

GANVIRAX[®]

Blau Farmacêutica S.A.
Cápsulas
250 mg

MODELO DE BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE RDC 47/09

GANVIRAX®
ganciclovir

APRESENTAÇÕES

Cápsulas contendo 250 mg de ganciclovir. Embalagem contendo frasco plástico com 40 cápsulas.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 12 ANOS)

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém:

ganciclovir250 mg
excipientes q.s.p.1 cápsula
Componentes não ativos: lactose, celulose microcristalina, dióxido de silício, amidoglicolato de sódio e estearato de magnésio.

I) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Ganvirax® (ganciclovir) está indicado para o tratamento de manutenção da retinite causada pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes imunocomprometidos, incluindo pacientes portadores do vírus da AIDS, cuja retinite esteja estável após terapia de indução apropriada para a prevenção de doenças causadas pelo citomegalovírus (CMV) em indivíduos HIV-positivo com risco de desenvolver doenças causadas pelo citomegalovírus (CMV), e para pacientes que receberam transplantes de órgãos sólidos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

AIDS

Ganciclovir oral na manutenção do tratamento para retinite pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes com AIDS

Drew e colaboradores compararam ganciclovir oral e intravenoso 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 para manutenção com ganciclovir oral na dose de 3.000 mg/dia. Os pacientes foram acompanhados por 20 semanas, através 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 não foi possível classificar a lesão. A sobrevida, mudanças da acuidade visual, incidência de recidiva e de eventos gastrointestinais foi semelhante nos dois grupos. A neutropenia, anemia e eventos adversos relacionados ao cateter foram mais frequentes no grupo do ganciclovir intravenoso. O ganciclovir oral é eficaz e tem boa tolerabilidade no tratamento da retinite por citomegalovírus (CMV).

Ganciclovir intravenoso versus oral

Estudo Comparativo Europeu/Australiano de eficácia e tolerabilidade na prevenção da recorrência da retinite por citomegalovírus (CMV) em pacientes com AIDS. Objetivos: avaliar a eficácia e tolerabilidade do ganciclovir oral no tratamento de manutenção da retinite pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes com AIDS. Estudo aberto, randomizado, multicêntrico com 20 semanas de duração. A progressão da retinite foi avaliada através de fundoscopia e avaliação "cega" de fotografias do fundo de olho. Pacientes adultos com AIDS e retinite pelo citomegalovírus (CMV) estável, 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 através 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 no tratamento de manutenção da retinite por citomegalovírus (CMV).

Transplante

Eficácia do ganciclovir oral na prevenção da infecção pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes transplantados renais

Estudo prospectivo com o objetivo de avaliar episódios de infecção pelo citomegalovírus (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 citomegalovírus (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 do ganciclovir oral e no controle, respectivamente. Os resultados demonstram que o ganciclovir oral é eficaz e bem tolerado na prevenção da infecção pelo CMV em pacientes transplantados renais.

Ensaio clínico randomizado sobre a eficácia e a tolerabilidade do ganciclovir oral na prevenção da doença por citomegalovírus Citomegalovírus em receptores de transplante de fígado

Avaliou-se a eficácia do ganciclovir oral na prevenção da doença pelo citomegalovírus (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 estivesse 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 citomegalovírus (CMV), doença pelo citomegalovírus (CMV), rejeição, doenças oportunistas e eventos adversos de drogas. A análise de Kaplan-Meier estimou que a incidência de doença pelo citomegalovírus (CMV) em seis meses foi 18,9% (29/154) no grupo placebo

contra 4,8% (7/150) no grupo do ganciclovir ($p < 0,001$). No grupo de alto risco, receptores soronegativos para citomegalovírus (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 citomegalovírus (CMV) (placebo 79/154 [51,5%]; ganciclovir 37/150 [24,5%]; $p < 0,001$). Conclusão: o ganciclovir oral é um método eficaz e bem tolerado de prevenção da doença pelo citomegalovírus (CMV) após o transplante hepático.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Características químicas e farmacológicas

Ganvirax® (ganciclovir) é o nome comercial para o ganciclovir, uma droga antiviral, ativa contra o citomegalovírus (CMV). O nome químico do ganciclovir é 9-(1,3-Dihidroxi-2-propoximetil) guanina. O ganciclovir tem sido referido, também, como DHPG.

