω των νεφρών (βλ. παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες), η τοξικότητα μπορεί επίσης να ενισχυθεί κατά τη συγχορήγηση γκανσικλοβίρης με φάρμακα που πιθανόν να μειώνουν τη νεφρική κάθαρση της γκανσικλοβίρης και συνεπώς αυξάνουν την έκθεση σε αυτήν. Η νεφρική κάθαρση της γκανσικλοβίρης πιθανόν να αναστέλλεται μέσω δύο μηχανισμών: (α) νεφροτοξικότητα, προκαλούμενη από φάρμακα όπως σιδοφοβίρη και φοσκαρνέτη και (β) ανταγωνιστική αναστολή της ενεργού σωληναριακής απέκκρισης στο νεφρό από π.χ. άλλα νουκλεοσιδικά ανάλογα.

Συνεπώς, για όλα αυτά τα φάρμακα, το ενδεχόμενο συγχορήγησής τους με γκανσικλοβίρη θα πρέπει να εξετάζεται μόνο αν τα πιθανά οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

**4.6 Κύηση και γαλουχία**

**Χρήση κατά την κύηση**

Η αξιολόγηση μελετών σε ζώα έδειξε αναπαραγωγική τοξικότητα, π.χ. συγγενείς διαμαρτίες ή άλλες επιδράσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου, στην πορεία της κύησης και στην περι- και μετα-γεννητική ανάπτυξη.

Σε μελέτες σε ζώα έχει παρατηρηθεί τερατογένεση.

Η ασφάλεια του GANCILEN για χρήση στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη δεν έχει τεκμηριωθεί. Η γκανσικλοβίρη διέρχεται εύκολα τον ανθρώπινο πλακούντα. Βάσει του φαρμακολογικού μηχανισμού δράσης και της αναπαραγωγικής τοξικότητας που παρατηρήθηκε σε μελέτες σε πειραματόζωα με γκανσικλοβίρη (βλέπε παράγραφο 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια), υπάρχει ο θεωρητικός κίνδυνος τερατογόνου δράσης για τους ανθρώπους.

Οι γυναίκες με αναπαραγωγική δυνατότητα πρέπει να καθοδηγούνται όπως χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της αγωγής. Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται όπως χρησιμοποιούν προφυλακτικό κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 90 ημέρες μετά την αγωγή, με σκοπό την αντισύλληψη, εκτός αν είναι βέβαιο ότι η σύντροφός τους δε διατρέχει κίνδυνο εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια).

**Χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας**

Δεν είναι γνωστό αν η γκανσικλοβίρη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα έκκρισης της γκανσικλοβίρης στο μητρικό γάλα και πρόκλησης σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο θηλάζον βρέφος. Ως εκ τούτου, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες επί της επίδρασης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Έχουν αναφερθεί σπασμοί, καταστολή, ζάλη, αταξία, σύγχυση και/ή κώμα με τη χρήση GANCILEN. Αν εμφανιστούν, τα φαινόμενα αυτά μπορεί να επηρεάσουν τις ασχολίες που απαιτούν εγρήγορση, συμπεριλαμβανομένης της ικανότητας του ασθενή για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σε ασθενείς που λάμβαναν γκανσικλοβίρη, οι συχνότερες ανεπιθύμητες αιματολογικές ενέργειες ήταν η ουδετεροπενία, η αναιμία και η θρομβοπενία.

Στον ακόλουθο πίνακα παρατίθενται άλλες σχετικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με την ενδοφλέβια ή την από του στόματος γκανσικλοβίρη. Η ομαδοποίηση βάσει των συχνοτήτων των ακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στη συχνότητα που έχει καταγραφεί σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με AIDS και σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου.

