



GANCICLOTRAT

(ganciclovir sódico)

União Química Farmacêutica Nacional S.A

Pó liofilizado para solução injetável

500 mg

GANCICLOTRAT

ganciclovir sódico



Pó liofilizado para solução injetável

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado para solução injetável 500 mg: embalagem contendo frasco-ampola + ampola de diluente

USO ENDOVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada frasco-ampola contém:

ganciclovir sódico.....546 mg*

Equivalente a 500 mg de ganciclovir base

Cada ampola de diluente contém:

água para injetáveis.....10 mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

GANCICLOTRAT 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 e.v. 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 e.v. na dose de 5 mg/kg de peso por dia e 63 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 pode 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 endovenoso. O ganciclovir oral é eficaz e tem boa tolerabilidade no tratamento da retinite por CMV.¹

2. O ganciclovir endovenoso 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 e.v. (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 endovenoso 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, endovenoso. Houve progressão da retinite em 72% dos pacientes do grupo de ganciclovir oral e em 76% dos pacientes do grupo endovenoso. O tempo médio até a progressão foi de 51 dias com ganciclovir oral e 62 dias com o endovenoso. Conclusão: o ganciclovir oral é uma alternativa eficaz e segura ao ganciclovir endovenoso 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). O 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

GANCICLOTRAT é o nome comercial para ganciclovir sódico, 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

O 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 a ganciclovir incluem os citomegalovírus humano (CMV), 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 CMV, 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 a ganciclovir, baseada em estudos *in vitro*, é uma concentração inibitória 50% (IC₅₀) > 1,5 mcg/mL (6,0 mCM). A resistência do CMV a 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 endovenoso (e.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 e.v. 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 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 a ganciclovir, e os vírus com essa mutação podem ser resistentes a outros medicamentos anti-CMV.

Farmacocinética

Absorção

A exposição sistêmica (ASC₀₋₂₄) relatada após uma hora de infusão endovenosa de 5 mg/kg de ganciclovir em pacientes HIV+/CMV+ ou em pacientes aidéticos adultos variou de 21,4 ± 3,1 (n = 16) a 26,0 ± 6,06 (n = 16) mcg.h/mL. Nesse grupo de pacientes, o pico de concentração plasmática (C_{max}) variou de 7,59 ± 3,21 (n = 10), 8,27 ± 1,02 (n = 16) a 9,03 ± 1,42 (n = 16) mcg/mL.

Distribuição

Para ganciclovir e.v., 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 ± 0,078 (n = 15) a 0,870 ± 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 e.v. 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 endovenosamente, 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 do ganciclovir. Em pacientes com função renal normal, 89,6 ± 5% (n = 4) de ganciclovir administrado e.v. foi recuperado não metabolizado na urina. Em indivíduos com função renal normal, o *clearance* sistêmico variou de 2,64 ± 0,38 mL/min/kg (n = 15) a 4,52 ± 2,79 mL/min/kg (n = 6) e o *clearance* renal variou de 2,57 ± 0,69 mL/min/kg (n = 15) a 3,48 ± 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 ± 1,29 horas (n = 6) a 3,98 ± 1,78 horas (n = 8).

Farmacocinética em situações clínicas especiais

Pacientes com disfunção renal

A farmacocinética do ganciclovir e.v. 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 do ganciclovir em cerca de 50% após a administração e.v. e oral (ver 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 e.v. de 4 mg/kg (n = 14) e 6 mg/kg (n = 13). A C_{\max} 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 e.v. (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_{\max} foram $7,59 \pm 3,21$ mcg/mL (dia 1) e $8,31 \pm 4,9$ mcg/mL (dia 14). Os 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

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

Devido à semelhança entre a estrutura química de ganciclovir sódico com aciclovir e valaciclovir, uma reação de hipersensibilidade cruzada entre esses medicamentos é possível.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Leucopenia grave, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, mielossupressão, anemia aplástica foram observadas em pacientes tratados com ganciclovir sódico.