Farmacodinâmica

O ganciclovir é um nucleosídeo sintético análogo da 2'-desoxiguanosina, a qual inibe a replicação dos herpes vírus, tanto in vitro como in vivo. Os vírus humanos sensíveis ao ganciclovir incluem os citomegalovírus humano (CMV), os vírus herpes simples 1 e 2 (HSV-1, HSV-2), o herpes vírus humano tipo 6, 7 e 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), o vírus de Epstein-Barr (EBV) e 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 (CMV). Nas células infectadas pelo citomegalovírus (CMV), o ganciclovir é inicialmente fosforilado a ganciclovir monofosfato pela quinase proteica viral UL97. Depois de ocorrer a fosforilação, diversas quinases celulares produzem o ganciclovir trifosfato, o qual é lentamente metabolizado no interior da célula. Isto ocorre nas células infectadas pelo HSV e pelo citomegalovírus humano com meia vida de 18 horas e entre 6-24 horas, respectivamente, após a entrada do ganciclovir na célula. Como a fosforilação é amplamente dependente da quinase viral, a fosforilação do ganciclovir ocorre preferencialmente em células infectadas pelo vírus. A atividade virustática do ganciclovir é devido à inibição da síntese do DNA viral por dois 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 alongamento muito limitado do DNA viral. O antiviral com concentração inibitória média (IC50) característico contra o citomegalovírus (CMV) in vitro tem o tamanho de 0,14 mM (0,04 mcg/mL) a 14 mM (3,5 mcg/mL).

Resistência viral

A definição corrente de resistência do citomegalovírus (CMV) ao ganciclovir, baseada em estudos in vitro, é uma concentração inibitória média (IC50) $> 1,5$ mcg/mL (6,0 mM). A resistência do citomegalovírus (CMV) ao ganciclovir é rara (aproximadamente 1%). Tem sido observada em pacientes com AIDS e com retinite por citomegalovírus (CMV), que nunca receberam terapia com ganciclovir. Durante os primeiros seis meses de tratamento de retinite por citomegalovírus (CMV) com ganciclovir, a resistência viral é detectada em 3% a 8% dos pacientes. Muitos pacientes em tratamento com piora da retinite não mostraram resistência. Em um estudo controlado de ganciclovir para prevenção de doenças causadas pelo citomegalovírus (CMV) associadas a AIDS, 364 pacientes tiveram uma ou mais culturas realizadas após pelo menos 90 dias de tratamento com ganciclovir. Destes, 113 tinham pelo menos uma cultura positiva. O último isolamento feito para cada indivíduo foi testado com sensibilidade reduzida, e 2 de 40 foram resistentes ao ganciclovir. Esta resistência encontrada foi associada com subsequente falha no tratamento para retinite.

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 citomegalovírus (CMV) que controla a fosforilação do ganciclovir. Mutações na polimerase do DNA viral têm sido relatadas como responsáveis pela resistência viral ao ganciclovir, e vírus com esta mutação podem ser resistentes a outras drogas anti-citomegalovírus.

Dados de segurança pré-clínicos

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

O ganciclovir causa diminuição da fertilidade e teratogenicidade. (vide "Precauções e advertências").

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

Dados obtidos através de um modelo de placenta humana mostraram que o 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.

Farmacocinética

Absorção

A biodisponibilidade absoluta de ganciclovir administrado por via oral foi de aproximadamente 3% a 13% em jejum. Nas doses recomendadas, a alimentação aumentou a AUC em 20%, aumentando o $C_{\text{máx}}$ muito pouco e retardando o tempo para atingir o pico de concentração. A biodisponibilidade absoluta do ganciclovir sob condições alimentares ficou em torno de 6% a 9%. Quando o ganciclovir foi administrado por via oral durante as refeições numa dose diária de 3 g/dia (500 mg, a cada 3 horas, 6 vezes ao dia e 1.000 mg 3 vezes ao dia), o estado constante de absorção foi medido pela área abaixo da curva de concentração sérica vs. tempo (AUC) durante 24 horas e as concentrações séricas máximas ($C_{\text{máx}}$) foram semelhantes nos dois esquemas com uma AUC 0-24 de $15,9 \pm 4,2$ (média \pm DP) e $15,4 \pm 4,3$ mcg·h/mL e $C_{\text{máx}}$ de $1,02 \pm 0,24$ e $1,18 \pm 0,36$ mcg/mL, respectivamente ($n = 16$).