|  |  |
| --- | --- |
| *Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:* |  |
| Συχνές (≥ 1/100, < 1/10):Όχι συχνές (≥1/1000, <1/100): | Σηψαιμία (βακτηριαιμία, ιαιμία), κυτταρίτιδα, ουρολοίμωξη, καντιντίαση του στόματοςΘετική καλλιέργεια αίματος από σύμπλεγμα μυκοβακτηριδίου avium |
| Μη γνωστές: | Περιστατικά που σχετίζονται με καταστολή του μυελού των οστών και την καταστολή του ανοσοποιητικού, όπως τοπικές και συστηματικές λοιμώξεις και σηψαιμία, βακτηριακές, μυκητιασικές ή ιογενείς λοιμώξεις |
| *Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:* |  |
| Πολύ συχνές (≥ 1/10): | Ουδετεροπενία, αναιμία |
| Συχνές (≥ 1/100, < 1/10): | Θρομβοπενία, λευκοπενία, πανκυτταροπενία |
| Όχι συχνές (≥ 1/1000, < 1/100): | Καταστολή του μυελού των οστών, λεμφαδενοπάθεια |
| Μη γνωστές: | Λευκοκυττάρωση, απλαστική αναιμία, ηωσινοφιλία |
| *Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:* |  |
| Όχι συχνές (≥1/1000, <1/100): | Αναφυλακτική αντίδραση |
| *Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:* |
| Συχνές (≥ 1/100, < 1/10): | Όρεξη μειωμένη, ανορεξία, μειωμένο μαγνήσιο αίματος, υποκαλιαιμία, υπασβεστιαιμία, οίδημα |
| Μη γνωστές: | Υπονατριαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, υποπρωτεϊναιμία, κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη, γλυκόζη αίματος μειωμένη, αφυδρογονάση γαλακτικού οξέος αυξημένη |
| *Ψυχιατρικές διαταραχές:* |  |
| Συχνές (≥ 1/100, < 1/10): | Κατάθλιψη, άγχος, σύγχυση, σκέψη μη φυσιολογική |
| Όχι συχνές (≥ 1/1000, < 1/100): | Διέγερση, ψυχωσική διαταραχή |
| *Διαταραχές του νευρικού συστήματος:*  |  |
| Συχνές (≥ 1/100, < 1/10): | Κεφαλαλγία, αϋπνία, δυσγευσία (διαταραχές της γεύσης), υπαισθησία, παραισθησία, περιφερική νευροπάθεια, σπασμοί, ζάλη (εκτός ιλίγγου) |
| Όχι συχνές (≥ 1/1000, < 1/100): | Τρόμος |
| Μη γνωστές: | Ανώμαλα όνειρα, αταξία, κώμα, ξηροστομία, ευφορική συναισθηματική διάθεση, νευρικότητα, υπνηλία |
| *Οφθαλμικές διαταραχές:* |  |
| Συχνές (≥ 1/100, < 1/10): | Οίδημα της ωχράς κηλίδας, αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, εξιδρώματα ή ανωμαλία του υαλοειδούς σώματος, πόνος του οφθαλμού |
| Όχι συχνές (≥ 1/1000, < 1/100): | Όραση ανώμαλη, επιπεφυκίτιδα, αιμορραγία του οφθαλμού |
| Μη γνωστές: | Αμβλυωπία, τύφλωση, γλαύκωμα |
| *Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:* |  |
| Συχνές (≥ 1/100, < 1/10): | Ωταλγία |
| Όχι συχνές (≥ 1/1000, < 1/100): | Κώφωση |
| *Καρδιακές διαταραχές:* |  |
| Όχι συχνές (≥1/1000, <1/100): | Αρρυθμίες, ταχυκαρδία |
| Μη γνωστές: | Κοιλιακή αρρυθμία |
| *Αγγειακές διαταραχές:* |  |
| Όχι συχνές (≥1/1000, <1/100): | Υπόταση, αγγειοδιαστολή |
| Μη γνωστές: | Θρομβοφλεβίτιδα εν τω βάθει, ημικρανία, φλεβίτιδα |
| *Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου :* |  |
| Πολύ συχνές (≥ 1/10): | Δύσπνοια, ρινίτιδα, πνευμονία από *Pneumocystis carinii* |
| Συχνές (≥ 1/100, < 1/10): | Βήχας, παραγωγικός βήχας, συμφόρηση κόλπων προσώπου, πλευριτική συλλογή, θωρακικό άλγος.  |
| *Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:* |  |
| Πολύ συχνές (≥ 1/10): | Διάρροια |
| Συχνές (≥ 1/100, < 1/10): | Ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, δυσφαγία, δυσπεψία |
| Όχι συχνές (≥ 1/1000, < 1/100): | Διάταση της κοιλίας, εξελκώσεις του στόματος, παγκρεατίτιδα, καντιντίαση του οισοφάγου |
| Μη γνωστές: | Χολαγγειίτιδα, γαστρεντερική αιμορραγία, ερυγή, ακράτεια κοπράνων, διαταραχή της γλώσσας |
| *Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:* |  |
| Συχνές (≥ 1/100, < 1/10): | Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη |
| Όχι συχνές (≥ 1/1000, < 1/100): | Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη |
| Μη γνωστές: | Χολοστατικός ίκτερος |
| *Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:* |  |
| Συχνές (≥ 1/100, < 1/10): | Δερματίτιδα, αποφολιδωτική δερματίτιδα, νυκτερινοί ιδρώτες, κνησμός |
| Όχι συχνές (≥ 1/1000, < 1/100): | Αλωπεκία, κνίδωση, ξηροδερμία |
| Μη γνωστές: | Αυξημένη εφίδρωση, ακμή, έρπης απλός |
| *Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:* |  |
| Συχνές (≥ 1/100, < 1/10): | Οσφυαλγία, μυαλγία, αρθραλγία, μυϊκές κράμπες |
| Μη γνωστές: | Μυασθενικό σύνδρομο |
| *Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:* |  |
| Συχνές (≥ 1/100, < 1/10): | Νεφρική κάθαρση κρεατινίνης μειωμένη, νεφρική δυσλειτουργία |
| Όχι συχνές (≥1/1000, <1/100): | Αιματουρία, νεφρική ανεπάρκεια |
| Μη γνωστές: | Συχνουρία |
| *Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:* |  |
| Μη συχνές (≥1/1000, <1/100): | Στειρότητα άρρενος |
| *Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:* |  |
| Συχνές (≥ 1/100, < 1/10): | Κόπωση, πυρεξία, ρίγη, άλγος, , αίσθημα κακουχίας, εξασθένιση, διαταραχές των βλεννογόνων, οίδημα προσώπου, καντιντίαση, αντίδραση και φλεγμονή της θέσης ένεσης (μόνο με την ενδοφλέβια γκανσικλοβίρη), λοίμωξη, σωματικό βάρος μειωμένο |
|  |  |
| Μη γνωστές | Αιμορραγία, , ασκίτης, δυνητικώς απειλητική για τη ζωή αιμορραγία που σχετίζεται με θρομβοπενία, καχεξία, αφυδάτωση, θρόμβωση στη θέσης ένεσης, απόστημα στη θέση ένεσης, οίδημα στη θέσης ένεσης, πόνος στη θέσης ένεσης, αιμορραγία στη θέσης ένεσης, αντίδραση φωτοευαισθησίας |
| *Παρακλινικές εξετάσεις:* |  |
| Συχνές (≥ 1/100, < 1/10): | Κρεατινίνη αίματος αυξημένη |

