

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Citovirax 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 500 mg di ganciclovir (come ganciclovir sodio).

Dopo ricostituzione con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili, ogni ml contiene 50 mg di ganciclovir.

Eccipiente(i) con effetti noti: circa 43 mg (2 mEq) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).

Agglomerato solido di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Citovirax è indicato negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni per:

- il trattamento di pazienti immunocompromessi con malattia da citomegalovirus (CMV);
- la prevenzione della malattia da CMV in pazienti con immunosoppressione indotta da farmaci (per esempio dopo trapianto di organo o chemioterapia oncologica).

Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antivirali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Trattamento della malattia da CMV

in pazienti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con funzionalità renale normale

- Trattamento di induzione: 5 mg/kg somministrati mediante infusione endovenosa nell'arco di un'ora, ogni 12 ore per 14 - 21 giorni.
- Trattamento di mantenimento: il trattamento di mantenimento può essere somministrato ai pazienti immunocompromessi a rischio di recidiva. 5 mg/kg somministrati mediante infusione endovenosa nell'arco di un'ora, una volta al giorno per 7 giorni a settimana o 6 mg/kg una volta al giorno per 5 giorni a settimana. La durata del trattamento di mantenimento deve essere stabilita caso per caso. Si deve fare riferimento alle linee guida terapeutiche locali.

- Trattamento della progressione della malattia: è possibile sottoporre a ritrattamento con il regime terapeutico di induzione qualsiasi paziente che mostri progressione della malattia da CMV, sia in terapia di mantenimento o sottoposto a sospensione del trattamento con ganciclovir.

Prevenzione della malattia da CMV in pazienti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con funzionalità renale normale sottoposti a profilassi o terapia preventiva

- Profilassi:

5 mg/kg somministrati mediante infusione endovenosa nell'arco di un'ora, una volta al giorno per 7 giorni a settimana o 6 mg/kg una volta al giorno per 5 giorni a settimana. La durata della profilassi si basa sul rischio di malattia da CMV. Si deve fare riferimento alle linee guida terapeutiche locali.

- Terapia preventiva:

Terapia di induzione: 5 mg/kg somministrati mediante infusione endovenosa nell'arco di un'ora, ogni 12 ore per 7 - 14 giorni.

Terapia di mantenimento: 5 mg/kg somministrati mediante infusione endovenosa nell'arco di un'ora, una volta al giorno per 7 giorni a settimana o 6 mg/kg una volta al giorno per 5 giorni a settimana. La durata della terapia di mantenimento si basa sul rischio di malattia da CMV. Si deve fare riferimento

alle linee guida terapeutiche locali. $BSA \text{ secondo la formula di Mosteller (m}^2) = \sqrt{\frac{\text{Altezza (cm)} \times \text{Peso (kg)}}{3600}}$

$\text{Clearance della creatinina secondo la formula di Schwartz (ml/min/1,73 m}^2) = \frac{k \times \text{Altezza (cm)}}{\text{Creatinina sierica (mg/dl)}}$

Compromissione renale

Per i pazienti con compromissione renale la dose di ganciclovir deve essere modificata in funzione della clearance della creatinina, come illustrato nella tabella seguente (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Modifiche della dose in pazienti con compromissione renale:

ClCr	Dose di induzione	Dose di mantenimento
>70 ml/min	5,0 mg/kg ogni 12 ore	5,0 mg/kg/giorno
50-69 ml/min	2,5 mg/kg ogni 12 ore	2,5 mg/kg/giorno
25-49 ml/min	2,5 mg/kg/giorno	1,25 mg/kg/giorno
10-24 ml/min	1,25 mg/kg/giorno	0,625 mg/kg/giorno
<10 ml/min	1,25 mg/kg 3 volte alla settimana dopo emodialisi	0,625 mg/kg 3 volte alla settimana dopo emodialisi

La clearance della creatinina stimata può essere calcolata a partire dalla creatinina sierica applicando la seguente formula:

Per soggetti di sesso maschile: $\frac{(140 - \text{età [anni]}) \times (\text{peso corporeo [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{creatinina sierica [micromol/l]})}$

Per soggetti di sesso femminile: 0,85 x valore per gli uomini

In pazienti con compromissione renale si raccomanda l'aggiustamento della dose; pertanto, i livelli di creatinina sierica o di clearance della creatinina stimata devono essere monitorati.

Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di Citovirax non sono state studiate in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Severa leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia e pancitopenia

Vedere paragrafo 4.4 prima di iniziare il trattamento.

Se durante la terapia con ganciclovir dovesse verificarsi una significativa riduzione della conta ematica, occorre valutare il trattamento con fattori di crescita ematopoietici e/o l'interruzione del trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Anziani

Negli anziani non sono stati condotti studi sull'efficacia o sulla sicurezza di ganciclovir. Poiché l'avanzamento dell'età comporta una riduzione della funzionalità renale, ganciclovir deve essere somministrato a pazienti anziani sotto stretto controllo dello stato funzionale dei reni (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Le informazioni relative alla sicurezza e all'efficacia di ganciclovir nei bambini di età inferiore a 12 anni, neonati compresi, sono limitate (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1). I dati pediatrici attualmente disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia. Occorre consultare le linee guida terapeutiche.

Modo di somministrazione

Attenzione:

ganciclovir deve essere somministrato mediante infusione endovenosa nell'arco di 1 ora a una concentrazione massima di 10 mg/ml. La somministrazione mediante iniezione endovenosa rapida o in bolo deve essere evitata dato il possibile incremento di tossicità di ganciclovir dovuto al raggiungimento di livelli plasmatici troppo elevati.

La somministrazione mediante iniezione intramuscolare o sottocutanea deve essere evitata poiché può provocare severa irritazione tissutale a causa del pH elevato (~11) delle soluzioni di ganciclovir (vedere paragrafo 4.8).