Efeitos da alimentação

Quando o Ganvirax® (ganciclovir) foi administrado junto com uma refeição de 602 calorias e 46,5% de gordura com uma dose de 1.000 mg a cada 8 horas para 20 pacientes HIV positivos, a AUC teve um aumento de 20% (intervalo de -10% a 31%) e houve um prolongamento significativo do tempo de pico de concentração sérica ($T_{\text{máx}}$) de $1,8 \pm 0,8$ para $3,0 \pm 0,6$ horas e uma maior $C_{\text{máx}}$ ($0,85 \pm 0,25$ vs. $0,96 \pm 0,27$ mcg/mL) ($n = 20$).

Distribuição

Foram observadas baixas correlações entre a AUC e o peso recíproco; não se faz necessário o ajuste da dose de acordo com o peso.

Metabolismo e eliminação

Após administração oral da dose de 1.000 mg de ganciclovir marcado com C^{14} , $86 \pm 3\%$ da dose administrada foram recuperadas nas fezes e $5 \pm 1\%$ foram recuperadas na urina ($n = 4$). Nenhum metabólito recuperado nas excretas apresentou mais que 3,5% de radioatividade.

Quando administrado por via oral o ganciclovir exibe uma cinética linear com uma dose total diária de 4 g/dia, desde que cada dose unitária não ultrapasse 1 g. A maior parte do ganciclovir é eliminada por via renal através da excreção renal de droga não modificada e secreção tubular ativa. Após administração oral de ganciclovir, o estado constante é alcançado dentro de 24 horas. O clearance renal, após a administração oral, variou de $2,33 \pm 0,86$ mL/min/kg ($n = 9$) a $4,54 \pm 1,39$ mL/min/kg ($n = 10$). A meia-vida variou de $3,06 \pm 0,78$ hora a $7,34 \pm 1,46$ ($n = 2$) após a administração oral.

Farmacocinética em situações clínicas especiais**Pacientes com disfunção renal**

A farmacocinética, após a administração de ganciclovir, foi avaliada em 8 receptores de transplante de órgãos sólidos; a dose foi modificada de acordo com o clearance de creatinina estimado.

Pacientes em hemodiálise

A hemodiálise reduz a concentração plasmática do ganciclovir em cerca de 50%, após administração oral (vide "Superdose"). Durante a hemodiálise intermitente, o clearance estimado do ganciclovir variou de 42 a 92 mL/min, resultando em uma meia-vida de 3,3 a 4,5 horas.

Crianças

A farmacocinética do ganciclovir foi estudada em 27 neonatos com idade entre 2 - 49 dias com dose intravenosa 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 os níveis mais baixos e mais altos de dose, 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 do ganciclovir foi também avaliada em 10 crianças com função renal normal, idade de 9 meses a 12 anos. As características farmacocinéticas do ganciclovir foram as mesmas após dose única ou múltipla (a cada 12 horas) de administração intravenosa (5 mg/kg). A exposição medida pela AUC média nos dias 1 e 14 foi de $19,4 \pm 7,1$ e $24,1 \pm 14,6$ mcgh/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 - 12h) 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

Ganvirax® (ganciclovir) é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao ganciclovir, valganciclovir ou qualquer outro componente da fórmula.

Devido à semelhança entre a estrutura química do Ganvirax® (ganciclovir), aciclovir e valaciclovir, uma reação de sensibilidade cruzada entre estas drogas é possível.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em estudos em animais o ganciclovir mostrou-se mutagênico, teratogênico e carcinogênico. Ganciclovir deve ser considerado, portanto, um medicamento potencialmente teratogênico e carcinogênico em humanos com risco de causar defeitos de nascimento e câncer. É provável que o ganciclovir cause inibição, temporária ou permanente, da espermatogênese (vide "Dados de segurança pré-clínicos", "Gravidez e lactação" e "Reações adversas").