A terapia com GANCICLOTRAT 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.

É recomendado que as células sanguíneas e as plaquetas sejam monitoradas durante a terapia com GANCICLOTRAT. Em pacientes com leucopenia grave, neutropenia, anemia e/ou trombocitopenia, é recomendado que o tratamento com fatores de crescimento hematopoiético e/ou interrupção da dose sejam considerados.

Cuidado ao dirigir veículos e operar máquinas

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

Convulsões, sedação, tonturas, ataxia e/ou confusão podem ocorrer em pacientes recebendo GANCICLOTRAT. 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, GANCICLOTRAT deve ser administrado a pacientes idosos com especial consideração pela sua condição renal (ver item “8. Posologia e modo de usar”).

Crianças

A eficácia e segurança de ganciclovir em pacientes pediátricos não estão estabelecidas, incluindo o uso de GANCICLOTRAT para tratamento de infecções congênicas ou neonatais por CMV. O uso de GANCICLOTRAT 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 (ver “Farmacocinética em situações clínicas especiais” no item “3. Características farmacológicas”).

Pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com alteração da função renal, ajustes na dose baseados no *clearance* de creatinina são necessários (ver item “8. Posologia e modo de usar”) e deve-se monitorar cuidadosamente a função renal (creatinina sérica ou *clearance* de creatinina).

Gravidez e lactação

Estudos experimentais em animais têm mostrado toxicidade reprodutiva, com defeitos de nascimento ou outros efeitos no desenvolvimento do embrião/feto, no curso da gestação ou no desenvolvimento peri ou pós-natal.

Como a teratogenicidade tem sido observada em estudos animais, mulheres em idade fértil devem ser orientadas para a utilização de algum método anticoncepcional efetivo durante o tratamento. Pacientes do sexo masculino devem ser orientados para a utilização de um método anticoncepcional de barreira durante o tratamento, por pelo menos 90 dias após o término do tratamento com GANCICLOTRAT.

A segurança de ganciclovir sódico para uso na gravidez não está estabelecida. O uso de GANCICLOTRAT deve ser evitado em mulheres grávidas, a não ser que os benefícios para a mãe superem os potenciais riscos para o feto. O desenvolvimento peri e pós-natal do recém-nascido não tem sido estudado com valganciclovir ou com ganciclovir sódico, mas a possibilidade de ganciclovir ser excretado no leite materno não pode ser descartada. Entretanto, a decisão entre a descontinuação do medicamento ou da amamentação, deve ser tomada levando-se em consideração os potenciais benefícios de GANCICLOTRAT para a mãe.

Categoria de risco na gravidez: C

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

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. GANCICLOTRAT é um potencial carcinogênico.

O ganciclovir sódico causa diminuição da fertilidade e teratogenicidade.

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 possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A adesão de ganciclovir às proteínas plasmáticas é de apenas 1 a 2%, e interações de drogas envolvendo deslocamento nos sítios de ligação não são esperadas.

- probenecida

A probenecida administrada com ganciclovir sódico 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 GANCICLOTRAT devem ser monitorados de perto quanto à toxicidade de ganciclovir.

- zidovudina

Como zidovudina e ganciclovir sódico podem causar neutropenia e anemia, alguns pacientes podem não tolerar a terapia concomitante com doses plenas.

- didanosina

A concentração plasmática da didanosina aumentou de forma importante quando administrada com ganciclovir sódico (tanto oral quanto e.v.). Com doses de ganciclovir sódico oral de 3 e 6 g/dia, observou-se um aumento da ASC da didanosina que variou de 84% a 124%, e da mesma forma com doses e.v. de 5 e 10 mg/kg/dia, observou-se um aumento da ASC da didanosina que variou de 38% a 67%. Esse aumento não pode ser explicado pela competição pela excreção tubular renal, uma vez que há um aumento na dose de didanosina excretada. Esse aumento pode ser devido ao aumento da biodisponibilidade e/ou à diminuição do metabolismo. Não há nenhum efeito clinicamente significativo na concentração de ganciclovir. Entretanto, devido ao aumento na concentração plasmática da didanosina na presença de ganciclovir sódico, os pacientes devem ser monitorados de perto quanto à toxicidade da didanosina (por exemplo: pancreatite).