Non si devono superare il dosaggio, la frequenza e la velocità di infusione raccomandati.

Citovirax è una polvere per soluzione per infusione. Dopo la ricostituzione, Citovirax si presenta come una soluzione incolore o di colore lievemente giallastro, praticamente priva di particelle visibili.

L'infusione deve essere somministrata in una vena con un flusso ematico sufficiente, preferibilmente utilizzando una cannula di plastica.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Precauzioni da prendere prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale:

Poiché ganciclovir è ritenuto potenzialmente teratogeno e cancerogeno per l'uomo, è necessario esercitare cautela durante la sua manipolazione (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, a valganciclovir o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipersensibilità crociata

Data la stretta somiglianza in termini di struttura chimica tra ganciclovir, aciclovir e penciclovir, è possibile che si sviluppi una reazione di ipersensibilità crociata a tali medicinali. Si deve pertanto esercitare cautela quando si prescrive Citovirax a pazienti con ipersensibilità nota ad aciclovir o penciclovir (o ai relativi profarmaci, rispettivamente valaciclovir o famciclovir).

Mutagenicità, teratogenicità, cancerogenicità, fertilità e contraccezione

Prima di iniziare il trattamento col ganciclovir, i pazienti devono essere informati dei potenziali rischi per il feto. Negli studi animali, ganciclovir è risultato essere mutageno, teratogeno e cancerogeno, e ha compromesso la fertilità. Sulla base di studi clinici e non clinici, è probabile che ganciclovir causi l'inibizione temporanea o definitiva della spermatogenesi (vedere paragrafi 4.6, 4.8 e 5.3).

Ganciclovir deve essere pertanto considerato un potenziale agente teratogeno e cancerogeno per gli esseri umani, potenzialmente in grado di causare malformazioni congenite e neoplasie. Le donne in età fertile devono quindi adottare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 30 giorni dopo la sua interruzione. Gli uomini devono utilizzare contraccettivi di barriera durante il trattamento e per almeno 90 giorni dopo la sua interruzione, a meno che non vi sia l'assoluta certezza che la partner non sia a rischio di gravidanza (vedere paragrafi 4.6, 4.8 e 5.3).

L'uso di ganciclovir, soprattutto nella popolazione pediatrica, necessita di estrema cautela a causa della sua possibile cancerogenicità a lungo termine e della potenziale tossicità a livello riproduttivo. I benefici del trattamento devono essere attentamente valutati caso per caso e devono chiaramente superare i relativi rischi (vedere paragrafo 4.2). Fare riferimento alle linee guida terapeutiche.

Mielosoppressione

Citovirax deve essere usato con cautela nei pazienti con emocitopenia preesistente o con anamnesi positiva per emocitopenia farmaco-correlata e nei pazienti sottoposti a radioterapia.

Nei pazienti trattati con ganciclovir sono state osservate severa leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia e insufficienza midollare. Il trattamento non deve essere iniziato nel caso in cui la conta assoluta dei neutrofili sia inferiore a 500 cellule/ μ l, la conta piastrinica sia inferiore a 25.000/ μ l oppure il livello di emoglobina sia inferiore a 8 g/dl, (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Durante la terapia si raccomanda di effettuare il monitoraggio della conta completa delle cellule ematiche, piastrine comprese. Nei pazienti con compromissione renale può rendersi necessario un monitoraggio ematologico più frequente. Durante i primi 14 giorni di somministrazione si raccomanda di eseguire la conta leucocitaria (preferibilmente con formula differenziale) ogni secondo giorno; nei pazienti che presentano bassi livelli di neutrofili (< 1000 neutrofili/ μ l) al basale, che hanno sviluppato leucopenia nel corso della precedente terapia con altre sostanze mielotossiche o che presentano compromissione renale, questo monitoraggio deve essere effettuato quotidianamente.

Per i pazienti con severa leucopenia, neutropenia, anemia e/o trombocitopenia si raccomanda di utilizzare il trattamento con fattori di crescita ematopoietici e/o l'interruzione della terapia con ganciclovir (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Compromissione renale

I pazienti con compromissione renale sono maggiormente esposti al rischio di tossicità (soprattutto ematologica). È necessaria una riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Uso con altri medicinali

Nei pazienti in terapia con imipenem-cilastatina e ganciclovir sono state riferite crisi convulsive. Ganciclovir non deve essere usato in concomitanza con imipenem-cilastatina, a meno che i potenziali benefici non superino i potenziali rischi (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti trattati con ganciclovir e didanosina, medicinali dal noto effetto mielosoppressore o che incidono sulla funzionalità renale devono essere monitorati attentamente per rilevare eventuali segni di tossicità additiva (vedere paragrafo 4.5).

Eccipienti

Questo medicinale contiene 2 mmol (43 mg) di sodio per dose da 500 mg, un fattore da tenere in considerazione nei pazienti che seguono una dieta iposodica.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazioni farmacocinetiche

Probenecid

Probenecid, somministrato unitamente a ganciclovir per via orale, ha determinato una riduzione statisticamente significativa della *clearance* renale di ganciclovir, con conseguente aumento clinicamente significativo dell'esposizione. Il medesimo effetto è previsto anche con la somministrazione concomitante di ganciclovir e probenecid per via endovenosa. Pertanto i pazienti che assumono contemporaneamente probenecid e Citovirax devono essere strettamente monitorati per rilevare un'eventuale tossicità da ganciclovir.

Didanosina

Le concentrazioni plasmatiche di didanosina sono risultate costantemente aumentate quando è stato somministrato in concomitanza con ganciclovir. Con dosi somministrate per via endovenosa comprese tra 5 e 10 mg/kg/giorno è stato osservato un aumento dell'AUC di didanosina del 38-67%. Non si sono manifestati effetti clinicamente significativi sulle concentrazioni di ganciclovir. I pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare un'eventuale tossicità da didanosina (vedere paragrafo 4.4).

