

ganciclovir sódico

Bula para profissional de saúde
Pó liofilizado para solução injetável
500 mg



Eurofarma

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ganciclovir sódico

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÃO:

Pó liofilizado para solução injetável, 500 mg. Embalagem com 50 frascos-ampola + 50 ampolas de solução diluente com 10 mL.

Pó liofilizado para solução injetável, 500 mg. Embalagem com 50 frascos-ampola.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

ganciclovir sódico*546 mg

excipiente** q.s.p. 1 frasco-ampola

*Cada 546 mg de ganciclovir sódico equivalem à 500 mg de ganciclovir base e aproximadamente 45 mg (2 mEq) de sódio

**Excipiente: hidróxido de sódio.

Cada ampola de diluente contém:

água estéril para injetáveis 10 mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O ganciclovir sódico pó liofilizado é indicado na prevenção e no tratamento de infecções por citomegalovírus (CMV) em pacientes imunodeprimidos e para a prevenção da doença por CMV em pacientes receptores de transplante.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

AIDS

1. O ganciclovir oral na manutenção do tratamento para retinite pelo CMV em pacientes com AIDS: Drew e colaboradores compararam ganciclovir oral com ganciclovir IV em estudo randomizado, aberto, em pacientes com AIDS, com diagnóstico recente de retinite estável (após três semanas de uso de ganciclovir injetável). Sessenta pacientes foram distribuídos aleatoriamente para tratamento de manutenção com ganciclovir IV na dose de 5 mg/kg de peso por dia e 63 pacientes para manutenção com ganciclovir oral na dose de 3.000 mg/dia. Os pacientes foram acompanhados por 20 semanas, por meio de fotografias de fundo de olho realizadas semanalmente. As fotografias foram avaliadas ao final do estudo por um especialista “cego” em relação ao tipo de tratamento do paciente. A eficácia pôde ser avaliada em 117 pacientes, sendo que em dois deles não foi possível classificar a lesão. A sobrevida, mudanças da acuidade visual, incidência de recidiva e de eventos gastrointestinais foram semelhantes nos dois grupos. A neutropenia, anemia e eventos adversos relacionados ao cateter foram mais frequentes no grupo de ganciclovir intravenoso. Ganciclovir oral é eficaz e tem boa tolerabilidade no tratamento da retinite por CMV.¹

2. O ganciclovir intravenoso versus oral: Estudo Comparativo Europeu/Australiano de eficácia e tolerabilidade na prevenção da recorrência da retinite por CMV em pacientes com AIDS. Objetivos: avaliar a eficácia e tolerabilidade de ganciclovir oral no tratamento de manutenção da retinite pelo CMV em pacientes com AIDS. Estudo aberto, randomizado, multicêntrico, com 20 semanas de duração. A progressão da retinite foi avaliada por meio de fundoscopia e avaliação “cega” de fotografias de fundo de olho. Pacientes adultos com AIDS e retinite estável pelo CMV, após tratamento de indução com ganciclovir IV (5 mg/kg 12/12 horas), foram randomizados, na proporção de 2:1, para receber o tratamento de manutenção com ganciclovir oral 3.000 mg/dia ou intravenoso 5 mg/kg/dia. A eficácia do tratamento foi avaliada por meio do tempo para progressão da retinite após o início do tratamento de manutenção. Dos 159 pacientes recrutados, 112 receberam ganciclovir oral, e 47, intravenoso. Houve progressão da retinite em 72% dos pacientes do grupo de ganciclovir oral e em 76% dos pacientes do grupo intravenoso. O tempo médio até a progressão foi de 51 dias com ganciclovir oral e 62 dias com o intravenoso. Conclusão: o ganciclovir oral é uma alternativa eficaz e segura ao ganciclovir intravenoso na manutenção do tratamento da retinite por CMV.²

Transplante

3. Eficácia de ganciclovir oral na prevenção da infecção pelo CMV em pacientes transplantados renais: estudo prospectivo com o objetivo de avaliar episódios de infecção pelo CMV nos nove meses após o transplante renal, em pacientes tratados profilaticamente com ganciclovir oral (750 mg 12/12 horas) por três meses (N = 22) e pacientes que não receberam profilaxia antiviral (N = 22). A infecção pelo CMV foi observada em um paciente (5%) do grupo ganciclovir oral e em seis pacientes (27%) do grupo controle ($p < 0,05$). Os episódios de rejeição do enxerto comprovada por biópsia foram de 5% (1/21) e 18% (4/22) no grupo de ganciclovir oral e no controle, respectivamente. Os resultados demonstram que ganciclovir oral é eficaz e bem tolerado na prevenção da infecção pelo CMV em pacientes transplantados renais.³