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

A terapia com ganciclovir 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 (vide "Posologia e Modo de usar", "Dosagens especiais" e "Reações adversas").

É recomendado que as células sanguíneas e as plaquetas fossem monitoradas durante a terapia com ganciclovir. 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 seja considerado (vide "Posologia e Modo de usar", "Dosagens especiais" e "Reações adversas").

Em pacientes com alteração da função renal, ajustes na dose baseados no clearance de creatinina são necessários (vide "Posologia e Modo de usar", "Dosagens especiais" e "Farmacocinética em situações clínicas especiais").

Convulsões, sedação, tonturas, ataxia e/ou confusão podem ocorrer em pacientes recebendo ganciclovir. Se ocorrerem, tais efeitos poderão alterar tarefas que necessitem de concentração incluindo habilidade para dirigir automóveis e operar máquinas. Convulsões têm sido relatadas em pacientes tomando imipenem-cilastatina e ganciclovir. O ganciclovir não deve ser utilizado concomitantemente com imipenem-cilastatina, a menos que os potenciais benefícios superem os riscos (vide "Interações medicamentosas").

Zidovudina e ganciclovir podem, em uso isolado, causar neutropenia e anemia. Alguns pacientes podem não tolerar a terapia concomitante com dose plena (vide "Interações medicamentosas").

A concentração plasmática de didanosina pode aumentar durante o tratamento concomitante com o ganciclovir; portanto, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a toxicidade da didanosina (vide "Interações medicamentosas").

O uso concomitante de outras drogas sabidamente mielossupressoras ou associadas com lesão renal e ganciclovir pode resultar em toxicidade adicional (vide "Interações medicamentosas").

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 em 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 ganciclovir.

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

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Idosos

Não existem dados disponíveis da farmacocinética do ganciclovir em pacientes idosos (idade acima de 65 anos).

Como pacientes idosos têm disfunção renal com frequência, ganciclovir deve ser administrado a pacientes idosos com especial consideração pela sua condição renal (vide "Posologia, Dosagens especiais: pacientes com disfunção renal").

Crianças

A eficácia e segurança do ganciclovir em pacientes pediátricos não estão estabelecidas, incluindo o uso de Ganvirax® (ganciclovir) para tratamento de infecções congênitas ou neonatais por citomegalovírus (CMV). O uso do Ganvirax® (ganciclovir) em crianças requer extremo cuidado devido ao potencial carcinogênico a longo prazo e toxicidade na reprodução. Os benefícios do tratamento devem ser considerados em relação aos riscos (vide "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 "Posologia e Modo de usar", "Dosagens especiais" e "Farmacocinética em situações clínicas especiais").

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A adesão do ganciclovir às proteínas plasmáticas é de apenas 1% a 2%, interações de drogas envolvendo reposição de sítios de adesão não são esperadas.

Probenecida

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

Zidovudina

Quando a zidovudina foi administrada junto com o ganciclovir por via oral, houve um aumento pequeno, mas estatisticamente significativo da AUC da zidovudina. Houve também, tendência a uma diminuição na concentração do ganciclovir, embora não tenha sido estatisticamente significativa. Entretanto, a zidovudina assim como o ganciclovir podem causar neutropenia e anemia, alguns pacientes podem não tolerar a terapia concomitante com doses plenas (vide "Advertências e Precauções").

Didanosina

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

Imipenem-cilastatina

Convulsões têm sido relatadas em pacientes que receberam imipenem-cilastatina e ganciclovir. Essas drogas não devem ser utilizadas concomitantemente a menos que os benefícios potenciais sobreponham-se aos riscos (vide "Advertências e Precauções").

Zalcitabina

A zalcitabina aumentou a AUC₀₋₈ do ganciclovir 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 do ganciclovir oral, embora um pequeno aumento na taxa de eliminação constante tenha sido observado.