Altri antiretrovirali

Gli isoenzimi del citocromo P450 non rivestono alcun ruolo nella farmacocinetica di ganciclovir. Di conseguenza, non si prevedono interazioni farmacocinetiche con gli inibitori della proteasi e gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI).

Interazioni farmacodinamiche

Imipenem-cilastatina

In pazienti trattati con ganciclovir in associazione a imipenem-cilastatina sono state riferite crisi convulsive. Questi medicinali non devono essere usati in concomitanza, a meno che i potenziali benefici non superino i potenziali rischi (vedere paragrafo 4.4).

Zidovudina

Sia zidovudina sia ganciclovir possono determinare l'insorgenza di neutropenia e anemia. Durante la somministrazione concomitante di questi farmaci potrebbe manifestarsi un'interazione farmacodinamica. Alcuni pazienti possono non tollerare la terapia concomitante a dosaggio pieno (vedere paragrafo 4.4).

Altre potenziali interazioni farmacologiche

La tossicità può risultare incrementata quando ganciclovir è somministrato in concomitanza con altri farmaci notoriamente mielosoppressori o associati a compromissione renale. Questi includono agenti anti- infettivi (quali dapsona, pentamidina, flucitosina, amfotericina B, trimetoprim/sulfametossazolo), immunosoppressori (per esempio ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetile), agenti

antineoplastici (per esempio vincristina, vinblastina, doxorubicina e idrossiurea), nucleosidi (compresi zidovudina, stavudina e didanosina) e analoghi nucleotidici (inclusi tenofovir e adefovir). Pertanto, l'impiego concomitante di questi farmaci con ganciclovir deve essere preso in considerazione soltanto nel caso in cui i potenziali benefici superino i rischi (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione soltanto negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Uno studio clinico di piccole dimensioni condotto su pazienti che avevano subito un trapianto di rene, trattati per un massimo 200 giorni con Valcyte in profilassi per CMV, ha dimostrato un impatto di valganciclovir/ ganciclovir sulla spermatogenesi, riducendo la densità del liquido seminale e la motilità degli spermatozoi, misurati dopo completamento del trattamento. Tali effetti sembrano essere reversibili circa 6 mesi dopo la sospensione di Valcyte, riportando la densità del liquido seminale e la motilità degli spermatozoi, a livelli comparabili a quelli dei pazienti non trattati nel braccio di controllo.

In studi animali, ganciclovir ha compromesso la fertilità in ambo i sessi di topo ed ha mostrato una inibizione della spermatogenesi ed una induzione di atrofia dei testicoli in topi, ratti e cani, a dosi considerate clinicamente rilevanti.

Sulla base di studi clinici e non-clinici, si ritiene probabile che questo medicinale possa causare un'inibizione, temporanea o permanente, della spermatogenesi umana (vedere paragrafi 4.4 e 5.3).

Gravidanza

Non è stata determinata la sicurezza di ganciclovir nelle donne in stato di gravidanza. Tuttavia, ganciclovir si diffonde rapidamente attraverso la placenta umana. Negli studi animali, ganciclovir è stato associato a tossicità a livello della riproduzione e teratogenicità (vedere paragrafi 4.4 e 5.3). Ganciclovir non deve pertanto essere usato nelle donne in stato di gravidanza a meno che le necessità cliniche terapeutiche della madre non superino il potenziale rischio teratogeno per il feto.

Contracezione negli uomini e nelle donne

A causa della possibile tossicità a livello della riproduzione e della potenziale teratogenicità, alle donne in età fertile deve essere raccomandato l'utilizzo di metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per almeno 30 giorni dopo la sua interruzione. I pazienti di sesso maschile devono utilizzare contraccettivi di barriera durante il trattamento con ganciclovir e per almeno 90 giorni dopo la sua interruzione, a meno che non vi sia l'assoluta certezza che la partner non sia a rischio di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 5.3).

Allattamento

Non è noto se ganciclovir sia escreto nel latte materno, ma tale possibilità, così come le conseguenti reazioni avverse gravi che potrebbero determinarsi nei neonati allattati con latte materno, non possono essere escluse. I dati ricavati dagli animali indicano che ganciclovir è escreto nel latte dei ratti in allattamento. Durante il trattamento con ganciclovir, l'allattamento con latte materno deve pertanto essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ganciclovir potrebbe avere effetti significativi sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Poiché valganciclovir è un profarmaco di ganciclovir, è probabile che le reazioni avverse associate a valganciclovir si verifichino anche con ganciclovir. Sebbene ganciclovir per via orale non sia più disponibile, le reazioni avverse segnalate con il suo utilizzo si possono manifestare anche in pazienti trattati con ganciclovir per via endovenosa. La tabella delle reazioni avverse al farmaco (ADR) comprende pertanto sia quelle riferite con ganciclovir per via orale/endovenosa sia quelle segnalate con valganciclovir.

Nei pazienti trattati con ganciclovir/valganciclovir le reazioni avverse più gravi e frequenti sono state quelle ematologiche con neutropenia, anemia e trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4). Altre reazioni avverse sono riportate nella tabella di seguito.

La frequenza indicata nella tabella delle reazioni avverse deriva da una popolazione aggregata di pazienti con HIV (n = 1704) sottoposti a terapia di mantenimento con ganciclovir o valganciclovir. Fanno eccezione agranulocitosi, granulocitopenia e reazione anafilattica, la cui frequenza è ricavata dall'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse sono riportate in base alla classificazione MedDRA per sistemi e organi. Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$).