4. Ensaio clínico randomizado sobre a eficácia e a tolerabilidade de ganciclovir oral na prevenção das doenças por CMV em receptores de transplante de fígado: avaliou-se a eficácia de ganciclovir oral na prevenção da doença pelo CMV após transplante hepático. Entre dezembro de 1993 e abril de 1995, 304 receptores de transplante de fígado foram randomizados para receber ganciclovir oral 1.000 mg ou placebo três vezes ao dia. A medicação foi iniciada assim que o paciente estava apto a deglutir (sempre antes do 10º dia) e até o 98º dia após o transplante. Os pacientes foram avaliados nos primeiros seis meses após o transplante na busca de evidências de: infecção pelo CMV, doença pelo CMV, rejeição, doenças oportunistas e eventos adversos de medicamentos. A análise de Kaplan-Meier estimou que a incidência de doença pelo CMV em seis meses foi 18,9% (29/154) no grupo placebo contra 4,8% (7/150) no grupo ganciclovir ($p < 0,001$). No grupo de alto risco, receptores soronegativos para CMV de órgãos soropositivos, a incidência de doença pelo CMV foi de 44,0% (11/25) no grupo placebo e de 14,8% (3/21) no grupo ganciclovir ($p = 0,02$). Ganciclovir oral reduziu a incidência de infecção pelo CMV (placebo 79/154 [51,5%]; ganciclovir 37/150 [24,5%]; $p < 0,001$). Conclusão: ganciclovir oral é um método eficaz e bem tolerado de prevenção da doença pelo CMV após o transplante hepático.⁴

Referências bibliográficas

1. Drew WL, Ives D, Lalezari JP, et al. Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. Syntex Cooperative Oral ganciclovir Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:615-20.
2. Intravenous versus oral ganciclovir: European/Australian comparative study of efficacy and safety in the prevention of cytomegalovirus retinitis recurrence in patients with AIDS. The Oral ganciclovir European and Australian Cooperative Study Group. *Aids* 1995; 9:471-7.
3. Ahsan N, Holman MJ, Yang HC. Efficacy of oral ganciclovir in prevention of cytomegalovirus infection in post-kidney transplant patients. *Clin Transplant* 1997; 11:633-9.
4. Gane E, Saliba F, Valdecasas GJ, et al. Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. The Oral ganciclovir *International Transplantation Study Group* [corrected]. *Lancet* 1997; 350:1729-33.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Características químicas e farmacológicas

Descrição

O ganciclovir sódico é um fármaco antiviral, ativo contra o citomegalovírus. O nome químico de ganciclovir é 9-(1,3-dihidroxi-2-propoximetil) guanina. O ganciclovir tem sido referido, também, como DHPG.

O ganciclovir sódico é preparado como um pó liofilizado estéril com uma solubilidade em água excedendo 100 mg/mL.

Farmacodinâmica

Ganciclovir é um nucleosídeo sintético análogo da 2'-desoxiguanosina, a qual inibe a replicação do vírus do herpes, tanto *in vitro* como *in vivo*. Os vírus sensíveis ao ganciclovir incluem o citomegalovírus humano (CMVH), os vírus do herpes simples 1 e 2 (HSV-1, HSV-2), o vírus do herpes humano tipo 6, 7 e 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), o vírus de Epstein-Barr (EBV), o vírus da varicela zoster (VZV) e o vírus da hepatite B. Os estudos clínicos têm se limitado à avaliação da eficácia na infecção por citomegalovírus.

Nas células infectadas pelo CMV, ganciclovir é inicialmente fosforilado a ganciclovir monofosfato pela quinase proteica viral UL97. Depois de ocorrer a fosforilação, diversas quinases celulares produzem ganciclovir trifosfato, o qual é lentamente metabolizado no interior da célula. Isso ocorre nas células infectadas pelo HSV e pelo CMVH, com meia-vida de 18 horas e entre 6-24 horas, respectivamente, após a remoção de ganciclovir extracelular. Como a fosforilação é amplamente dependente da quinase viral, a fosforilação de ganciclovir ocorre preferencialmente em células infectadas pelo vírus. A atividade virustática de ganciclovir é devido à inibição da síntese do DNA viral por 2 mecanismos: (1) inibição competitiva da incorporação da desoxiguanosina trifosfato (DGTP) ao DNA pela DNA polimerase e (2) a incorporação do trifosfato de ganciclovir ao DNA viral causa um subsequente término ou grande limitação do alongamento do DNA viral. O antiviral com concentração inibitória 50% (IC₅₀), característica contra o CMV *in vitro*, tem o tamanho de 0,14 mcM (0,04 mcg/mL) a 14 mcM (3,5 mcg/mL).

Resistência viral

A definição corrente de resistência do CMV ao ganciclovir, baseada em estudos *in vitro*, é uma concentração inibitória 50% (IC_{50}) > 1,5 mcg/mL (6,0 mcM). A resistência do CMV ao ganciclovir é rara (aproximadamente 1%), mas tem sido observada em pacientes com AIDS e com retinite por CMV que nunca receberam terapia com ganciclovir. Durante os primeiros 6 meses de tratamento de retinite por CMV com ganciclovir sódico intravenoso (I.V.) ou oral, a resistência viral é detectada em 3% a 8% dos pacientes. Muitos pacientes em tratamento com piora da retinite não mostraram resistência. A resistência viral tem sido também observada em pacientes em tratamento prolongado para retinite por CMV com ganciclovir sódico IV.

A possibilidade de resistência viral deve ser considerada em pacientes com resposta clínica repetidamente pobre ou com excreção viral persistente durante o tratamento. O principal mecanismo de resistência ao ganciclovir sódico é a diminuição da capacidade de formar moléculas ativas de trifosfato; resistência viral tem sido descrita devido à mutação no gene UL97 do CMV que controla a fosforilação de ganciclovir. Mutações na polimerase do DNA viral têm sido relatadas como responsáveis pela resistência viral ao ganciclovir, e os vírus com essa mutação podem ser resistentes a outros medicamentos anti-CMV.