*Μη-φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα*

Μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα που αναφέρθηκαν από τρεις κλινικές μελέτες σε ασθενείς με λοίμωξη HIV στους οποίους χορηγήθηκε ενδοφλεβίως γκανσικλοβίρη ως θεραπεία συντήρησης για αμφιβληστροειδίτιδα από CMV καταγράφονται στον παρακάτω πίνακα. Εκατό εβδομήντα εννέα ασθενείς ήταν κατάλληλοι για να συμπεριληφθούν στην ανάλυση των μη-φυσιολογικών εργαστηριακών ευρημάτων.

|  |  |
| --- | --- |
| **Μη-φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές** | **N=179** |
| **Ουδετεροπενία** (ANC /mm3) |  |
| <500 | 25,1 % |
| 500 – <750 | 14,3 % |
| 750 – <1000 | 26,3 % |
| **Αναιμία** (αιμοσφαιρίνη g/dL) |  |
| <6,5 | 4,6 % |
| 6,5 – <8,0 | 16,0 % |
| 8,0 – <9,5 | 25,7 % |
| **Θρομβοπενία** (αιμοπετάλια/mm3) |  |
| <25000 | 2,9 % |
| 25000 – <50000 | 5,1 % |
| 50000 – <100000 | 22,9 % |
| **Κρεατινίνη ορού** (mg/dL) |  |
| >2,5 | 1,7 % |
| >1,5 – 2,5 | 13,9 % |

*Αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος*

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία με ενδοφλεβίως και από του στόματος χορηγούμενη γκανσικλοβίρη σε ασθενείς με λοίμωξη HIV ή άλλους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, όπως οι λήπτες μοσχευμάτων, και δεν αναφέρονται πιο πάνω, και για τις οποίες δεν μπορεί να αποκλεισθεί αιτιολογική συσχέτιση, καταγράφονται παρακάτω:

Αναφυλαξία

Μειωμένη γονιμότητα σε άνδρες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία είναι σύμφωνες με αυτές που παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές με γκανσικλοβίρη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

**4.9 Υπερδοσολογία**

##### *Εμπειρία από την υπερδοσολογία με ενδοφλέβια γκανσικλοβίρη*

Υπάρχουν αναφορές υπερδοσολογίας με ενδοφλέβια γκανσικλοβίρη, τόσο από τις κλινικές δοκιμές όσο και από την εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Σε μερικές από τις περιπτώσεις αυτές δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητα συμβάματα. Η πλειονότητα των ασθενών εμφάνισε ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα ανεπιθύμητα συμβάματα:

* *Αιματολογική τοξικότητα:* πανκυτταροπενία, μυελοκαταστολή, μυελική απλασία, λευκοπενία, ουδετεροπενία, κοκκιοκυτταροπενία.
* *Ηπατοτοξικότητα:* ηπατίτιδα, διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας.
* *Νεφρική τοξικότητα:* επιδείνωση αιματουρίας σε έναν ασθενή με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αύξηση κρεατινίνης.
* *Γαστρεντερική τοξικότητα:* κοιλιακό άλγος, διάρροια, έμετος.
* *Νευροτοξικότητα:* γενικευμένος τρόμος, σπασμοί.

Επιπροσθέτως, ένας ενήλικας έλαβε, μέσω ένεσης εντός του υαλοειδούς σώματος, περίσσεια όγκου γκανσικλοβίρης για ενδοφλέβια χρήση, και παρουσίασε παροδική απώλεια της όρασης και απόφραξη της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς δευτερογενώς, λόγω αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης σχετιζόμενης με τον ενεθέντα όγκο υγρού.

Σε ασθενείς που υπερβαίνουν τη δόση από του στόματος χορηγούμενης γκανσικλοβίρης, η αιμοκάθαρση και η ενυδάτωση μπορεί να αποδειχθούν ευεργετικές, όσον αφορά στη μείωση των επιπέδων στο πλάσμα του αίματος (βλ. παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, Ασθενείς υπό αιμοκάθαρση).

##### *Εμπειρία από την υπερδοσολογία με βαλγκανσικλοβίρη*

Ένας ενήλικας ανέπτυξε θανατηφόρο μυελοκαταστολή (μυελική απλασία), μετά από αρκετές ημέρες λήψης δόσης 10 τουλάχιστον φορές μεγαλύτερης της συνιστώμενης για το βαθμό της νεφρικής βλάβης του ασθενή (ελαττωμένη κάθαρση κρεατινίνης).

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιικό για συστηματική χρήση, κωδικός ATC: J05A B06 (αντιμικροβιακά για συστηματική χρήση, αντιικά για συστηματική χρήση, απευθείας δρώντα αντιικά, νουκλεοσίδια και νουκλεοτίδια εκτός των αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης).

Μηχανισμός δράσης:

Η γκανσικλοβίρη είναι ένα συνθετικό ανάλογο της 2’-δεοξυγουανοσίνης, η οποία αναστέλλει, *in vitro* και *in vivo*, την αναπαραγωγή των ερπητοϊών. Οι ευαίσθητοι ανθρώπινοι ιοί περιλαμβάνουν τον ανθρώπινο μεγαλοκυτταροϊό (HCMV), τον ιό του απλού έρπη -1 και -2 (HSV-1 και HSV-2), τον ανθρώπινο ιό έρπη -6, -7 και -8 (HHV-6, HHV-7, HHV8), τον ιό Epstein-Barr (EBV), τον ιό ανεμευλογιάς-ζωστήρα (VZV) και τον ιό της ηπατίτιδας B. Οι κλινικές μελέτες περιορίστηκαν στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με λοίμωξη από CMV.

Σε κύτταρα με λοίμωξη από CMV, η γκανσικλοβίρη αρχικώς φωσφορυλιώνεται προς μονοφωσφορική γκανσικλοβίρη από την ιική πρωτεϊνική κινάση, UL97. Περαιτέρω φωσφορυλίωση λαμβάνει χώρα από αρκετές κυτταρικές κινάσες προς δημιουργία τριφωσφορικής γκανσικλοβίρης, η οποία μεταβολίζεται κατόπιν βραδέως, ενδοκυτταρικά. Ο μεταβολισμός προς τριφωσφορική γκανσικλοβίρη έχει καταδειχθεί ότι λαμβάνει χώρα σε κύτταρα με λοίμωξη HSV και HCMV με ημιπεριόδους ζωής, αντίστοιχα, 18 και μεταξύ 6 και 24 ωρών μετά την απομάκρυνση της εξωκυτταρικής γκανσικλοβίρης. Επειδή η φωσφορυλίωση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ιική κινάση, η φωσφορυλίωση της γκανσικλοβίρης λαμβάνει χώρα κατά προτίμηση σε κύτταρα με ιική λοίμωξη.