Il profilo globale di sicurezza di ganciclovir/valganciclovir è consistente nelle popolazioni con HIV e sottoposte a trapianto, eccetto per quanto concerne il distacco della retina, segnalato soltanto nei pazienti con HIV affetti da retinite da CMV. Sussistono tuttavia alcune differenze nella frequenza di determinate reazioni. Ganciclovir per via endovenosa è associato a un minor rischio di diarrea rispetto a valganciclovir per via orale. Nei pazienti con HIV vengono segnalate con maggiore frequenza piressia, infezioni da candida, depressione, neutropenia severa (ANC $< 500/\mu\text{l}$) e reazioni cutanee. Nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo viene invece segnalata più frequentemente disfunzione renale ed epatica.

Tabella delle reazioni avverse

ADR (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) Classificazione per sistemi e organi	Categoria di frequenza
<i>Infezioni e infestazioni:</i>	
Infezioni da candida, ivi compresa candidosi orale	Molto comune
Infezione delle alte vie respiratorie	
Sepsi	Comune
Influenza	
Infezione delle vie urinarie	
Cellulite	
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	
Neutropenia	Molto comune
Anemia	
Trombocitopenia	Comune
Leucopenia	
Pancitopenia	
Insufficienza midollare	Non comune
Anemia aplastica	Raro
Agranulocitosi*	
Granulocitopenia*	
<i>Patologie del sistema immunitario:</i>	
Ipersensibilità	Comune
Reazione anafilattica*	Raro

ADR (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) Classificazione per sistemi e organi	Categoria di frequenza
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	
Calo dell'appetito	Molto comune
Perdita di peso	Comune
<i>Disturbi psichiatrici:</i>	
Depressione	Comune
Stato confusionale	
Ansia	
Agitazione	Non comune
Disturbo psicotico	
Pensieri anomali	
Allucinazioni	
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	
Mal di testa	Molto comune
Insonnia	Comune
Neuropatia periferica	
Capogiri	
Parestesia	
Ipoestesia	
Crisi convulsive	
Disgeusia (alterazione del gusto)	
Tremori	Non comune
<i>Patologie dell'occhio:</i>	
Compromissione della vista	Comune
Distacco della retina	
Mosche volanti (Miodesopsie)	
Dolore oculare	
Congiuntivite	
Edema maculare	
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto:</i>	
Dolore alle orecchie	Comune
Sordità	Non comune
<i>Patologie cardiache:</i>	
Aritmia	Non comune
<i>Patologie vascolari:</i>	
Ipotensione	Comune
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	
Tosse	Molto comune
Dispnea	
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	
Diarrea	Molto comune
Nausea	
Vomito	
Dolore addominale	Comune
Dispepsia	
Flatulenza	
Dolore all'addome superiore	
Costipazione	
Ulcerazione della bocca	
Disfagia	
Distensione addominale	
Pancreatite	
<i>Patologie epatobiliari:</i>	

ADR (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) Classificazione per sistemi e organi	Categoria di frequenza
Aumento dei livelli di fosfatasi alcalina ematica	Comune
Alterazione della funzionalità epatica	
Aumento dei livelli di aspartato aminotransferasi	
Aumento dei livelli di alanina aminotransferasi	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	
Dermatite	Molto comune
Sudorazione notturna	Comune
Prurito	
Rash	
Alopecia	
Cute secca	
Orticaria	Non comune
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	
Mal di schiena	Comune
Mialgia	
Artralgia	
Spasmi muscolari	
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	
Compromissione renale	Comune
Riduzione della <i>clearance</i> renale della creatinina	
Aumento dei livelli di creatinina ematica	
Insufficienza renale	Non comune
Ematuria	
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:</i>	
Infertilità maschile	Non comune
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	
Piressia	Molto comune
Affaticamento	
Reazione in corrispondenza della sede di iniezione	Comune
Dolore	
Brividi	
Malessere	
Astenia	
Dolore toracico	Non comune

* Le categorie di frequenza di queste reazioni avverse provengono dall'esperienza successiva all'immissione in commercio, mentre tutte le altre si basano sulla frequenza registrata nell'ambito delle sperimentazioni cliniche.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Neutropenia

Non è possibile prevedere il rischio di neutropenia in base al numero dei neutrofilici prima del trattamento. Solitamente, la neutropenia insorge durante la prima o la seconda settimana del trattamento di induzione e dopo la somministrazione di una dose cumulativa ≤ 200 mg/kg. Di norma, la conta cellulare rientra nei valori normali 2-5 giorni dopo la sospensione del farmaco o la riduzione della dose (vedere paragrafo 4.4).

Neutropenia severa

Neutropenia severa è stata riportata più frequentemente nei pazienti HIV (14%) che ricevono terapia di mantenimento con valganciclovir, ganciclovir orale o intravenoso (n = 1704) rispetto ai pazienti con trapianto di organi che ricevono valganciclovir o ganciclovir orale. Nei pazienti che hanno ricevuto

valganciclovir o ganciclovir orale fino al giorno 100 dopo il trapianto, l'incidenza di neutropenia severa è stata rispettivamente del 5% e del 3%, mentre nei pazienti che hanno ricevuto valganciclovir fino al giorno 200 dopo il trapianto l'incidenza di neutropenia severa è stata del 10%.

Trombocitopenia

I pazienti con basse conte piastriniche ($< 100.000/\mu\text{l}$) al basale presentano un aumento del rischio di sviluppare trombocitopenia. I pazienti con immunosoppressione iatrogena, a causa del trattamento con immunosoppressori, sono esposti a un rischio più elevato di sviluppare trombocitopenia rispetto ai pazienti affetti da AIDS (vedere paragrafo 4.4). La trombocitopenia severa può essere associata a un sanguinamento potenzialmente letale.

Crisi convulsive

Nei pazienti in terapia con imipenem-cilastatina e ganciclovir sono state riferite crisi convulsive (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Distacco della retina

Questa reazione avversa è stata segnalata soltanto in studi condotti su pazienti affetti da AIDS trattati con Citovirax per retinite da CMV.