Farmacocinética

Absorção

A exposição sistêmica (ASC_{0-24}) relatada após uma hora de infusão intravenosa de 5 mg/kg de ganciclovir em pacientes HIV+/CMV+ ou em pacientes adultos com AIDS variou de $21,4 \pm 3,1$ (n = 16) a $26,0 \pm 6,06$ (n = 16) mcg.h/mL. Nesse grupo de pacientes, o pico de concentração plasmática ($C_{\text{máx}}$) variou de $7,59 \pm 3,21$ (n = 10), $8,27 \pm 1,02$ (n = 16) a $9,03 \pm 1,42$ (n = 16) mcg/mL.

Distribuição

Para ganciclovir IV, o volume de distribuição está correlacionado com o peso corpóreo e com os valores do volume de distribuição em estado de equilíbrio variando de $0,536 \pm 0,078$ (n = 15) a $0,870 \pm 0,116$ (n = 16) L/kg. Concentrações no líquido cefalorraquidiano obtidas 0,25 – 5,67 horas após a dose em dois pacientes que receberam 2,5 mg/kg de ganciclovir IV a cada 8 ou 12 horas variaram de 0,50 a 0,68 mcg/mL, representando 24 – 67% da concentração plasmática. A percentagem de ganciclovir ligado às proteínas plasmáticas foi 1 – 2% acima da concentração de 0,5 e 51 mcg/mL.

Metabolismo e eliminação

Quando administrado intravenosamente, ganciclovir exibe uma farmacocinética linear dentro da faixa de 1,6 – 5,0 mg/kg. A excreção renal do fármaco inalterado, por filtração glomerular e secreção tubular, é a principal via de eliminação de ganciclovir sódico. Em pacientes com função renal normal, $89,6 \pm 5\%$ (n = 4) de ganciclovir sódico administrado IV foi recuperado não metabolizado na urina. Em indivíduos com função renal normal, o *clearance* sistêmico variou de $2,64 \pm 0,38$ mL/min/kg (n = 15) a $4,52 \pm 2,79$ mL/min/kg (n = 6) e o *clearance* renal variou de $2,57 \pm 0,69$ mL/min/kg (n = 15) a $3,48 \pm 0,68$ mL/min/kg (n = 20), representando 90 – 101% de ganciclovir administrado. A meia-vida em indivíduos sem alteração renal variou de $2,73 \pm 1,29$ horas (n = 6) a $3,98 \pm 1,78$ horas (n = 8).

Farmacocinética em situações clínicas especiais

Pacientes com disfunção renal

A farmacocinética de ganciclovir sódico IV foi avaliada em dez pacientes imunodeprimidos com disfunção renal que receberam doses de 1,25 – 5 mg/kg.

Pacientes em hemodiálise

A hemodiálise reduz a concentração plasmática de ganciclovir sódico em cerca de 50% após a administração IV e oral (vide item 10. SUPERDOSE). Durante a hemodiálise intermitente, o *clearance* estimado de ganciclovir variou de 42 a 92 mL/min, resultando em uma meia-vida de 3,3 a 4,5 horas. O *clearance* estimado do ganciclovir para a diálise contínua foi menor (4,0 a 29,6 mL/min), mas resultou em uma eliminação maior de ganciclovir no intervalo entre as doses. Para a hemodiálise intermitente, a fração de eliminação de ganciclovir em uma sessão de diálise variou de 50% a 63%.

Crianças

A farmacocinética de ganciclovir foi estudada em 27 neonatos com idade entre 2 – 49 dias, com dose IV de 4 mg/kg (n = 14) e 6 mg/kg (n = 13). A $C_{\text{máx}}$ média foi de $5,5 \pm 6$ mcg/mL e $7,0 \pm 1,6$ mcg/mL para as doses mais baixas e mais altas, respectivamente. Os valores médios para o V_{ss} (0,7 L/kg) e o *clearance* sistêmico ($3,15 \pm 0,47$ mL/min/kg com 4 mg/kg e $3,55 \pm 0,35$ mL/min/kg com 6 mg/kg) foram comparáveis àqueles observados em adultos com função renal normal.

A farmacocinética de ganciclovir foi também avaliada em dez crianças com função renal normal, idade de nove meses a 12 anos. As características farmacocinéticas do ganciclovir foram as mesmas após dose única ou múltipla (a cada 12 horas) de administração IV (5 mg/kg). A exposição medida pela ASC_{∞} média nos dias 1 e 14 foi de $19,4 \pm 7,1$ e $24,1 \pm 14,6$ mcg.h/mL, respectivamente, e os valores correspondentes de $C_{\text{máx}}$ foram $7,59 \pm 3,21$ mcg/mL (dia 1) e $8,31 \pm 4,9$ mcg/mL (dia 14). Os ganciclovir sódico_po liof sol inj_VPS_V07

respectivos valores médios para o *clearance* renal (0 – 12 h) foram $3,49 \pm 2,40$ mL/min/kg no dia 1 e $3,49 \pm 1,19$ mL/min/kg no dia 14. Os valores médios correspondentes para meia-vida foram $2,49 \pm 0,57$ h (dia 1) e $2,22 \pm 0,76$ h (dia 14).