Η ιοστατική δραστικότητα της γκανσικλοβίρης οφείλεται σε αναστολή της σύνθεσης του ιικού DNA μέσω: (α) ανταγωνιστικής αναστολής της ενσωμάτωσης της τριφωσφορικής δεοξυγουανοσίνης στο DNA από την πολυμεράση του ιικού DNA και (β) ενσωμάτωσης της τριφωσφορικής γκανσικλοβίρης στο ιικό DNA, η οποία προκαλεί διακοπή της περαιτέρω επιμήκυνσης του ιικού DNA ή περιορισμό της σε μεγάλο βαθμό.

##### Αντιική δραστικότητα

Η *in vitro* αντιική δραστικότητα, μετρηθείσα ως IC50 της γκανσικλοβίρης έναντι του CMV, κυμαίνεται μεταξύ 0,14 μM (0,04 μg/ml) και 14 μM (3,5 μg/ml).

##### Ιική αντοχή

Ο χρησιμοποιούμενος σήμερα ορισμός εργασίας της αντίστασης του CMV προς τη γκανσικλοβίρη, βάσει *in vitro* μετρήσεων, είναι μία διάμεση συγκέντρωση αναστολής (IC50) >1,5 μg/ml (6,0 μM). Η αντίσταση του CMV προς τη γκανσικλοβίρη είναι ασυνήθης (περίπου 1%). Έχει παρατηρηθεί σε άτομα με AIDS και αμφιβληστροειδίτιδα από CMV που δεν είχαν λάβει ποτέ αγωγή με γκανσικλοβίρη. Κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών αγωγής της αμφιβληστροειδίτιδας από CMV με GANCILEN ενέσιμο ή GANCILEN καψάκια, ιική αντοχή ανιχνεύεται σε 3% έως 8% των ασθενών. Στους περισσότερους ασθενείς με επιδεινούμενη, κατά τη διάρκεια της αγωγής, αμφιβληστροειδίτιδα από CMV δεν παρατηρείται απελευθέρωση ανθεκτικού CMV. Ιική αντοχή έχει επίσης παρατηρηθεί σε ασθενείς υπό παρατεταμένη αγωγή για αμφιβληστροειδίτιδα από CMV με ενέσιμο GANCILEN. Σε μία ελεγχόμενη μελέτη με από του στόματος γκανσικλοβίρη για την πρόληψη της σχετιζόμενης με το AIDS νόσου CMV, πραγματοποιήθηκαν μία ή περισσότερες καλλιέργειες σε 364 άτομα, μετά από τουλάχιστον 90 ημέρες αγωγής με γκανσικλοβίρη. Εξ αυτών, οι 113 είχαν μία τουλάχιστον θετική καλλιέργεια. Εξετάσθηκε το τελευταίο διαθέσιμο απομονωθέν στέλεχος από κάθε άτομο για μειωμένη ευαισθησία, και 2 από τα 40 βρέθηκαν να εμφανίζουν αντοχή στη γκανσικλοβίρη. Τα ανθεκτικά αυτά απομονωθέντα στελέχη συσχετίστηκαν με επακόλουθη αποτυχία της αγωγής για την αμφιβληστροειδίτιδα.

Σε ασθενείς που επανειλημμένως εμφανίζουν κακή κλινική ανταπόκριση ή παρουσιάζουν εμμένουσα ιική απέκκριση κατά τη διάρκεια της αγωγής, θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα ιικής αντοχής. Στη CMV, η περιορισμένη ικανότητα σχηματισμού του τριφωσφορικού δραστικού μορίου αποτελεί τον κύριο μηχανισμό αντοχής προς τη γκανσικλοβίρη. Έχει περιγραφεί ότι οι ανθεκτικοί ιοί περιέχουν μεταλλάξεις στο γονίδιο UL97 του CMV που ελέγχει τη φωσφορυλίωση της γκανσικλοβίρης. Έχει επίσης αναφερθεί ότι οι μεταλλάξεις στο DNA της ιικής πολυμεράσης προκαλούν ιική αντοχή έναντι της γκανσικλοβίρης και ότι ο ιός με τη μετάλλαξη αυτή μπορεί να εμφανίζει αντοχή σε άλλα φάρμακα κατά του CMV.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Απορρόφηση

Η συστηματική έκθεση (AUC0-24) που έχει αναφερθεί μετά από χορήγηση εφάπαξ ενδοφλέβιας έγχυσης διάρκειας 1 ώρας 5 mg/kg γκανσικλοβίρης σε θετικούς σε HIV/CMV ασθενείς κυμάνθηκε από 21,4±3,1 (N=16) έως 26,0±6,06 (N=16) μg.h/ml. Στο πληθυσμό αυτό ασθενών η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (Cmax) κυμάνθηκε από 7,59 ±3,21 (N=10), 8,27 ±1,02 (N=16) έως 9,03 ±1,42 (N=16) μg/ml.

Κατανομή

Για την ενδοφλεβίως χορηγούμενη γκανσικλοβίρη, ο όγκος κατανομής συσχετίζεται με το σωματικό βάρος, με τιμές όγκου κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση που κυμαίνονται από 0,536 ± 0,078 (N=15) έως 0,870 ± 0,116 (N=16) L/kg. Σε 2 ασθενείς που έλαβαν ενδοφλεβίως 2,5 mg/kg γκανσικλοβίρης ανά 8ωρο ή 12ωρο, οι συγκεντρώσεις στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, 0,25 – 5,67 ώρες μετά τη δόση, κυμάνθηκαν από 0,50 έως 0,68 µg/ml που αντιπροσωπεύουν το 24% - 67% των αντίστοιχων συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Η σύνδεση της γκανσικλοβίρης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν 1%-2% για συγκεντρώσεις μεταξύ 0,5 και 51 μg/ml.

Μεταβολισμός και απομάκρυνση

Κατά την ενδοφλέβια χορήγησή της η γκανσικλοβίρη παρουσιάζει γραμμική φαρμακοκινητική για το εύρος των 1,6 – 5,0 mg/kg. Η νεφρική απέκκριση του αμετάβλητου φαρμάκου με σπειραματική διήθηση και ενεργή σωληναριακή απέκκριση είναι η κύρια οδός απομάκρυνσης της γκανσικλοβίρης. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, το 89,6 ± 5,0% (N=4) της ενδοφλέβια χορηγηθείσας γκανσικλοβίρης ανιχνεύθηκε αμεταβόλιστο στα ούρα. Σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η συστηματική κάθαρση κυμάνθηκε από 2,64 ± 0,38 ml/min/kg (N=15) έως 4,52 ± 2,79 ml/min/kg (N=6), ενώ η νεφρική κάθαρση κυμάνθηκε από 2,57 ± 0,69 ml/min/kg (N=15) έως 3,48 ± 0,68 ml/min/kg (N=20), που αντιστοιχούν σε 90% - 101% της χορηγηθείσας γκανσικλοβίρης. Οι ημιπερίοδοι ζωής σε άτομα χωρίς νεφρική δυσλειτουργία κυμάνθηκαν από 2,73 ± 1,29 (N=6) έως 3,98 ± 1,78 ώρες (N=8).

# Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικούς πληθυσμούς

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες μετά από ενδοφλέβια χορήγηση διαλύματος GANCILEN για αυτή την οδό χορήγησης αξιολογήθηκαν σε 10 ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που λάμβαναν δόσεις μεταξύ 1,25 – 5,0 mg/kg.

##### Ασθενείς υποβαλλόμενοι σε αιμοκάθαρση

Η αιμοκάθαρση μειώνει τις συγκεντρώσεις της γκανσικλοβίρης στο πλάσμα περίπου κατά το ήμισυ, τόσο μετά από ενδοφλέβια όσο και μετά από την από στόματος χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.9 Υπερδοσολογία).

Κατά τη διακοπτόμενη αιμοκάθαρση, η κάθαρση της γκανσικλοβίρης υπολογίζεται μεταξύ 42 έως 92 ml/min, με αποτέλεσμα ημιπεριόδους ζωής μεταξύ των αιμοκαθάρσεων μεταξύ 3,3 έως 4,5 ωρών. Κατά τη συνεχή αιμοκάθαρση, η κάθαρση της γκανσικλοβίρης υπολογίζεται σε χαμηλότερα επίπεδα (4,0 έως 29,6 ml/min), η απομάκρυνση όμως της γκανσικλοβίρης κατά το διάστημα μεταξύ δόσεων ήταν αυξημένη. Κατά τη διακοπτόμενη αιμοκάθαρση, το κλάσμα της γκανσικλοβίρης που απομακρύνεται σε μία συνεδρία αιμοκάθαρσης κυμάνθηκε από 50% έως 63%.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της γκανσικλοβίρης μελετήθηκαν σε 27 νεογνά, ηλικίας από 2 έως 49 ημερών, με ενδοφλέβιες δόσεις 4 mg/kg (N=14) και 6 mg/kg (N=13). Η μέση Cmax ήταν 5,5 ± 1,6 μg/ml και 7,0 ± 1,6 μg/ml για τα χαμηλότερα και υψηλότερα επίπεδα δόσης αντίστοιχα. Οι μέσες τιμές Vss (0,7 L/kg) και συστηματικής κάθαρσης (3,15 ± 0,47 ml/min/kg με 4 mg/kg και 3,55 ± 0,35 ml/min/kg με 6 mg/kg) ήταν συγκρίσιμες με τις παρατηρούμενες σε ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της γκανσικλοβίρης μελετήθηκαν επίσης σε 10 παιδιά με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ηλικίας από 9 μηνών έως 12 ετών. Τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της γκανσικλοβίρης ήταν τα ίδια μετά από εφάπαξ και πολλαπλές (ανά 12ωρο) ενδοφλέβιες δόσεις (5 mg/kg). Η έκθεση μετρηθείσα ως η μέση AUC∞ στις ημέρες 1 και 14 ήταν 19,4 ±7,1 και 24,1 ±14,6 μg.h/ml αντίστοιχα, ενώ οι αντίστοιχες τιμές Cmax ήταν 7,59 ± 3,21 (ημέρα 1) και 8,31 ± 4,9 μg/ml (ημέρα 14). Αυτές οι διακυμάνσεις έκθεσης είναι συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρούνται στους ενήλικες. Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, ο όγκος κατανομής μετά από εφάπαξ δόση την ημέρα 1 και στο τέλος της περιόδου επανειλημμένης χορήγησης (ημέρα 14) ήταν 0,68 ± 0,20 L/kg. Η συστηματική κάθαρση για τις ίδιες ημέρες της μελέτης ήταν 4,66 ± 1,72 (ημέρα 1) και 4,86 ± 2,96 ml/min/kg (ημέρα 14). Οι αντίστοιχες διάμεσες τιμές νεφρικής κάθαρσης (0 – 12 ώρες) ήταν 3,49 ± 2,40 την ημέρα 1 και 3,49 ± 1,19 ml/min/kg την ημέρα 14. Οι αντίστοιχες διάμεσες τιμές της ημιπεριόδου ζωής ήταν 2,49 ± 0,57 (ημέρα 1) και 2,22 ± 0,76 ώρες (ημέρα 14). Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της γκανσικλοβίρης από τη μελέτη αυτή βρίσκονταν σε συμφωνία με εκείνες σε νεογνά και ενήλικες.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες σε ενήλικες άνω των 65 ετών.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

 *Καρκινογόνο και μεταλλαξιογόνο δυναμικό*

Η γκανσικλοβίρη ήταν μεταλλαξιογόνος σε κυτταρικές σειρές από λέμφωμα μυός και προκάλεσε διαίρεση σε κύτταρα θηλαστικών. Τα αποτελέσματα αυτά βρίσκονται σε συμφωνία με τις θετικές μελέτες καρκινογένεσης με τη γκανσικλοβίρη σε μυς. Η γκανσικλοβίρη είναι δυνητικώς καρκινογόνος.

*Γονιμότητα*

Σε πειραματόζωα, η γκανσικλοβίρη επηρεάζει τη γονιμότητα και προκαλεί τερατογένεση (βλ. παράγραφο 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Βάσει μελετών σε πειραματόζωα, όπου προκλήθηκε ασπερματογένεση με υποθεραπευτικά συστηματικά επίπεδα έκθεσης στη γκανσικλοβίρη, η πρόκληση αναστολής της σπερματογένεσης στον άνθρωπο από τη γκανσικλοβίρη θεωρείται πιθανή.

Τα δεδομένα από ένα *ex vivo* πρότυπο ανθρώπινου πλακούντα δείχνουν ότι η γκανσικλοβίρη διέρχεται τον πλακούντα, με πιθανότερο μηχανισμό μεταφοράς την απλή διάχυση. Η μεταφορά δεν έφθασε σε σημείο κορεσμού για εύρος συγκεντρώσεων 1 έως 10 mg/ml και πραγματοποιήθηκε μέσω παθητικής διάχυσης.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα**

Κανένα

**6.2 Ασυμβατότητες**

Το GANCILEN δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

24 μήνες

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του ανασυσταμένου διαλύματος στο φιαλίδιο έχει καταδειχθεί για το ανασυσταμένο προϊόν για 12 ώρες σε θερμοκρασία 20- 25°C. Να μην καταψύχεται.

Η χημική και φυσική σταθερότητα για τη χρήση μετά την αραίωση του ανασυσταμένου διαλύματος έχει δειχθεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2- 8°C. Να μην καταψύχεται.

Από μικροβιολογικής άποψης, το διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα.