Reazioni in sede di iniezione

Nei pazienti trattati con ganciclovir si verificano comunemente reazioni in sede di iniezione. Per ridurre il rischio di irritazione tissutale locale, Citovirax deve essere somministrato in base alle raccomandazioni riportate nel paragrafo 4.2.

Popolazione pediatrica

Sebbene non siano stati condotti studi formali di sicurezza su ganciclovir in bambini di età inferiore a 12 anni, ma in base all'esperienza con valganciclovir, un profarmaco di ganciclovir, il profilo di sicurezza del farmaco attivo risulta nel suo complesso simile tra pazienti pediatrici e pazienti adulti. Tuttavia, i tassi di incidenza di alcune reazioni avverse, quali piressia e dolore addominale, potenzialmente caratteristiche della popolazione pediatrica, risultano superiori nei pazienti pediatrici rispetto ai pazienti adulti. Inoltre, sebbene la neutropenia insorga con maggiore frequenza nei pazienti pediatrici, in questa popolazione di soggetti non emerge alcuna correlazione tra neutropenia e reazioni avverse infettive.

Per i neonati o lattanti con HIV/AIDS o infezione da CMV congenita sintomatica trattati con valganciclovir o ganciclovir sono disponibili soltanto dati limitati; tuttavia, il profilo di sicurezza sembra essere coerente con il profilo di sicurezza noto per valganciclovir/ganciclovir.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Durante gli studi clinici e nel periodo successivo all'immissione in commercio sono stati riferiti casi di sovradosaggio di ganciclovir e.v. La maggior parte delle segnalazioni non era associata a reazioni avverse oppure includeva una o più delle reazioni avverse elencate di seguito:

- Tossicità ematologica: mielosoppressione comprendente pancitopenia, insufficienza midollare, leucopenia, neutropenia, granulocitopenia.
- Epatotossicità: epatite, alterazione della funzionalità epatica.
- Tossicità renale: peggioramento dell'ematuria in un paziente con compromissione renale preesistente, danno renale acuto, aumento dei livelli di creatinina.
- Tossicità gastrointestinale: dolore addominale, diarrea, vomito.
- Neurotossicità: tremore generalizzato, crisi convulsive.

Gestione

Dal momento che l'emodialisi abbassa le concentrazioni di ganciclovir, nei pazienti a cui viene somministrata una dose eccessiva di ganciclovir il ricorso all'emodialisi può essere utile per ridurre l'esposizione al medicinale (vedere paragrafo 5.2).

Altre informazioni su popolazioni particolari

Compromissione renale: si prevede che il sovradosaggio di ganciclovir possa determinare un aumento della tossicità renale nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Nessuna informazione specifica disponibile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, antivirali ad azione diretta, nucleosidi e nucleotidi, ad esclusione degli inibitori della trascrittasi inversa, codice ATC: J05AB06.

Meccanismo d'azione

Ganciclovir è un analogo sintetico della 2'-deossiguanosina che inibisce la replicazione degli herpes virus sia *in vitro* sia *in vivo*. Tra i virus umani sensibili si annoverano i seguenti: citomegalovirus umano (HCMV), virus herpes simplex -1 e -2 (HSV1 e HSV2), herpes virus umani -6, -7 e -8 (HHV6, HHV7, HHV8), virus di Epstein-Barr (EBV), virus varicella-zoster (VZV) e virus dell'epatite B. Gli studi clinici si sono limitati alla valutazione dell'efficacia nei pazienti con infezione da CMV.

Nelle cellule infettate dal CMV, ganciclovir è inizialmente fosforilato in ganciclovir monofosfato per mezzo della protein-chinasi virale, pUL97. Un'ulteriore fosforilazione per mezzo di varie chinasi cellulari porta alla formazione di ganciclovir trifosfato, che viene in seguito metabolizzato lentamente a livello intracellulare. Questo effetto è stato osservato dopo rimozione di ganciclovir extracellulare in cellule infettate da HSV e da HCMV con emivita di rispettivamente 18 ore e 6-24 ore. Poiché la fosforilazione è in gran parte dipendente dalla chinasi virale, la fosforilazione di ganciclovir avviene principalmente nelle cellule infettate dal virus.

L'attività virustatica di ganciclovir è dovuta essenzialmente all'inibizione della sintesi del DNA virale mediante: (1) l'inibizione competitiva dell'incorporazione della deossiguanosina trifosfato nel DNA per mezzo della DNA polimerasi virale e (2) l'incorporazione di ganciclovir trifosfato nel DNA virale, che provoca l'interruzione o una notevole limitazione dell'ulteriore allungamento del DNA virale.

Attività antivirale

L'attività anti-virale *in vitro*, misurata come IC50 di ganciclovir contro il CMV, è compresa tra 0,8 µM (0,02 µg/ml) e 14 µM (3,57 µg/ml).

Efficacia e sicurezza clinica

Resistenza virale

Nei pazienti che ottengono a più riprese una risposta clinica non soddisfacente o per i quali persiste l'escrezione virale durante la terapia, si deve considerare la possibilità di una resistenza del virus.

Possono svilupparsi virus resistenti a ganciclovir per mezzo della selezione di mutazioni del gene della chinasi virale (UL97), responsabile della monofosforilazione di ganciclovir e/o del gene della polimerasi virale (UL54). I virus contenenti mutazioni a livello del gene UL97 sono resistenti al solo ganciclovir, mentre i virus con mutazioni a livello del gene UL54, oltre alla resistenza a ganciclovir, possono presentare anche una resistenza crociata nei confronti di altri antivirali sempre indirizzati contro la polimerasi virale.