Idosos

Não existem dados disponíveis para adultos com idade acima de 65 anos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O ganciclovir sódico está contraindicado a pacientes com hipersensibilidade a ganciclovir, valganciclovir ou a qualquer outro componente da fórmula.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade cruzada

Devido à semelhança da estrutura química de ganciclovir e de aciclovir e penciclovir, uma reação de hipersensibilidade cruzada entre esses medicamentos é possível. Portanto, deve-se ter cautela ao prescrever ganciclovir sódico a pacientes com hipersensibilidade conhecida a aciclovir ou penciclovir, (ou aos seus pró-fármacos, valaciclovir ou famciclovir, respectivamente).

Mutagenicidade, teratogenicidade, carcinogenicidade, fertilidade e contracepção

Em estudos em animais, foi constatado que ganciclovir é mutagênico, teratogênico, carcinogênico e compromete a fertilidade. Antes do início do tratamento com ganciclovir, os pacientes devem ser orientados a respeito dos possíveis riscos ao feto e a utilizar medidas contraceptivas. Com base em estudos clínicos e não clínicos, o ganciclovir sódico pode causar inibição temporária ou permanente da espermatogênese.

Potencial reprodutivo feminino e masculino

Fertilidade

Em estudos com animais, verificou-se que o ganciclovir sódico prejudicava a fertilidade. Em um estudo clínico, os pacientes com transplante renal que receberam valganciclovir (pró-fármaco de ganciclovir sódico), para profilaxia de infecção por CMV por até 200 dias, foram comparados com um grupo controle não tratado. A espermatogênese foi inibida durante o tratamento com valganciclovir. No acompanhamento, aproximadamente seis meses após a interrupção do tratamento, a densidade média de espermatozoides em pacientes tratados foi comparável à observada no grupo controle não tratado. Nos pacientes tratados com valganciclovir, todos os pacientes com densidade normal de espermatozoides ($n=7$) e 8/13 pacientes com baixa densidade de espermatozoides no início do estudo, recuperaram as contagens normais após suspensão do tratamento. No grupo controle, todos os pacientes com densidade normal de espermatozoides ($n=6$) e 2/4 dos pacientes com baixa densidade de espermatozoides no início do tratamento, apresentaram densidade normal no final do acompanhamento.

Contracepção

Mulheres em idade fértil devem ser orientadas para a utilização de algum método anticoncepcional efetivo durante e por no mínimo 30 dias após o tratamento. Recomenda-se que homens sexualmente ativos utilizem preservativo durante e por no mínimo 90 dias após o término do tratamento, salvo se houver confirmação de que a parceira do sexo feminino não pode engravidar.

Gravidez

A segurança de ganciclovir sódico para uso na gravidez não foi estabelecida. No entanto, ganciclovir se dispersa rapidamente através da placenta humana. O uso de ganciclovir sódico deve ser evitado em mulheres grávidas, a não ser que os benefícios para a mãe superem os potenciais riscos para o feto.

A segurança do uso de ganciclovir sódico durante o trabalho de parto não foi estabelecida.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

O desenvolvimento peri e pós-natal do recém-nascido não tem sido estudado com ganciclovir, mas a possibilidade de ganciclovir ser excretado no leite materno não pode ser descartada. Dados em humanos não estão disponíveis, mas dados em animais indicam que ganciclovir é excretado no leite de ratas lactantes. Entretanto, a decisão entre a descontinuação

do medicamento ou da amamentação, deve ser tomada levando-se em consideração os potenciais benefícios de ganciclovir sódico para a mãe.

Mielosupressão

O ganciclovir sódico deve ser utilizado com cautela em pacientes com citopenia hematológica preexistente ou com um histórico de citopenia hematológica relacionada ao medicamento e em pacientes que recebem radioterapia.

Leucopenia grave, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, falência da medula óssea e anemia aplásica foram observadas em pacientes tratados com ganciclovir sódico.

A terapia com ganciclovir sódico não deve ser iniciada se a contagem absoluta de neutrófilos for inferior a 500 células/mcL ou a contagem de plaquetas for inferior a 25.000 células/mcL ou hemoglobina menor que 8 g/dL.

Recomenda-se que o hemograma completo, incluindo contagem de plaquetas, seja monitorado em todos os pacientes durante a terapia com ganciclovir sódico, particularmente em pacientes com comprometimento renal.

Em pacientes com leucopenia grave, neutropenia, anemia e/ou trombocitopenia, o tratamento com fatores de crescimento hematopoiético e/ou a interrupção do tratamento é recomendada.

Cuidado ao dirigir veículos e operar máquinas

Durante o tratamento com ganciclovir sódico, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Não foram realizados estudos sobre o efeito na capacidade de dirigir e operar máquinas. Com base no perfil de reação adversa, o ganciclovir pode ter uma influência menor na capacidade de dirigir e operar máquinas. Reações adversas, por exemplo: convulsões, tonturas e confusão podem ocorrer em pacientes recebendo ganciclovir sódico. Se ocorrerem, tais efeitos poderão alterar tarefas que necessitem de concentração, incluindo habilidade para dirigir automóveis e operar máquinas.

Idosos

Como pacientes idosos têm disfunção renal com frequência, ganciclovir sódico deve ser administrado a pacientes idosos com especial consideração pela sua condição renal (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Crianças

A eficácia e segurança de ganciclovir em pacientes pediátricos não estão estabelecidas, incluindo o uso de ganciclovir sódico para tratamento de infecções congênitas ou neonatais por CMV. O uso de ganciclovir sódico em crianças requer extremo cuidado devido ao potencial carcinogênico a longo prazo e à toxicidade na reprodução. Os benefícios do tratamento devem ser considerados em relação aos riscos (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética em situações clínicas especiais).