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης του διαλύματος πριν από τη χρήση, αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να ξεπερνούν τις 24h στους 2οC-8οC.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Να αποφεύγεται το υπερβολικά θερμό περιβάλλον.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την ανασύσταση και μετά από την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Η λυόφιλη αποστειρωμένη κόνις GANCILEN διατίθεται σε διαφανή γυάλινα φιαλίδια των 10 ml που περιέχουν νατριούχο γκανσικλοβίρη ισοδύναμο προς 500 mg γκανσικλοβίρης.

Κουτί που περιέχει 1 φιαλίδιο και κουτί που περιέχει 5 φιαλίδια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

 **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

**Ο χειρισμός του GANCILEN θα πρέπει να γίνεται με προσοχή**.

Επειδή το GANCILEN θεωρείται δυνητικά τερατογόνο και καρκινογόνο για τους ανθρώπους, θα πρέπει να δίδεται προσοχή κατά το χειρισμό του (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Να αποφεύγεται η εισπνοή ή η άμεση επαφή της κόνεως που περιέχεται στα φιαλίδια ή η άμεση επαφή του ανασυσταθέντος διαλύματος με το δέρμα ή τους βλεννογόνους. Τα διαλύματα του GANCILEN είναι αλκαλικά (pH περίπου 11). Σε περίπτωση επαφής, χρειάζεται πολύ καλό πλύσιμο με σαπούνι και νερό, να ξεπλένονται τα μάτια πολύ καλά με αποστειρωμένο νερό ή με νερό βρύσης αν δεν είναι διαθέσιμο αποστειρωμένο νερό.

*Μέθοδος παρασκευής του διαλύματος GANCILEN*

1. Το λυόφιλο GANCILEN θα πρέπει να ανασυστάται ενίοντας 10 ml αποστειρωμένου ύδατος για ενέσιμα μέσα στο φιαλίδιο. Μη χρησιμοποιείτε βακτηριοστατικό ύδωρ για ενέσιμα που περιέχει παραϋδροξυβενζοϊκά, δεδομένου ότι είναι ασύμβατα με τη στείρα κόνη GANCILEN και μπορεί να προκληθεί δημιουργία ιζήματος.
2. Το φιαλίδιο θα πρέπει να ανακινείται ώστε να διαλυθεί το φάρμακο.
3. Το ανασυσταμένο διάλυμα θα πρέπει να ελέγχεται ως προς την ύπαρξη σωματιδίων, πριν την προετοιμασία του μείγματος.
4. Το ανασυσταμένο διάλυμα στο φιαλίδιο είναι σταθερό σε θερμοκρασία δωματίου για 12 ώρες. Δε θα πρέπει να ψύχεται.

*Παρασκευή και χορήγηση του διαλύματος έγχυσης*

Η κατάλληλη δόση όγκου, υπολογισθείσα βάσει του βάρους του ασθενή, αναρροφάται από το φιαλίδιο GANCILEN (συγκέντρωση 50 mg/ml) και προστίθεται σε αποδεκτό υγρό έγχυσης. Τα ακόλουθα υγρά έγχυσης έχουν καθορισθεί ότι είναι χημικώς ή φυσικώς συμβατά με το GANCILEN: φυσιολογικός χλωριονατριούχος ορός, διάλυμα δεξτρόζης 5% σε ύδωρ, διάλυμα Ringer ή διάλυμα lactated Ringer. Συγκεντρώσεις έγχυσης μεγαλύτερες από 10 mg/ml δε συνιστώνται.

Το GANCILEN δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα ενδοφλέβια προϊόντα.

Επειδή το GANCILEN ανασυστάται με μη βακτηριοστατικό στείρο ύδωρ, το διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται το συντομότερο δυνατό και εντός 24 ωρών μετά τη διάλυση, με σκοπό τη μείωση του κινδύνου βακτηριακής επιμόλυνσης.

Το διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να φυλάσσεται στο ψυγείο. Δε συνιστάται η κατάψυξή του.

***Απόρριψη κάθε μη χρησιμοποιηθέντος ή ληγμένου φαρμακευτικού προϊόντος***

Η έκλυση φαρμακευτικών προϊόντων στο περιβάλλον πρέπει να ελαχιστοποιηθεί. Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης και η απόρριψή τους στα οικιακά σκουπίδια πρέπει να αποφεύγεται. Χρησιμοποιήστε τους καθιερωμένους «κάδους συλλογής», εάν διατίθενται στην περιοχή σας.

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

VOCATE ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΕ

Γούναρη 150

16674 Γλυφάδα

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

**10.** **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**