Popolazione pediatrica

In uno studio prospettico 36 pazienti pediatrici (età compresa tra 6 mesi e 16 anni) con severa immunocompromissione e affetti da HIV e infezione da CMV sono stati trattati con ganciclovir per via endovenosa alla dose di 5 mg/kg/die per 2 giorni seguiti da ganciclovir per via orale per una mediana di 32 settimane. Ganciclovir si è dimostrato efficace con un profilo di tossicità simile a quello osservato nei pazienti adulti. Ganciclovir è stato associato a una ridotta sensibilità di rilevamento del CMV mediante coltura o saggio di reazione a catena della polimerasi (PCR). La neutropenia è stata l'unica reazione avversa da farmaco severa osservata durante lo studio e, sebbene per nessuno dei bambini sia stato necessario interrompere la terapia, 4 hanno richiesto un trattamento con il fattore di stimolazione delle colonie granulocitarie (G-CSF) per mantenere una conta assoluta dei neutrofili superiore a 400 cellule/mm³.

In uno studio retrospettivo 122 pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di fegato (età compresa tra 16 giorni e 18 anni; età mediana: 2,5 anni) sono stati trattati per un periodo minimo di 14 giorni con ganciclovir per via endovenosa 5 mg/kg/BID, seguiti da monitoraggio preventivo con PCR per l'identificazione del CMV. Quarantatré pazienti sono stati considerati a elevato rischio per CMV, mentre gli altri 79 a rischio normale. L'infezione da CMV asintomatica è stata rilevata mediante PCR nel 34,4% dei pazienti ed è insorta con maggiore probabilità in pazienti trapiantati a elevato rischio rispetto ai pazienti trapiantati a rischio normale (58,1% rispetto al 21,8%, $p = 0,0001$). Dodici pazienti (9,8%) hanno sviluppato malattia da CMV (8 casi a elevato rischio vs. 4 casi a rischio normale, $p = 0,03$). Tre pazienti hanno sviluppato rigetto acuto nei 6 mesi in cui è stata rilevata la presenza di CMV; tuttavia, l'identificazione del virus è stata preceduta dal rigetto in 13 pazienti. Non si sono verificati decessi secondari alla malattia da CMV. Al 38,5% dei pazienti in totale non è stato necessario somministrare farmaci antivirali in aggiunta alla loro profilassi post-operatoria iniziale.

Nell'ambito di un'analisi retrospettiva è stato operato un confronto in termini di sicurezza ed efficacia tra ganciclovir e valganciclovir in 92 pazienti pediatrici (età compresa tra 7 mesi e 18 anni; età mediana: 9 anni) sottoposti a trapianto di rene e/o fegato. Tutti i bambini sono stati trattati con ganciclovir per via endovenosa 5 mg/kg/BID per 2 settimane dopo il trapianto. I bambini trattati prima del 2004 hanno ricevuto una dose orale di ganciclovir da 30 mg/kg fino a 1 g/kg tre volte al giorno ($n = 41$), mentre i bambini trattati dopo il 2004 hanno ricevuto una dose di valganciclovir fino a 900 mg/die ($n = 51$). L'incidenza complessiva della malattia da CMV è stata pari al 16% (15/92 pazienti). Il tempo all'insorgenza dell'infezione da CMV era sovrapponibile tra i due gruppi.

In uno studio controllato e randomizzato 100 neonati (età ≤ 1 mese) affetti da malattia da CMV congenita sintomatica con interessamento del SNC sono stati trattati con ganciclovir per via endovenosa 6 mg/kg ogni 12 ore per 6 settimane oppure non hanno ricevuto alcun trattamento. Sui 100 pazienti arruolati, 42 hanno soddisfatto tutti i criteri dello studio e sono stati sottoposti alle valutazioni audiometriche sia al basale sia al *follow-up* a 6 mesi. Di questi, 25 sono stati trattati con ganciclovir e 17 non hanno ricevuto alcun trattamento. Ventuno pazienti dei 25 trattati con ganciclovir hanno mostrato un miglioramento dell'udito o hanno mantenuto parametri audiometrici normali dal basale a 6 mesi rispetto a 10 pazienti dei 17 del gruppo controllo (rispettivamente 84% e 59%, $p = 0,06$). Nessuno dei pazienti trattati con ganciclovir ha presentato un peggioramento dell'udito dal

basale a 6 mesi rispetto a 7 pazienti nel gruppo controllo ($p < 0,01$). A un anno dopo il basale, 5 pazienti dei 24 trattati con ganciclovir e 13 pazienti dei 19 inclusi nel gruppo controllo hanno mostrato un peggioramento dell'udito ($p < 0,01$). Durante lo studio 29 pazienti dei 46 trattati con ganciclovir hanno manifestato neutropenia rispetto a 9 pazienti dei 43 nel gruppo controllo ($p < 0,1$). Nel corso dello studio si sono verificati 9 decessi, 3 nel gruppo trattato con ganciclovir e 6 nel gruppo controllo. Nessun decesso era correlato al farmaco in studio.

In uno studio di fase III, controllato e randomizzato, 100 neonati (età compresa tra 3 e 33 giorni; età mediana: 12 giorni) affetti da malattia da CMV severa congenita sintomatica con interessamento del SNC sono stati trattati con ganciclovir per via endovenosa 6 mg/kg/BID per 6 settimane ($n = 48$) oppure non hanno ricevuto alcun trattamento antivirale ($n = 52$). I lattanti trattati con ganciclovir hanno mostrato un miglioramento degli esiti di neurosviluppo a 6 e 12 mesi rispetto a quelli che non hanno ricevuto alcun trattamento antivirale. Sebbene i pazienti trattati con ganciclovir abbiano presentato una riduzione del ritardo mentale ed esiti neurologici più vicini al range di normalità, la maggior parte dei casi continuava a presentare un ritardo rispetto allo sviluppo considerato normale a 6 settimane, 6 mesi o 12 mesi d'età. Nell'ambito di questo studio non è stata valutata la sicurezza.