Estavudina

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

Trimetoprima

A trimetoprima diminuiu de forma estatisticamente significativa o clearance renal do ganciclovir em 16,3% e isto estava associado com uma diminuição estatisticamente significativa na taxa de eliminação terminal, com correspondente aumento na meia-vida de 15%. No entanto, estas alterações provavelmente não são clinicamente significantes, uma vez que a AUC₀₋₈ e a C_{max} não foram alteradas. A única mudança estatisticamente significativa nos parâmetros farmacocinéticos da trimetoprima quando administrado juntamente com o ganciclovir, foi um aumento na C_{min}. Entretanto, isto provavelmente não é clinicamente significativo e nenhum ajuste na dose é recomendado.

Ciclosporina

Não há evidências de que a administração do ganciclovir afete a farmacocinética da ciclosporina baseado numa 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.

Micofenolato de mofetila

Baseado nos resultados de estudos com a administração de micofenolato de mofetila (MMF) e ganciclovir IV e dos efeitos conhecidos da lesão renal na farmacocinética do MMF e do ganciclovir, podemos antecipar que a co-administração destas duas drogas (as quais tem o potencial para competir pela excreção tubular renal) resultará num aumento das concentrações do ácido micofenólico (MPAG) e do ganciclovir. Nenhuma alteração substancial na farmacocinética do ácido micofenólico é prevista e nenhum ajuste na dose do MMF é necessária. Em pacientes com lesão renal nos quais o MMF e o ganciclovir são co-administrados, a dose recomendada do 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 o ganciclovir é co-administrado com outras drogas mielossupressoras ou associadas com lesão renal (tais como dapsona, pentamidina, fluocitosina, vincristina, vimblastina, adriamicina, anfotericina B, análogos nucleosídicos e hidroxiureia). Entretanto, estas drogas devem ser consideradas para uso concomitante quando os potenciais benefícios superam os riscos (vide "Advertências e Precauções").

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Este medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C.

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

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.

Características físicas e organolépticas

Ganvirax® (ganciclovir) é constituído por cápsula gelatinosa dura, com o corpo da cápsula na cor branca e a tampa da cápsula na cor azul, contendo um pó branco em seu interior.

Ganvirax® (ganciclovir) não possui características organolépticas marcantes.

Antes de usar observe o aspecto do medicamento

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Ganvirax® (ganciclovir) deve ser administrado por via oral.

Ganvirax® (ganciclovir) deve ser ingerido junto com a alimentação.

Consulte seu médico antes de tomar outros medicamentos.

Como o Ganvirax® (ganciclovir) é considerado um medicamento potencialmente teratogênico e carcinogênico em humanos, precauções devem ser tomadas na manipulação de cápsulas quebradas (vide "Advertências e Precauções"). Evite inalação ou contato direto com o pó contido nas cápsulas de Ganvirax® (ganciclovir).

Posologia para pacientes com retinite por citomegalovírus (CMV) estável

A dose usual para pacientes com retinite por citomegalovírus (CMV) estável, após a terapia de indução, como dose de manutenção, administrada por via oral é de 1000 mg (4 cápsulas), 3 vezes ao dia, junto com a alimentação.

Alternativamente, o regime de 500 mg (2 cápsulas), 6 vezes ao dia, pode ser usado.

Posologia para prevenção da doença por citomegalovírus (CMV)

A dose recomendada é de 1000 mg (4 cápsulas), 3 vezes ao dia, junto com a alimentação.

Dosagens especiais

Pacientes com disfunção renal

A dose do Ganvirax® (ganciclovir) deve ser modificada como mostrado na tabela abaixo:

Clearance de creatinina	Dose
≥ 70 mL/min	1000 mg 3x/dia ou 500 mg 6x/dia
50-69 mL/min	1500 mg/dia ou 500 mg 3x/dia
24-49 mL/min	1000 mg/dia ou 500 mg 2x/dia
10-24 mL/min	500 mg/dia
< 10 mL/min	500 mg 3x/semana, depois da hemodiálise

Como as modificações de dosagem são recomendadas em pacientes com disfunção renal, a creatinina sérica ou o clearance de creatinina deve ser monitorado cuidadosamente.

Pacientes com leucopenia, leucopenia grave, anemia e trombocitopenia

Leucopenia grave, neutropenia, anemia, trombocitopenia, mielossupressão e anemia aplástica são observados em pacientes tratados com ganciclovir. A terapia com ganciclovir oral não deve ser iniciada se a contagem absoluta de neutrófilos for menor que 500 células/mcL ou contagem de plaqueta menor que 25000/mcL ou hemoglobina menor que 8 g/dL.

Idosos

Como pacientes idosos têm disfunção renal com frequência, ganciclovir deve ser administrado neste grupo de pacientes com especial atenção em sua condição renal (vide "Dosagens especiais: pacientes com disfunção renal").

Crianças

A eficácia e segurança do ganciclovir em pacientes pediátricos não está estabelecida, incluindo o uso de ganciclovir para tratamento de infecções congênitas ou neonatais por citomegalovírus (CMV). O uso do ganciclovir em crianças requer extremo cuidado devido ao potencial carcinogênico a longo prazo e toxicidade reprodutiva. Os benefícios do tratamento devem ser considerados em relação aos riscos (vide "Farmacocinética em situações clínicas especiais").

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência dos estudos clínicos

Experiência com ganciclovir oral

Pacientes HIV-positivo

A segurança do ganciclovir em pacientes aidéticos foi avaliada em vários estudos clínicos. As informações sobre a segurança do uso do ganciclovir (3 g/dia) para o tratamento de doença citomegálica em pacientes HIV-positivo em seis estudos clínicos estão expostas abaixo, em comparação com um grupo controle. Eventos adversos, que ocorreram em 2% ou mais dos pacientes que tomaram ganciclovir oral nestes estudos, estão sumarizados na tabela 1.

Tabela 1. Eventos adversos, que ocorreram em 2% ou mais dos pacientes que tomaram ganciclovir oral

Sistemas Eventos adversos	ganciclovir oral n = 536	Controle n = 119
Sistema linfático e hematológico		
Neutropenia	22,6%	11,8%
Anemia	17,2%	16,8%
Trombocitopenia	6,9%	5,0%
Leucopenia	3,4%	0,8%
Sistema gastrointestinal		
Diarreia	31,2%	24,4%
Náusea	24,6%	21,8%
Vômitos	12,9%	12,6%
Dor abdominal	9,5%	7,6%
Flatulência	3,5%	1,7%
Candidíase esofágica	2,6%	1,7%
Disfagia	2,2%	1,7%
Incontinência fecal	2,4%	1,7%
Sistêmicos		
Candidíase	6,2%	4,2%
Anorexia	5,8%	-
<i>Mycobacterium avium</i> complex	5,0%	4,2%

Mal estar	2,6%	0,8%
Astenia	2,4%	0,8%
Toxoplasmose	3,5%	-
Sistema nervoso central e periférico		
Confusão	4,7%	2,5%
Hipoestesia	2,1%	1,7%
Pele e anexos		
Prurido	4,7%	2,5%
Sistema respiratório		
Pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i>	6,3%	2,5%
Tosse produtiva	3,5%	2,5%
Infecção do trato respiratório superior	2,4%	0,8%
Congestão nasal	3,7%	2,5%
Infecção do trato respiratório inferior	2,2%	1,7%
Sentidos especiais		
Perversão do apetite	2,1%	-
Distúrbios metabólicos e nutricionais		
Aumento da fosfatase alcalina	4,5%	4,2%
Aumento da creatinina sérica	2,1%	1,7%
Sistema urogenital		
Diminuição do clearance de creatinina renal	2,4%	-

A segurança do ganciclovir (3 g/dia) foi avaliada em um estudo randomizado, duplo cego para a prevenção da doença citomegálica em mais de 700 pacientes HIV-positivo. Os eventos adversos que ocorreram em 5% ou mais dos pacientes estão listados na tabela 2.

Tabela 2. Porcentagem de pacientes com eventos adversos que ocorreram em 5% ou mais dos pacientes que receberam ganciclovir oral

Sistemas Eventos adversos	ganciclovir oral n = 478	Placebo n = 234
Sistema linfático e hematológico		
Leucopenia	16,5%	8,5%
Anemia	8,8%	6,8%
Linfoadenopatia	5,9%	5,1%
Sistema gastrointestinal		
Diarreia	47,7%	41,9%
Vômitos	14,2%	10,7%
Dispepsia	6,9%	6,4%
Sistêmicos		
Febre	34,5%	32,5%
Anorexia	18,8%	16,2%
Dor	12,8%	9,4%
Infecção	7,7%	4,3%
Calafrios	6,5%	4,3%
Sistema nervoso central e periférico		
Neuropatia periférica	20,9%	15,4%
Insônia	10,7%	9,4%
Ansiedade	5,9%	3,8%
Pele e anexos		
Aumento da sudorese	14,4%	11,5%
Prurido	9,6%	8,5%

Infecção de pele	6,1%	3,8%
Sistema respiratório		
Sinusite	17,6%	17,1%
Dispneia	15,7%	14,1%
Rinite	8,6%	7,7%
Faringite	5,2%	3,0%
Sentidos especiais		
Conjuntivite	5,0%	4,3%
Distúrbios metabólicos e nutricionais		
Diminuição do peso	16,1%	13,7%

Alterações laboratoriais observadas em pacientes HIV-positivo

As alterações laboratoriais relatadas em 3 estudos clínicos em pacientes HIV-positivo usando ganciclovir por via oral como tratamento de manutenção para a retinite por citomegalovírus (CMV) estão listadas abaixo. Trezentos e vinte e seis pacientes foram elegíveis para a análise das alterações laboratoriais.

Tabela 3. Alterações laboratoriais em pacientes tratados com ganciclovir por via oral

Alterações laboratoriais (n = 326)	
Neutropenia (ANC/mm ³)	
< 500	18,4%
500 - < 750	16,6%
750 - < 1000	19,1%
Anemia (hemoglobina g/dL)	
< 6,5	1,6%
6,5 - < 8,0	10,0%
8,0 - < 9,5	24,7%
Trombocitopenia (plaquetas/mm ³)	
< 25000	1,3%
25000 - < 50000	8,1%
50000 - < 100000	20,0%
Creatinina sérica (mg/dL)	
> 2,5	0,9%
> 1,5 - 2,5	12,2%

Pacientes transplantados

Vários estudos avaliaram o ganciclovir para o tratamento ou prevenção da doença por citomegalovírus (CMV) em pacientes transplantados. Os dados da segurança de um estudo randomizado e controlado de ganciclovir (3 g/dia/via oral) para a prevenção da doença por citomegalovírus em receptores de transplante hepático são mostrados abaixo. Eventos adversos clínicos que ocorreram em mais de 5% dos pacientes estão sumarizados na tabela 4.

Tabela 4. Porcentagem de pacientes com eventos adversos que ocorreram em mais de 5% dos pacientes tratados com ganciclovir por via oral

	Pacientes receptores de transplante hepático (AV 040)	
Sistemas Eventos adversos	ganciclovir oral n = 150	Placebo n = 154
Sistema linfático e hematológico		
Anemia	20,7%	18,2%
Leucopenia	16,0%	12,3%
Leucocitose	15,3%	9,1%
Sistêmicos		
Dor	32,0%	30,5%
Cefaleia	34,7%	26,6%
Lombalgia	30,0%	25,3%

Ascite	23,3%	15,6%
Astenia	12,0%	9,1%
Distensão abdominal	6,0%	3,2%
Hemorragia	7,3%	1,9%
Peritonite	5,3%	1,9%
Sistema gastrointestinal		
Diarreia	30,0%	28,6%
Náusea	22,0%	17,5%
Constipação	22,0%	16,2%
Vômitos	14,0%	12,3%
Dispepsia	10,0%	7,8%
Colangite	6,7%	4,5%
Distúrbios metabólicos e nutricionais		
Edema periférico	22,7%	20,8%
Alterações da função hepática	28,0%	26,0%
Hiponatremia	9,3%	6,5%
Diminuição do magnésio sérico	8,7%	6,5%
Diabetes mellitus	8,0%	3,2%
Hipoproteinemia	5,3%	2,6%
Sistema nervoso central		
Tremor	22,7%	14,3%
Parestesia	11,3%	9,7%
Depressão	10,0%	6,5%
Ansiedade	8,0%	7,8%
Confusão	9,3%	3,9%
Vertigem	6,0%	3,9%
Sistema respiratório		
Derrame pleural	18,0%	16,2%
Dispneia	12,7%	10,4%
Infecção do trato respiratório superior	10,0%	4,5%
Sistema cardiovascular		
Vasodilatação	6,0%	3,2%
Taquicardia	5,3%	2,6%
Sistema urogenital		
Diminuição da função renal	17,3%	12,3%
Insuficiência renal aguda	10,0%	5,2%
Insuficiência renal	8,0%	3,2%
Sentidos especiais		
Ambliopia	6,7%	2,6%
Sistema hepático		
Icterícia colestática	12,0%	10,4%

Outros eventos adversos

Eventos adversos importantes não citados anteriormente são listados abaixo.

Sistema linfático e hematológico

Anemia aplástica, mielossupressão, esplenomegalia, eosinofilia.

Sistema gastrointestinal



Eructação, esofagite, incontinência fecal, gastrite, distúrbios gastrintestinais, hemorragia gastrintestinal, ulceração bucal, pancreatite, 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, hemorragia.

Sistema nervoso central e periférico

Agitação, convulsão, alucinação, desordens psíquicas, sonhos e pensamentos anormais, amnésia, ataxia, boca seca, distúrbios emocionais, nervosismo, euforia, síndrome hipercinética, hipertonia, diminuição da libido, contrações mioclônicas, sonolência, coma.

Sistema hepático

Hepatite, icterícia.

Pele e anexos

Acne, alopecia, dermatite, pele seca, herpes simples, urticária.

Sentidos especiais

Cegueira, surdez, dor de ouvido, dor ocular, descolamento de retina, zumbido, visão anormal, alterações do humor vítreo.

Sistema cardiovascular

Arritmia (incluindo arritmia ventricular), enxaqueca, tromboflebite profunda, hipertensão, hipotensão.

Distúrbios metabólicos e nutricionais

Edema, hipopotassemia, hipocalcemia, aumento da creatinínofosfoquinase e da desidrogenase láctica, hiperglicemia.

Sistema urogenital

Impotência e aumento da frequência urinária, hematúria.

Sistema músculo-esquelético

Síndrome miastênica, dor musculoesquelética.

Experiência após o lançamento

Eventos adversos de relato espontâneo após o lançamento de ganciclovir oral 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 abaixo:

- Anafilaxia;
- Diminuição da fertilidade em homens;
- Outros eventos adversos relatados após o lançamento de ganciclovir são os mesmos daqueles vistos nos estudos clínicos.

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

10. SUPERDOSE

Não está descrito nenhum caso de superdose com ganciclovir por via oral. Doses tão elevadas quanto 6000 mg/dia (24 cápsulas) não resultam em uma toxicidade importante além de neutropenia transitória. Hemodiálise e hidratação podem ser benéficos na redução dos níveis plasmáticos nos pacientes com uma superdose de ganciclovir oral (vide "Farmacocinética em situações clínicas especiais").

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

II) DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.1637.0037

Farm. Resp.: Satoro Tabuchi – CRF-SP nº 4.931

Fabricado por:

Blanver Farmoquímica Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

CEP 06767-330 - Taboão da Serra – SP



Embalado por:

Blau Farmacêutica S.A.

Av. Ivo Mário Isaac Pires, 7602

CEP 06720-480 – Cotia - SP

Registrado por:

Blau Farmacêutica S.A.

Rod. Raposo Tavares 30,5 km n° 2833

CEP 06705-030 – Cotia - SP

CNPJ n° 58.430.828/0001-60

Indústria Brasileira

www.blau.com.br



Venda sob prescrição médica

7003281-R00

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
26/03/2014	-	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	26/03/2014	Todos	VP/VPS	Todas