- imipenem-cilastatina

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

- zalcitabina

A zalcitabina aumentou a ASC₀₋₈ de ganciclovir sódico por via oral em 13%. Não houve nenhuma mudança estatisticamente significativa em outros parâmetros farmacocinéticos avaliados. Adicionalmente, não houve nenhuma mudança clinicamente relevante na farmacocinética da zalcitabina na presença de ganciclovir oral, embora um pequeno aumento na velocidade de eliminação constante tenha sido observado.

- estavudina

Nenhuma interação estatisticamente significativa foi observada quando a estavudina e ganciclovir sódico foram administrados conjuntamente.

- trimetoprima

A trimetoprima diminuiu de forma estatisticamente significativa o *clearance* renal de ganciclovir sódico (16,3%), e isso estava associado com uma diminuição estatisticamente significativa na taxa de eliminação terminal, com correspondente aumento de 15% na meia-vida. No entanto, essas alterações provavelmente não são clinicamente significantes, uma vez que a ASC₀₋₈ e o C_{máx} não foram alterados. A única mudança estatisticamente significativa nos parâmetros farmacocinéticos da trimetoprima, quando administrada com ganciclovir sódico, foi o aumento da C_{mín}. Entretanto, isso, provavelmente, não é clinicamente significativo, e nenhum ajuste na dose é recomendado.

- ciclosporina

Não há evidências de que a administração de ganciclovir sódico afete a farmacocinética da ciclosporina, baseadas em uma comparação das concentrações de vale da ciclosporina. Entretanto, houve alguma evidência de aumento nos valores máximos de creatinina sérica após o início da terapia com ganciclovir sódico.

- micofenolato mofetila

Com base nos resultados de estudos com a administração de micofenolato mofetila (MMF) e ganciclovir sódico e.v. e dos efeitos conhecidos da lesão renal na farmacocinética do MMF e do ganciclovir, pode-se antecipar que a coadministração desses dois medicamentos (os quais têm o potencial para competir pela excreção tubular renal) resultará em aumento das concentrações do ácido micofenólico e de ganciclovir. Nenhuma alteração substancial na farmacocinética do ácido micofenólico é prevista, e nenhum ajuste na dose do MMF é necessário. Em pacientes com lesão renal nos quais o MMF e ganciclovir sódico são coadministrados, a dose recomendada de ganciclovir deve ser estabelecida de acordo com as dosagens especiais e os pacientes monitorados cuidadosamente.

- Outras potenciais interações medicamentosas

A toxicidade deve ser considerada quando ganciclovir sódico é coadministrado com outros medicamentos mielossuppressores ou associados com lesão renal (tais como dapsona, pentamidina, flucitosina, vincristina, vimblastina, adriamicina, anfotericina B, análogos nucleosídicos e hidroxiureia). Entretanto, esses medicamentos devem ser considerados para uso concomitante, quando os potenciais benefícios superam os riscos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

A solução reconstituída no frasco-ampola é estável a temperatura ambiente por 12 horas. Não deve ser refrigerada.

Após a diluição, pelo fato de GANCICLOTRAT ser reconstituído em água estéril não bacteriostática, a solução de infusão deve ser usada o mais rápido possível e dentro de 24 horas, para diminuir o risco de contaminação bacteriana.

A solução de infusão deve ser colocada na geladeira. Não se recomenda congelar.

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

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

Aspecto físico (pó): pó branco a levemente amarelado com aspecto aerado.

Aspecto físico (após reconstituição): solução límpida de cor amarela, isenta de partículas estranhas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

GANCICLOTRAT deve ser administrado por infusão via endovenosa durante 1 hora.

Métodos de preparação da solução de GANCICLOTRAT

Reconstituição

1. GANCICLOTRAT liofilizado deve ser reconstituído injetando 10 mL de água estéril para injeção dentro do frasco. Não usar água bacteriostática para injeção que contenha parabenos (para-hidroxibenzoatos), uma vez que é incompatível com o pó estéril de GANCICLOTRAT 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, dextrose 5% em água, solução de Ringer ou Ringer lactato são química ou fisicamente compatíveis com GANCICLOTRAT. Infusão com concentrações maiores que 10 mg/mL não é recomendada.

GANCICLOTRAT não deve ser misturado com outros produtos endovenosos.

Manuseio

Precauções devem ser tomadas no manuseio de GANCICLOTRAT

Como ganciclovir é considerado um potencial teratogênico e carcinogênico em humanos, precauções devem ser tomadas na manipulação (ver item “5. Advertências e precauções”). Evitar contato direto da solução reconstituída nas ampolas de GANCICLOTRAT com a pele e com as mucosas. A solução de GANCICLOTRAT injetável é alcalina. Em caso de contato de GANCICLOTRAT 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 e.v. rapidamente ou em *bolus*. A toxicidade de GANCICLOTRAT 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, administradas 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 deve ser modificada como mostrado na tabela a seguir:

O *clearance* de creatinina pode ser calculado pela creatinina sérica empregando a seguinte fórmula:

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

$$\text{Para pacientes do sexo feminino} = 0,85 \times \text{valor para o sexo masculino}$$

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 – 59 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 GANCICLOTRAT deve ser ajustada considerando sua condição renal.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência dos estudos clínicos

Experiência com ganciclovir endovenoso (e.v.)

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

Pacientes HIV positivo

A segurança de ganciclovir sódico endovenoso em pacientes com AIDS foi avaliada em vários estudos clínicos. As informações sobre a segurança do uso de ganciclovir endovenoso em seis estudos clínicos estão expostas a seguir, em comparação com grupo controle (placebo oral mais implante intravítreo de ganciclovir) de um desses estudos. Eventos adversos, que ocorreram em 2% ou mais dos pacientes que tomaram ganciclovir endovenoso, não levando em consideração a relação causal ou os menos sérios, mas que ocorreram com maior frequência no grupo do ganciclovir IV quando comparado com o grupo controle, estão resumidos na Tabela 1.

Reações no local de aplicação ocorreram com maior frequência nos pacientes que tomaram ganciclovir e.v. comparado com ganciclovir oral.

Tabela 1. Porcentagem de pacientes com eventos adversos que ocorreram em 2% ou mais dos pacientes tratados com ganciclovir sódico endovenoso.

Sistemas Eventos adversos	ganciclovir endovenoso N = 142	Controle N = 119
Sistemas linfáticos e hematológicos		
Neutropenia	25,7%	11,8%
Anemia	19,7%	16,8%
Trombocitopenia	6,6%	5,0%
Leucopenia	3,2%	0,8%
Linfoadenopatia	2,9%	1,7%
Sistema gastrointestinal		
Diarreia	26,5%	24,4%
Dor abdominal	9,0%	7,6%
Disfagia	2,7%	1,7%
Candidíase esofágica	2,2%	1,7%
Sistêmicos		
Febre	35,9%	35,3%
Candidíase	10,4%	4,2%
Infecção no local da injeção	8,0%	0,8%
Sepse	6,1%	3,4%
Sepse secundária	5,8%	—
Anorexia	4,9%	—
<i>Mycobacterium avium complex</i>	4,9%	4,2%
Dor	4,6%	2,5%
Dor torácica	4,4%	3,4%
Hemocultura positiva	3,2%	1,7%
Inflamação no local da injeção	2,2%	—
Sistema nervoso central e periférico		
Ansiedade	2,4%	1,7%
Hipoestesia	3,2%	1,7%
Pele e anexos		
Prurido	3,2%	2,5%
Sistema respiratório		
Tosse	16,0%	15,1%
Pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i>	7,3%	2,5%
Tosse produtiva	3,6%	2,5%
Congestão nasal	3,4%	2,5%
Distúrbios metabólicos e nutricionais		
Aumento da fosfatase alcalina	4,4%	4,2%
Aumento da creatinina sérica	3,2%	1,7%
Sistema musculoesquelético		
Artralgia	2,4%	1,7%

Alterações laboratoriais observadas em pacientes HIV positivo

As alterações laboratoriais relatadas em três estudos clínicos em pacientes HIV positivo usando ganciclovir sódico endovenoso 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 2. Alterações laboratoriais em pacientes tratados com ganciclovir sódico endovenoso.

Alterações laboratoriais (N = 179)	
Netropenia (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%

Pacientes transplantados

Vários estudos avaliaram ganciclovir sódico endovenoso para o tratamento ou prevenção da doença por CMV em pacientes transplantados.

Eventos adversos clínicos que ocorreram em mais de 5% dos pacientes tomando ganciclovir e.v. em três estudos de transplante de medula óssea, não levando em consideração a relação causal ou os menos sérios, estão resumidos na Tabela 3. Os eventos adversos que ocorreram em uma frequência maior no grupo placebo comparado com o grupo ganciclovir e.v. não foram incluídos na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3. Porcentagem de pacientes com eventos adversos que ocorreram em mais de 5% dos pacientes tratados com ganciclovir sódico endovenoso.

	Pacientes receptores de transplante de medula óssea (ICM 1308, 1570 e 1689)	
Sistemas Eventos adversos	ganciclovir endovenoso N = 122	Placebo N = 120
Sistema linfático e hematológico		
Pancitopenia	31%	25%
Leucopenia	20%	7%
Sistêmicos		
Cefaleia	15%	13%
Alteração da mucosa	14%	13%
Febre	11%	8%
Calafrios	7%	4%
Sepse	7%	2%
Anorexia	7%	5%
Edema de face	5%	2%
Sistema gastrointestinal		
Diarreia	24%	23%
Náusea	20%	19%
Dispepsia	8%	6%
Distensão abdominal	8%	6%
Distúrbios metabólicos e nutricionais		
Aumento da creatinina sérica	16%	13%
Alterações da função hepática	11%	10%
Diminuição do magnésio sérico	11%	10%
Hipocalcemia	9%	8%
Hipocalemia	9%	8%
Sistema nervoso central e periférico		
Tremor	8%	7%
Confusão	5%	3%
Pele e anexos		
Dermatite esfoliativa	10%	9%
Sistema respiratório		
Rinite	9%	5%
Dispneia	6%	4%
Sistema cardiovascular		
Taquicardia	16%	15%
Hipotensão	11%	7%
Sistema urogenital		
Presença de hematúria	16%	13%

Sentidos especiais		
Hemorragia ocular	5%	3%
Sistema musculoesquelético		
Mialgia	5%	3%

Eventos adversos clínicos que ocorreram em 5% ou mais dos pacientes tomando ganciclovir e.v. em um estudo placebo controlado em receptores de transplante cardíaco, não levando em consideração a relação causal ou os eventos menos sérios, mas que ocorreram em uma frequência maior no grupo ganciclovir e.v. (n = 76) comparado com o grupo placebo (n = 73), estão listados abaixo:

Efeitos sistêmicos: cefaleia (18%), infecção (18%);
Alterações metabólicas e nutricionais: edema (9%);
Sistema nervoso central e periférico: confusão (5%), neuropatia periférica (7%);
Sistema respiratório: derrame pleural (5%);
Sistema cardiovascular: hipertensão (20%);
Sistema urogenital: função renal alterada (14%), falência renal (12%).

Os eventos adversos podem ser classificados de acordo com a seguinte convenção:

Frequência das 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 < 1/1.000 (≥ 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: anemia aplástica, mielossupressão, esplenomegalia e eosinofilia.

Sistema gastrointestinal: eructação, esofagite, incontinência fecal, gastrite, distúrbios gastrintestinais, hemorragia gastrointestinal, ulceração bucal, pancreatite e alterações na língua.

Infecções: alterações relacionadas com a mielossupressão e comprometimento do sistema imune, tais como infecções sistêmicas ou locais e sepse.

Complicações hemorrágicas: sangramento com risco potencial para a vida do paciente associado com a trombocitopenia.

Sistêmicos: caquexia, desidratação, fadiga, mal-estar geral, reação de fotossensibilidade, reações no local da injeção (trombose, abscesso, dor, edema e hemorragia).

Sistema nervoso central e periférico: agitação, convulsão, alucinação, distúrbios psíquicos, sonhos e pensamentos anormais, amnésia, ataxia, boca seca, distúrbios emocionais, nervosismo, euforia, síndrome hiperkinética, hipertonia, diminuição da libido, contrações mioclônicas, sonolência e coma.

Sistema hepático: hepatite e icterícia.

Pele e anexos: acne, alopecia, dermatite, pele seca, herpes simples e urticária.

Sentidos especiais: cegueira, surdez, dor de ouvido, dor ocular, descolamento de retina, zumbido, visão anormal e alterações do humor vítreo.

Sistema cardiovascular: arritmia (incluindo arritmia ventricular), enxaqueca, tromboflebite profunda, hipertensão e hipotensão.

Distúrbios metabólicos e nutricionais: edema, hipopotassemia, hipocalcemia, aumento da creatina fosfoquinase e da desidrogenase láctea e hiperglicemia.

Sistema urogenital: impotência, aumento da frequência urinária e hematúria.

Sistema musculoesquelético: síndrome miastênica e dor musculoesquelética.

Experiência após o lançamento de ganciclovir sódico

Eventos adversos de relato espontâneo após o lançamento de ganciclovir sódico em pacientes HIV positivo ou outros pacientes imunodeprimidos, como os receptores de transplante, os quais não foram mencionados anteriormente e cuja relação causal não pode ser excluída, estão citados a seguir: anafilaxia e diminuição da fertilidade em homens.

Outros eventos adversos relatados após o lançamento de ganciclovir sódico são os mesmos daqueles vistos nos estudos clínicos.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A superdose com ganciclovir e.v. 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, granulocitopenia, leucopenia, aplasia medular, neutropenia e pancitopenia.

Hepatotoxicidade: hepatite e alterações da função hepática.

Toxicidade renal: insuficiência 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.

Além disso, um paciente adulto recebeu um volume excessivo de ganciclovir e.v. por injeção intravítrea e apresentou perda temporária da visão e oclusão da artéria retiniana central, secundária a um aumento da pressão intraocular devido ao volume de fluido injetado.

A hemodíalise e hidratação podem ser úteis na redução das concentrações plasmáticas sanguíneas dos pacientes que receberam uma superdose de ganciclovir oral (ver “Farmacocinética em situações clínicas especiais” no item “3. Características farmacológicas”).

Superdose com valganciclovir

Um paciente desenvolveu mielossupressão fatal (aplasia medular) após alguns dias de uso de valganciclovir em uma dose dez vezes maior que a recomendada para pacientes com diminuição da função renal (diminuição do *clearance* de creatinina).

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Registro MS – 1.0497.0251

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
CNPJ 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP n° 49136

Fabricado na unidade fabril:
Av. Pref. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550
Bairro São Cristovão
Pouso Alegre – MG – CEP: 37550-000
CNPJ: 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



Anexo B
Histórico de Alteração para a 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
02/02/2015	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/02/2015	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/02/2015	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? - DIZERES LEGAIS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - DIZERES LEGAIS	VP VPS	Pó liofilizado para solução injetável 500 mg
14/09/2013	0777457/13-5	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2013	0777457/13-5	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2013	Versão inicial	VP VPS	Pó liofilizado para solução injetável 500 mg