Uno studio retrospettivo ha analizzato l'effetto del trattamento antivirale sull'ipoacusia a insorgenza tardiva nei lattanti con infezione da CMV congenita (età compresa tra 4 e 34 mesi; età media $10,3 \pm 7,8$ mesi; età mediana: 8 mesi). Lo studio ha compreso 21 lattanti con udito normale alla nascita che hanno sviluppato ipoacusia in età più tardiva. Il trattamento antivirale era composto da:

- ganciclovir per via endovenosa 5 mg/kg/die per 6 settimane seguito da valganciclovir per via orale 17 mg/kg/BID per 6 settimane e, successivamente, una volta al giorno fino a 1 anno di età, oppure
- valganciclovir per via orale 17 mg/kg/BID per 12 settimane e, successivamente, una volta al giorno per 9 mesi.

Per nessuno dei bambini si è reso necessario un impianto cocleare, e l'ipoacusia è migliorata nell'83% delle orecchie interessate da questa patologia al basale. La neutropenia è stata l'unico effetto indesiderato segnalato, e per nessun paziente è stata necessaria l'interruzione del trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di ganciclovir sono state valutate in pazienti con sieropositività per HIV e per CMV, in pazienti con AIDS e retinite da CMV e in pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi.

Distribuzione

Il volume di distribuzione di ganciclovir somministrato per via endovenosa è correlato al peso corporeo. Il volume di distribuzione allo stato stazionario è compreso nell'intervallo 0,54-0,87 l/kg. La capacità di legame con le proteine plasmatiche è risultata pari circa all'1-2% per concentrazioni di ganciclovir comprese tra 0,5 e 51 µg/ml. Ganciclovir penetra nel liquido cerebrospinale dove le concentrazioni osservate raggiungono il 24%-67% delle concentrazioni plasmatiche.

Biotrasformazione

Ganciclovir non viene metabolizzato in misura significativa.

Eliminazione

Ganciclovir viene prevalentemente eliminato in forma immodificata per escrezione renale mediante filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva. In pazienti con funzionalità renale normale oltre il 90% della dose di ganciclovir somministrato per via endovenosa si ritrova come farmaco immodificato nelle urine entro 24 ore. Il valore medio di *clearance* sistemica è risultato compreso tra $2,64 \pm 0,38$ ml/min/kg ($N = 15$) e $4,52 \pm 2,79$ ml/min/kg ($N = 6$), mentre quello di *clearance* renale è risultato compreso tra $2,57 \pm 0,69$ ml/min/kg ($N = 15$) e $3,48 \pm 0,68$ ml/min/kg ($N = 20$), pari al

90-101% della dose di ganciclovir somministrata. In pazienti senza compromissione renale l'emivita è risultata compresa tra $2,73 \pm 1,29$ ore (N = 6) e $3,98 \pm 1,78$ ore (N = 8).

Linearità/non linearità

Ganciclovir per via endovenosa mostra una farmacocinetica lineare nell'intervallo compreso tra 1,6-5,0 mg/kg.

Pazienti con compromissione renale

La *clearance* corporea totale di ganciclovir è correlata in maniera lineare con la clearance della creatinina. In pazienti con compromissione renale lieve, moderata e severa sono stati osservati valori medi di clearance sistemica pari a 2,1, 1 e 0,3 ml/min/kg. I pazienti con compromissione renale presentano un aumento dell'emivita di eliminazione. Nei pazienti con compromissione renale severa è stato osservato un incremento dell'emivita di eliminazione pari a 10 volte (vedere paragrafo 4.2 per gli aggiustamenti della dose necessari in pazienti con compromissione renale).

Pazienti con compromissione renale sottoposti a emodialisi

Dopo somministrazione endovenosa durante una sessione di emodialisi di 4 ore, le concentrazioni plasmatiche di ganciclovir sono ridotte dall'emodialisi di circa il 50%. Durante l'emodialisi intermittente i valori stimati per la *clearance* di ganciclovir sono rientrati in un intervallo compreso tra 42 e 92 ml/min, con conseguenti emivite intradialitiche pari a 3,3-4,5 ore. La frazione di ganciclovir eliminata durante una singola sessione di dialisi variava dal 50% al 63%. I valori stimati per la *clearance* di ganciclovir in relazione alla dialisi continua sono risultati inferiori (4,0-29,6 ml/min), ma hanno comportato un'eliminazione maggiore di ganciclovir nell'intervallo di dose.

Pazienti con compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di Citovirax non sono state esaminate nei pazienti con compromissione epatica. Quest'ultima non dovrebbe incidere sulla farmacocinetica di ganciclovir in quanto il medicinale viene escreto a livello renale. Non è pertanto necessaria alcuna raccomandazione specifica in merito alla dose (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di ganciclovir endovenoso è stata studiata in neonati di età compresa tra 2 e 49 giorni dopo somministrazione di dosi da 4 mg/kg (N = 14) e 6 mg/kg (N = 13). Il valore medio di C_{max} era di $5,5 \pm 6$ µg/ml a 4 mg/kg e di $7,0 \pm 1,6$ µg/ml a 6 mg/kg. I valori medi relativi al volume di distribuzione allo stato stazionario (0,7 l/kg) e alla *clearance* sistemica ($3,15 \pm 0,47$ ml/min/kg a 4 mg/kg e $3,55 \pm 0,35$ ml/min/kg a 6 mg/kg) sono risultati sovrapponibili a quelli osservati in pazienti adulti con funzionalità renale normale.