Pacientes com insuficiência renal: Em pacientes com alteração da função renal, ajustes na dose baseados no *clearance* de creatinina são necessários (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR) e deve-se monitorar cuidadosamente a função renal (creatinina sérica ou *clearance* de creatinina).

Dados de segurança pré-clínicos

O ganciclovir sódico foi mutagênico em células linfáticas de rato e clastogênico em células mamárias. Esses dados são consistentes com a carcinogenicidade positiva do estudo em ratos com ganciclovir. O ganciclovir sódico é um potencial carcinogênico.

O ganciclovir sódico causa teratogenicidade e diminuição da fertilidade em animais.

Baseado em estudos em animais em que a aspermia foi induzida pela exposição sistêmica a ganciclovir abaixo dos níveis terapêuticos, é provável que ganciclovir possa causar inibição, temporária ou permanente, da espermatogênese humana.

Dados obtidos por meio de um modelo de placenta humana mostraram que ganciclovir atravessa a barreira placentária e que a difusão simples é o mecanismo mais provável de transferência. Esta não era saturável acima de uma concentração entre 1-10 mg/mL e ocorria por difusão passiva.

Até o momento, não há informações de que ganciclovir sódico possa causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uso com outros medicamentos

Imipenem-cilastatina

Convulsões têm sido relatadas em pacientes que receberam ganciclovir sódico e imipenem-cilastatina concomitantemente e uma interação farmacodinâmica entre esses dois medicamentos não pode ser descartada. Esses medicamentos não devem ser utilizados concomitantemente, a menos que os benefícios potenciais se sobreponham aos riscos.

Zidovudina

Zidovudina e ganciclovir sódico possuem o potencial de causar neutropenia e anemia; pode haver uma interação farmacodinâmica durante a administração concomitante desses medicamentos e alguns pacientes podem não tolerar a terapia concomitante em uma dose completa.

Didanosina

A concentração plasmática da didanosina aumentou de forma importante quando administrada com ganciclovir sódico IV. Em doses intravenosas de 5 e 10 mg/kg/dia, observou-se um aumento da ASC da didanosina que variou de 38% a 67%, confirmando uma interação farmacocinética durante a administração concomitante desses medicamentos. Não há nenhum efeito clinicamente significativo na concentração de ganciclovir. Pacientes devem ser monitorados de perto quanto à toxicidade da didanosina (por exemplo: pancreatite).

Probenecida

A probenecida administrada com ganciclovir por via oral resulta em uma diminuição importante do *clearance* de ganciclovir (20%), levando a um aumento estatisticamente significativo na exposição (40%). Essas alterações resultam de uma interação entre os medicamentos com uma competição pela excreção tubular renal. Assim, os pacientes em uso de probenecida e ganciclovir sódico devem ser monitorados de perto quanto à toxicidade de ganciclovir.

Outras possíveis interações medicamentosas

A toxicidade pode ser aumentada quando ganciclovir é administrado concomitantemente com outros medicamentos conhecidos por serem mielossuppressores ou por estarem associados ao comprometimento renal. Isso inclui análogos de nucleosídeos (ex.: zidovudina, didanosina, estavudina), imunossuppressores (ex.: ciclosporina, tacrolimo, micofenolato de mofetila), agentes antineoplásicos (ex.: doxorubicina, vincristina, vimblastina, hidroxiureia) e antibióticos (ex.: trimetoprima/sulfonamidas, dapsona, anfotericina B, flucitosina, pentamidina). Portanto, esses medicamentos só devem ser considerados para uso concomitante com ganciclovir, se os potenciais benefícios superam os riscos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz.

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data da fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

A solução reconstituída no frasco é estável à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) por 12 horas. Não deve ser refrigerada.

Após a diluição, pelo fato de ganciclovir sódico ser reconstituído em água estéril não bacteriostática, a solução de infusão deve ser usada o mais rápido possível e dentro de 12 horas, para diminuir o risco de contaminação bacteriana.

A solução de infusão deve ser colocada na geladeira (2°C a 8°C). Não se recomenda congelar.

As condições informadas para o armazenamento das soluções reconstituídas e diluídas garantem somente os aspectos físico-químicos das preparações.

Do ponto de vista microbiológico elas devem ser utilizadas imediatamente e só poderão ser armazenadas conforme condições descritas, se forem manipuladas com técnicas assépticas controladas e validadas.

A garantia das condições assépticas é de inteira responsabilidade do profissional de saúde/instituição.

Características do produto: massa liofilizada branca, isenta de partículas estranhas e, após reconstituição, solução límpida, levemente amarelada, isenta de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O ganciclovir sódico deve ser administrado por infusão via intravenosa durante 1 hora.

Métodos de preparação da solução de ganciclovir sódico

Adicionar todo o conteúdo da ampola de diluente que acompanha o medicamento* (10 mL de água estéril para injetáveis) ao frasco-ampola de ganciclovir. Após a diluição, pelo fato de ganciclovir sódico ser reconstituído em água estéril não bacteriostática, a solução de infusão deve ser usada o mais rápido possível e dentro de 12 horas, para diminuir o risco de contaminação bacteriana

* ou, em caso de apresentação que não contemple o diluente, utilizar 10 mL de diluente com a mesma composição (água estéril não bacteriostática para injetáveis).”

Reconstituição

1. O ganciclovir sódico liofilizado deve ser reconstituído injetando 10 mL de água estéril para injeção dentro do frasco. Não usar água bacteriostática para injeção que contenha parabenos (parahidroxibenzoatos), uma vez que é incompatível com o pó estéril de ganciclovir sódico e pode causar precipitação.
2. O frasco deve ser agitado para dissolver o medicamento.
3. A solução reconstituída deve ser inspecionada quanto à presença de partículas antes de se proceder à preparação final.

Preparação e administração da solução de infusão

Diluição

Com base no peso do paciente, calcula-se a dose apropriada e o volume que deve ser retirado do frasco (concentração 50 mg/mL) e adiciona-se a um líquido de infusão. Soro fisiológico, soro glicofisiológico 5%, solução de Ringer ou Ringer lactato são química ou fisicamente compatíveis com ganciclovir sódico. Infusão com concentrações maiores que 10 mg/mL não é recomendada.

O ganciclovir sódico não deve ser misturado com outros produtos intravenosos.

Manuseio

Precauções devem ser tomadas no manuseio de ganciclovir sódico.

Como ganciclovir sódico é considerado um potencial teratogênico e carcinogênico em humanos, precauções devem ser tomadas na manipulação (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Evitar contato direto da solução reconstituída nas ampolas de ganciclovir sódico com a pele e com as mucosas. A solução de ganciclovir sódico injetável é alcalina (pH aproximadamente 11). Em caso de contato de ganciclovir sódico com a pele, ou membranas mucosas, lavar minuciosamente com água e sabão. Em casos de contato com os olhos, limpar com água corrente.

Atenção: não aplicar a injeção IV rapidamente ou em *bolus*. A toxicidade de ganciclovir sódico pode aumentar por causa da concentração plasmática aumentada.

Se for aplicado IM ou SC, pode resultar em grave irritação do tecido por causa do pH elevado (~11). As doses recomendadas, frequência ou velocidade de infusão não devem ser excedidas.

Posologia

Dose padrão para tratamento da retinite por CMV

Terapia de indução: 5 mg/kg, a cada 12 horas, por 14 – 21 dias, em pacientes com função renal normal.

Tratamento de manutenção: 5 mg/kg, administradas uma vez ao dia, por sete dias/semana, ou 6 mg/kg, uma vez ao dia, por cinco dias/semana.

Dose padrão para prevenção em receptores de transplante

Tratamento de indução: 5 mg/kg, a cada 12 horas, por 7 – 14 dias, em pacientes com função renal normal.

Tratamento de manutenção: 5 mg/kg, administradas uma vez ao dia, sete dias/semana, ou 6 mg/kg, uma vez ao dia, por cinco dias/semana.

Dosagens especiais

• **Pacientes com disfunção renal:** a dose de ganciclovir sódico deve ser modificada como mostrado na tabela a seguir. O *clearance* de creatinina pode ser calculado pela creatinina sérica empregando a seguinte fórmula:

Para pacientes do sexo masculino = $\frac{(140 - \text{idade [em anos]}) \times (\text{peso [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{creatinina sérica [mmol/L]})}$

Para pacientes do sexo feminino = 0,85 x valor para o sexo masculino

Clearance de creatinina	Dose de indução	Dose de manutenção
≥ 70 mL/min	5 mg/kg a cada 12 h	5 mg/kg/dia
50 – 69 mL/min	2,5 mg/kg a cada 12 h	2,5 mg/kg/dia
24 – 49 mL/min	2,5 mg/kg/dia	1,25 mg/kg/dia
10 – 24 mL/min	1,25 mg/kg/dia	0,625 mg/kg/dia
< 10 mL/min	1,25 mg/kg 3x/semana depois da hemodiálise	0,625 mg/kg 3x/semana depois da hemodiálise

Idosos: a dose de ganciclovir sódico deve ser ajustada considerando sua condição renal.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência dos estudos clínicos

Experiência com ganciclovir intravenoso (IV)

Não se pode excluir que os eventos adversos ocorridos com ganciclovir sódico IV possam também ocorrer com ganciclovir oral. No entanto, tem-se que levar em consideração que a biodisponibilidade da administração intravenosa é significativamente maior, e, além disso, alguns eventos adversos observados com ganciclovir sódico IV podem estar relacionados com a administração parenteral.

Alterações laboratoriais observadas em pacientes HIV positivo

As alterações laboratoriais relatadas em três estudos clínicos em pacientes HIV positivo usando ganciclovir sódico intravenoso como tratamento de manutenção para a retinite por CMV estão listadas a seguir. Cento e setenta e nove pacientes foram elegíveis para a análise das alterações laboratoriais.

Tabela 1. Alterações laboratoriais em pacientes tratados com ganciclovir sódico intravenoso.

Alterações laboratoriais (n = 179)	
Neutropenia (ANC/mm³)	
< 500	25,1%
500 – < 750	14,3%
750 – < 1.000	26,3%
Anemia (hemoglobina g/dL)	
< 6,5	4,6%
6,5 – < 8,0	16,0%
8,0 – < 9,5	25,7%
Trombocitopenia (plaquetas/mm³)	
< 25.000	2,9%
25.000 – <50.000	5,1%
50.000 – <100.000	22,9%
Creatinina sérica (mg/dL)	
> 2,5	1,7%
>1,5 – 2,5	13,9%

As reações adversas podem ser classificadas de acordo com a seguinte convenção:

Frequência de reações adversas

≥ 1/10 (> 10%)	muito comum
> 1/100 e ≤ 1/10 (> 1% e ≤ 10%)	comum
> 1/1.000 e ≤ 1/100 (> 0,1% e ≤ 1%)	incomum
> 1/10.000 e ≤ 1.000 (> 0,01% e ≤ 0,1%)	rara
≤ 1/10.000 (≤ 0,01%)	muito rara

Outros eventos adversos

Eventos adversos importantes não citados anteriormente são listados abaixo.

Sistema linfático e hematológico: esplenomegalia.

Sistema gastrointestinal: esofagite, gastrite, distúrbios gastrointestinais.

Sistêmicos: mal-estar geral.

Sistema nervoso central e periférico: amnésia, distúrbios emocionais, síndrome hipercinética, hipertonia, diminuição da libido e contrações mioclônicas.

Sistema hepático: hepatite e icterícia.

Pele e anexos: pele seca.

Sentidos especiais: dor de ouvido, zumbido.

Sistema cardiovascular: enxaqueca, hipertensão e hipotensão.

Distúrbios metabólicos e nutricionais: edema, hipopotassemia, hipocalcemia e hiperglicemia.

Sistema urogenital: impotência e hematúria.

Sistema musculoesquelético: dor musculoesquelética.

Valganciclovir é um pró-fármaco de ganciclovir e as reações adversas associadas ao valganciclovir podem ser esperadas com ganciclovir. Portanto, as reações adversas ao medicamento relatadas com ganciclovir IV ou oral (não disponível atualmente) ou com valganciclovir estão incluídas na tabela de reações adversas (vide a “Tabela 2”).

Em pacientes tratados com ganciclovir/valganciclovir, as reações adversas ao medicamento mais sérias e frequentes são reações hematológicas e incluem neutropenia, anemia e trombocitopenia.

As frequências apresentadas na tabela de reações adversas são derivadas de uma população agrupada de pacientes infectados pelo HIV (n=1704) que receberam terapia de manutenção com ganciclovir (GAN1697, GAN1653, GAN2304, GAN1774, GAN2226, AVI034, GAN041) ou valganciclovir (WV15376, WV15705). A exceção aplica-se para agranulocitose, granulocitopenia e reação anafilática; as frequências dessas reações são derivadas da experiência pós-comercialização. As frequências são apresentadas na forma de porcentagens e de categorias de frequência do CIOMS [Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas], definidas como muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito rara ($< 1/10.000$). O perfil de segurança geral de ganciclovir/valganciclovir é consistente em populações com HIV e receptoras de transplante, com exceção de descolamento de retina, que foi relatado somente em pacientes com HIV com retinite por CMV. No entanto, existem algumas diferenças na frequência de determinadas reações. Ganciclovir intravenoso está associado a um risco mais baixo de diarreia em comparação com valganciclovir oral. Pirexia, infecções por candida, depressão, neutropenia grave (ANC $< 500 \mu\text{L}$) e reações cutâneas são relatadas com mais frequência em pacientes com HIV. Disfunções renal e hepática são relatadas com mais frequência em receptores de transplante de órgão.

Tabela 2. Frequência das reações adversas de ganciclovir/valganciclovir reportadas em pacientes com HIV que receberam terapia de manutenção (n=1704).

RAM (MedDRA) Classe de Sistema de Órgãos	Porcentagem	Categoria de Frequência
Infecções e infestações:		
Infecções por Candida, incluindo candidíase oral	22,42%	Muito comum
Infecção do trato respiratório superior	16,26%	
Sepse	6,92%	Comum
Gripe	3,23%	
Infecção do trato urinário	2,35%	
Celulite	1,47%	
Distúrbios do sangue e do sistema linfático:		
Neutropenia	26,12%	Muito comum
Anemia	19,89%	
Trombocitopenia	7,34%	Comum
Leucopenia	3,93%	
Panitopenia	1,06%	
Falência da medula óssea	0,29%	Incomum
Anemia aplástica	0,06%	Rara
Agranulocitose*	0,02%	

Granulocitopenia*	0,02%	
Distúrbios do sistema imunológico		
Hipersensibilidade	1,12%	Comum
Reação anafilática*	0,02%	Rara
Distúrbios do metabolismo e da nutrição:		
Redução de apetite	12,09%	Muito comum
Redução de peso	6,46%	Comum
Transtornos psiquiátricos:		
Depressão	6,69%	Comum
Estado de confusão	2,99%	
Ansiedade	2,64%	
Agitação	0,59%	Incomum
Transtorno psicótico	0,23%	
Pensamento anormal	0,18%	
Alucinações	0,18%	
Distúrbios do sistema nervoso:		
Cefaleia	17,37%	Muito comum
Insônia	7,22%	Comum
Neuropatia periférica	6,16%	
Tontura	5,52%	
Parestesia	3,58%	
Hipoestesia	2,58%	
Convulsão	2,29%	
Digeusia (distúrbio do paladar)	1,35%	
Tremor	0,88%	Incomum
Distúrbios oculares:		
Comprometimento visual	7,10%	Comum
Descolamento de retina**	5,93%	
Moscas volantes	3,99%	
Dor ocular	2,99%	
Conjuntivite	1,58%	
Edema macular	1,06%	
Distúrbios do ouvido e do labirinto:		
Dor de ouvido	1,17%	Comum
Surdez	0,65%	Incomum
Distúrbios cardíacos:		
Arritmias	0,47%	Incomum
Distúrbios vasculares:		
Hipotensão	2,05%	Comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:		
Tosse	18,31%	Muito comum
Dispneia	11,80%	
Distúrbios gastrintestinais:		
Diarreia	34,27%	Muito comum
Náusea	26,35%	
Vômito	14,85%	
Dor abdominal	10,97%	
Dispesia	4,81%	Comum
Flatulência	4,58%	
Dor abdominal superior	4,58%	
Constipação	3,70%	
Ulceração na boca	3,17%	
Disfagia	2,93%	
Distensão abdominal	2,41%	
Pancreatite	1,64%	
Distúrbios hepatobiliares:		

Aumento da fosfatase alcalina sanguínea	3,58%	Comum
Função hepática anormal	3,23%	
Aumento de aspartato aminotransferase	1,88%	
Aumento de alanina aminotransferase	1,23%	
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:		
Dermatite	11,80%	Muito comum
Sudorese noturna	7,92%	Comum
Prurido	4,58%	
Erupção cutânea	2,52%	
Alopecia	1,29%	
Pele seca	0,94%	Incomum
Urticária	0,70%	
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:		
Dor nas costas	4,46%	Comum
Mialgia	3,52%	
Artralgia	3,35%	
Espasmos musculares	2,99%	
Distúrbios renais e urinários:		
Comprometimento renal	2,52%	Comum
Redução do <i>clearance</i> de creatinina renal	2,35%	
Aumento de creatinina sanguínea	1,88%	
Insuficiência renal	0,76%	Incomum
Hematúria	0,70%	
Distúrbios do sistema reprodutor e da mama:		
Infertilidade masculina	0,23%	Incomum
Distúrbios gerais e condições no local de administração:		
Pirexia	33,51%	Muito comum
Fadiga	18,96%	
Reação no local da injeção	6,98%	Comum
Dor	5,81%	
Calafrios	5,40%	
Mal-estar	2,11%	
Astenia	2,00%	
Dor torácica	0,88%	Incomum

* As frequências dessas reações adversas são derivadas da experiência pós-comercialização.

** Descolamento de retina foi relatado somente em estudos em pacientes com AIDS tratados com ganciclovir sódico para retinite por CMV.

Descrição de reações adversas selecionadas

Neutropenia

O risco de neutropenia não é previsível com base no número de neutrófilos antes do tratamento. A neutropenia ocorre geralmente durante a primeira ou segunda semana da terapia de indução. A contagem de células é em geral normalizada no período de 2 a 5 dias após a descontinuação do medicamento ou a redução da dose (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Trombocitopenia

Pacientes com baixas contagens de plaquetas (< 100.000 / μ L) no período basal apresentam um risco maior de desenvolver trombocitopenia. Pacientes com imunossupressão iatrogênica decorrente do tratamento com medicamentos imunossupressores estão em risco mais elevado de trombocitopenia do que os pacientes com AIDS (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). A trombocitopenia grave pode estar associada a sangramento de possível ameaça à vida.

Experiência após o lançamento de ganciclovir sódico

Os relatórios de segurança de pós-comercialização são consistentes com dados de segurança de ensaios clínicos com ganciclovir/valganciclovir, vide “Tabela 2”.

Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A superdose com ganciclovir IV, alguns casos com desfechos fatais, tem sido relatada nos estudos clínicos e durante a experiência após o lançamento. Em alguns casos, nenhum evento adverso foi relatado. A maioria dos pacientes apresentou um ou mais dos seguintes eventos adversos:

Toxicidade hematológica: mielossupressão, incluindo pancitopenia, falência da medula óssea, leucopenia, neutropenia e granulocitopenia.

Hepatotoxicidade: hepatite e alterações da função hepática.

Toxicidade renal: lesão renal aguda, elevação da creatinina e piora da hematúria em pacientes com lesão renal preexistente.

Toxicidade gastrointestinal: dor abdominal, diarreia e vômitos.

Neurotoxicidade: convulsão e tremores generalizados.

A hemodiálise e hidratação podem ser úteis na redução das concentrações plasmáticas sanguíneas dos pacientes que receberam uma superdose de ganciclovir (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética em situações clínicas especiais).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

M.S.: 1.0043.0762

Farm. Resp.: Dra. Ivanete A. Dias Assi - CRF-SP 41.116

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
USO RESTRITO A HOSPITAIS.**

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 18/09/2017.

Fabricado e Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, km 35,6 - Itapevi - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

 **Eurofarma**
www.eurofarma.com.br
0800-704-3876
euroatende@eurofarma.com.br



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/08/2015	0721039/15-6	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VPS	Pó liofilizado 500 mg 50 frascos
12/07/2016	2062599/16-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Dizeres Legais	VPS	Pó liofilizado 500 mg 50 frascos
07/07/2017	1391466/17-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Características farmacológicas Contraindicações Advertências e precauções Interações medicamentosas Reações adversas Superdose	VPS	Pó liofilizado 500 mg 50 frascos
30/11/2017	2249150/17-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas 10. Superdose	VPS	Pó liofilizado 500mg 50 frascos
01/04/2021	1252664/21-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Apresentações 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar	VPS	Pó liofilizado 500mg 50 frascos
Não aplicável	Não aplicável	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Dizeres legais	VPS	Pó liofilizado 500mg 50 frascos