La farmacocinetica di ganciclovir endovenoso è stata anche studiata in lattanti e bambini di età compresa 9 mesi e 12 anni con funzionalità renale normale. Le caratteristiche farmacocinetiche di ganciclovir sono risultate identiche dopo dosi endovenose singole e ripetute (q12h) da 5 mg/kg. L'esposizione valutata in base al valore medio dell' $AUC_{0-\infty}$ ai Giorni 1 e 14 era rispettivamente pari a $19,4 \pm 7,1$ e $24,1 \pm 14,6$ µg.h/ml, mentre i valori di C_{max} corrispondenti erano pari a $7,59 \pm 3,21$ µg/ml (Giorno 1) e $8,31 \pm 4,9$ µg/ml (Giorno 14). L'intervallo delle esposizioni era sovrapponibile a quello osservato nei pazienti adulti. I valori corrispondenti relativi a *clearance* sistemica media, *clearance* renale media ed emivita di eliminazione media sono stati rispettivamente pari a $4,66 \pm 1,72$ ml/min/kg, $3,49 \pm 2,40$ ml/min/kg e $2,49 \pm 0,57$ ore. Nei lattanti e nei bambini la farmacocinetica di ganciclovir endovenoso è risultata coerente con quella osservata nei neonati e nei pazienti adulti.

Anziani

Non sono stati condotti studi in pazienti adulti di età superiore a 65 anni (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Ganciclovir ha dimostrato attività mutagenica in cellule linfomatose murine e un effetto clastogenico in cellule di mammifero. Questi risultati sono coerenti con quelli ricavati dallo studio di cancerogenicità su topi positivi condotto con ganciclovir. Ganciclovir è un potenziale cancerogeno.

Negli animali, ganciclovir compromette la fertilità e causa teratogenicità. In base a studi condotti sull'animale in cui si è verificata induzione dell'inibizione della spermatogenesi dopo esposizioni sistemiche a ganciclovir inferiori ai livelli terapeutici, è probabile che ganciclovir induca un'inibizione della spermatogenesi umana.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio idrossido (per la correzione del pH)
Acido cloridrico (per la correzione del pH)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, ad eccezione di quelli riportati nel paragrafo 6.6. Non usare acqua batteriostatica per preparazioni iniettabili contenente parabeni (para-idrossi-benzoati) poiché questi sono incompatibili con Citovirax e potrebbero causare la precipitazione del principio attivo.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo ricostituzione:

Per quanto riguarda il medicinale ricostituito, la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 12 ore alla temperatura di 25°C dopo dissoluzione con acqua per preparazioni iniettabili. Non refrigerare né congelare.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima della somministrazione sono di responsabilità dell'utilizzatore.

Dopo la diluizione:

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore alla temperatura di 2-8°C (non congelare).

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione per l'infusione di Citovirax deve essere utilizzata immediatamente. In caso contrario, i tempi di conservazione in uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso rientrano nella responsabilità dell'utilizzatore e di norma non devono superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la ricostituzione e la diluizione non siano avvenute in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro monodose da 10 ml con tappo in gomma laminata con film di fluororesina e ghiera in alluminio con capsula di chiusura *flip-off*.

Disponibile in confezioni da 1 flaconcino o 5 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Si deve usare cautela nella manipolazione di Citovirax.

Poiché Citovirax è ritenuto potenzialmente teratogeno e cancerogeno per l'uomo, si deve esercitare cautela durante la manipolazione. Evitare l'inalazione o il contatto diretto della polvere contenuta nel flaconcino, o il contatto diretto della soluzione ricostituita, con la pelle o con le mucose. Le soluzioni di Citovirax sono alcaline (pH ~11). In caso di contatto, lavare abbondantemente con acqua e sapone e sciacquare gli occhi con acqua corrente.

Preparazione del concentrato ricostituito

Per la ricostituzione di Citovirax liofilizzato deve essere utilizzata una tecnica asettica.

1. Rimuovere la capsula di chiusura *flip-off* esponendo la parte centrale del tappo in gomma. Prelevare 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili con una siringa e, successivamente, iniettarli lentamente nel flaconcino inserendo l'ago attraverso il centro del tappo in gomma e orientandolo verso la parete del flaconcino. **Non utilizzare acqua batteriostatica per preparazioni iniettabili contenente parabeni (para-idrossi-benzoati) poiché questi sono incompatibili con Citovirax.**

2. Agitare delicatamente il flaconcino per assicurarsi la completa dissoluzione del medicinale.

3. Ruotare/agitare delicatamente il flaconcino per qualche minuto allo scopo di ottenere una soluzione ricostituita limpida.

4. Ispezionare attentamente la soluzione ricostituita per assicurarsi che il medicinale sia completamente disciolto e praticamente privo di particelle visibili prima della diluizione con un solvente compatibile. Il colore delle soluzioni ricostituite di Citovirax varia da incolore a giallo chiaro.

Per le condizioni di conservazione del concentrato ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

Preparazione della soluzione per infusione diluita finale

Prelevare dal flaconcino il volume di concentrato necessario in base al peso del paziente utilizzando una siringa e diluirlo ulteriormente in un'ideale soluzione per infusione. Aggiungere un volume di 100 ml di diluente alla soluzione ricostituita. Si raccomanda di evitare concentrazioni maggiori di 10 mg/ml per la somministrazione tramite infusione.

Le soluzioni di cloruro di sodio, destrosio al 5%, Ringer o Ringer lattato sono considerate chimicamente o fisicamente compatibili con Citovirax.

Citovirax non deve essere miscelato con altri prodotti endovenosi.

La soluzione diluita deve essere successivamente somministrata per via endovenosa nell'arco di 1 ora, come indicato nel paragrafo 4.2. Non somministrare mediante iniezione intramuscolare o sottocutanea poiché potrebbe causare severa irritazione tissutale a causa del pH elevato (~11) della soluzione di ganciclovir.

Per le condizioni di conservazione della soluzione per infusione diluita, vedere paragrafo 6.3.

Smaltimento

Unicamente monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche S.p.A.
Viale G.B. Stucchi, 110
20900 Monza (MB)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n°032837015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 maggio 1997
Data dell'ultimo rinnovo: 27 maggio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco