

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Cymevene 500 mg
prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg gancikloviru (vo forme sodnej soli gancikloviru).

Po rekonštitúcii s 10 ml vody na injekcie obsahuje každý ml 50 mg gancikloviru.

Pomocná látka so známym účinkom: približne 43 mg (2 mEq) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok (prášok na koncentrát)

Biela až sivobiela pevná hmota.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Cymevene je indikovaný dospelým a dospievajúcim vo veku ≥ 12 rokov:

- na liečbu choroby zapríčinennej cytomegalovírusom (CMV) u imunokompromitovaných pacientov;
- na prevenciu choroby zapríčinennej CMV ako preemptívna liečba u pacientov s imunosupresiou vyvolanou liekmi (napríklad po transplantácii orgánu alebo chemoterapii nádorového ochorenia).

Cymevene je tiež indikovaný vo veku od narodenia:

- na prevenciu choroby zapríčinennej CMV ako univerzálna profylaktická liečba u pacientov s imunosupresiou vyvolanou liekmi (napríklad po transplantácii orgánu alebo chemoterapii nádorového ochorenia).

Majú sa zväziť oficiálne odporúčania týkajúce sa správneho použitia anivirotík.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba choroby zapríčinennej CMV

Dospelí a pediatrická populácia ≥ 12 rokov s normálnou funkciou obličiek:

Úvodná (indukčná) liečba: 5 mg/kg podávaných formou intravenózneho infúzie počas jednej hodiny, každých 12 hodín počas 14 – 21 dní.

Udržiavacia liečba: Imunokompromitovaným pacientom s rizikom relapsu, sa môže podať udržiavacia liečba 5 mg/kg vo forme intravenózneho infúzie počas jednej hodiny jedenkrát denne počas 7 dní v týždni, alebo 6 mg/kg jedenkrát denne 5 dní v týždni. Trvanie udržiavacej liečby sa má určiť individuálne a má zohľadňovať lokálne odporúčania pre liečbu.

Liečba progresie ochorenia: Každý pacient s progresiou choroby zapríčinenou CMV na udržiavacej liečbe, alebo po ukončení liečby ganciklovírom, môže byť opätovne liečený podľa indukčného liečebného režimu.

Pediatrická populácia vo veku od narodenia do < 12 rokov:

V súčasnosti dostupné pediatrické údaje sú opísané v časti 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Prevenia choroby zapríčinenou CMV ako preemptívna liečba

Dospelí a pediatrická populácia vo veku ≥ 12 rokov s normálnou funkciou obličiek:

Indukčná liečba: 5 mg/kg podávaných formou intravenózneho infúzie počas jednej hodiny, každých 12 hodín počas 7 – 14 dní.

Udržiavacia liečba: 5 mg/kg podávaných formou intravenózneho infúzie počas jednej hodiny, jedenkrát denne počas 7 dní v týždni, alebo 6 mg/kg jedenkrát denne 5 dní v týždni. Trvanie udržiavacej liečby závisí od rizika choroby zapríčinenou CMV a má zohľadňovať lokálne odporúčania pre liečbu.

Pediatrická populácia vo veku od narodenia do < 12 rokov:

V súčasnosti dostupné pediatrické údaje sú opísané v časti 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Prevenia choroby zapríčinenou CMV ako univerzálna profylaktická liečba

Dospelí a pediatrická populácia vo veku > 16 rokov:

5 mg/kg podávaných formou intravenózneho infúzie počas jednej hodiny, podávanej jedenkrát denne počas 7 dní v týždni, alebo 6 mg/kg jedenkrát denne 5 dní v týždni. Trvanie liečby závisí od rizika choroby zapríčinenou CMV a má zohľadňovať lokálne odporúčania pre liečbu.

Pediatrická populácia vo veku od narodenia do ≤ 16 rokov:

Odporúčaná dávka ganciklovíru podávaná jedenkrát denne formou intravenózneho infúzie počas jednej hodiny sa vypočíta z plochy povrchu tela (*Body Surface Area, BSA*) použitím Mostellerovho vzorca pre výpočet BSA a z klírensu kreatinínu podľa Schwartzovho vzorca (*CrClS*), použitím nižšie uvedenej rovnice. Trvanie univerzálnej profylaktickej liečby závisí od rizika choroby zapríčinenou CMV a má sa určiť individuálne.

Pediatrická dávka (mg) = 3 x BSA x CrClS (pozri Mostellerov vzorec na výpočet BSA a Schwartzov vzorec na výpočet klírensu kreatinínu, uvedené nižšie).

Ak vypočítaný klírens kreatinínu podľa Schwartza prekročí 150 ml/min/1,73 m², v rovnici sa použije maximálna hodnota 150 ml/min/1,73 m²:

$$BSA \text{ podľa Mostellera } (m^2) = \sqrt{\left(\frac{\text{výška (cm)} \times \text{hmotnosť (kg)}}{3600}\right)}$$

$$\text{klírens kreatinínu podľa Schwartza (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{výška (cm)}}{\text{kreatinín v sére (mg/dl)}}$$

kde je „k“ = 0,33 pre pacientov vo veku < 1 rok s nízkou pôrodnou hmotnosťou; 0,45 pre pacientov vo veku < 2 roky; 0,55 pre chlapcov vo veku 2 až < 13 rokov a dievčatá vo veku 2 až 16 rokov a 0,7 pre chlapcov vo veku 13 až 16 rokov. Pre pacientov starších ako 16 rokov pozri dávkovanie u dospelých.

Uvedené hodnoty „k“ sú založené na Jaffého metóde merania sérového kreatinínu a pri použití enzymatických metód môžu vyžadovať korekciu.

Odporúča sa pravidelné sledovanie hladín kreatinínu v sére, telesnej výšky a hmotnosti s náležitou úpravou dávky.

Špeciálne pokyny na dávkovanie

Porucha funkcie obličiek

U pediatrických pacientov (od narodenia do ≤ 16 rokov) s poruchou funkcie obličiek, ktorí dostávajú profylaktickú dávku gancikloviru vypočítanú podľa dávkovacieho algoritmu $3 \times \text{BSA} \times \text{CrClS}$ sa nevyžaduje ďalšia úprava dávky, keďže dávka je už upravená podľa klírensu kreatinínu.

U pacientov vo veku 12 rokov a starších s poruchou funkcie obličiek, ktorí sú liečení na základe mg/kg telesnej hmotnosti mg/kg v rámci preemptívnej liečby alebo liečby choroby zapríčinennej CMV, sa má dávka gancikloviru v mg/kg upraviť podľa klírensu kreatinínu, ako je uvedené v tabuľke nižšie (pozri časti 4.4 a 5.2).

Úpravy dávok u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí dostávajú dávku na základe mg/kg:

CrCl	Indukčná dávka	Udržiavacia dávka
> 70 ml/min	5,0 mg/kg každých 12 h	5,0 mg/kg/deň
50 až 69 ml/min	2,5 mg/kg každých 12 h	2,5 mg/kg/deň
25 až 49 ml/min	2,5 mg/kg/deň	1,25 mg/kg/deň
10 až 24 ml/min	1,25 mg/kg/deň	0,625 mg/kg/deň
< 10 ml/min	1,25 mg/kg 3x do týždňa po hemodialýze	0,625 mg/kg 3x do týždňa po hemodialýze

Odhadovaný klírens kreatinínu je možné vypočítať podľa hodnôt kreatinínu v sére pomocou nasledujúceho vzorca:

Muži: $(140 - \text{vek [roky]}) \times (\text{telesná hmotnosť [kg]})$
 $(72) \times (0,011 \times \text{kreatinín v sére } [\mu\text{mol/l}])$

Ženy: $0,85 \times \text{hodnota u mužov}$

Keďže sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek odporúčajú úpravy dávkovania, majú sa sledovať hladiny kreatinínu v sére alebo odhadovaný klírens kreatinínu.

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť Cymevene u pacientov s poruchou funkcie pečene sa neskúmali (pozri časť 5.2).

Závažná leukopénia, neutropénia, anémia, trombocytopénia a pancytopénia

Pred začatím liečby, pozri časť 4.4.

Ak sa počas liečby ganciklovirom počet krvných buniek výrazne zníži, má sa zvážiť liečba hematopoetickými rastovými faktormi a/alebo ukončenie liečby (pozri časti 4.4 a 4.8).

Staršie osoby

Neuskutočnili žiadne štúdie zamerané na účinnosť a bezpečnosť gancikloviru u starších osôb. Vzhľadom na to, že funkcia obličiek sa so zvyšujúcim vekom znižuje, ganciklovir sa má starším osobám podávať s osobitým zreteľom na stav funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku:

Vzhľadom na to, že ganciklovir sa považuje u ľudí za potenciálny teratogén a karcinogén, pri zaobchádzaní s ním je potrebná opatrnosť (pozri časť 6.6).

Upozornenie:

Ganciklovir sa musí podávať formou intravenózneho infúzie počas 1 hodiny v koncentrácii neprevyšujúcej 10 mg/ml. Nepodávajte formou rýchlej ani bolusovej intravenózneho injekcie, pretože z toho vyplývajúce nadmerné zvýšenie hladiny liečiva v plazme môže zvýšiť toxicitu gancikloviru.

Nepodávajte formou intramuskulárnej ani subkutánnej injekcie, pretože to môže viesť k závažnému podráždeniu tkaniva zapríčinenému vysokým pH (približne 11) roztokov gancikloviru (pozri časť 4.8).

Odporúčané dávkovanie, frekvencia a rýchlosť podávania sa nesmú prekročiť.

Cymevene je prášok na infúzny roztok. Po rekonštitúcii je Cymevene bezfarebný až svetložltý roztok, prakticky bez viditeľných častíc.

Infúzia sa má podávať do žily s primeraným prietokom krvi, prednostne plastovou kanylou.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo valganciklovir alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Skrížená hypersenzitívnosť

Vzhľadom na podobnú chemickú štruktúru gancikloviru, acikloviru a pencikloviru, môže medzi týmito liečivami dochádzať k skríženej hypersenzitívnej reakcii. Pri predpisovaní Cymevene pacientom so známou hypersenzitívnosťou na aciklovir alebo penciklovir (alebo na ich prekurzory, valaciclovir alebo famciclovir), je preto potrebná opatrnosť.

Mutagenita, teratogenita, karcinogenita, fertilita a antikoncepcia

Pred začatím liečby ganciklovirom majú byť pacienti poučení o možných rizikách pre plod. V štúdiách na zvieratách sa zistilo, že ganciklovir je mutagénny, teratogénny, karcinogénny a oslabuje plodnosť. Na základe klinických a predklinických štúdií sa predpokladá, že ganciklovir pravdepodobne spôsobuje dočasnú alebo trvalú inhibíciu spermatogenézy (pozri časti 4.6, 4.8 a 5.3).

Ganciklovir sa má preto u ľudí považovať za potenciálny teratogén a karcinogén, s potenciálom spôsobenia vrodených chýb a nádorových ochorení. Ženy v plodnom veku je preto nutné poučiť, aby počas liečby a najmenej 30 dní po jej ukončení používali účinnú antikoncepciu. Mužov je nutné poučiť, aby používali bariérovú antikoncepciu počas liečby a najmenej 90 dní po jej ukončení, pokiaľ nie je isté, že partnerke nehrozí riziko otehotnenia (pozri časti 4.6, 4.8 a 5.3).

Použitie gancikloviru si vyžaduje mimoriadnu opatrnosť predovšetkým v pediatrickej populácii, vzhľadom na možné riziko dlhodobej karcinogenity a reprodukčnej toxicity. Prínosy liečby sa majú v každom jednotlivom prípade starostlivo zvážiť a majú jednoznačne prevažovať nad rizikami (pozri časť 4.2). Pozrite si odporúčania pre liečbu.

Myelosupresia

Cymevene sa má používať s opatrnosťou u pacientov s už existujúcou hematologickou cytopéniou alebo u pacientov s hematologickou cytopéniou zapríčinenou liekmi v anamnéze a u pacientov, ktorí podstupujú rádioterapiu.

U pacientov liečených ganciklovirom sa pozorovala závažná leukopénia, neutropénia, anémia, trombocytopénia, pancytopenia a zlyhanie kostnej drene. Liečba sa nemá začať v prípade, ak je absolútny počet neutrofilov nižší ako 500/ μ l, alebo ak je počet trombocytov nižší ako 25 000/ μ l, alebo ak je hladina hemoglobínu nižšia ako 8 g/dl (pozri časti 4.2 a 4.8).

Počas liečby sa odporúča monitorovať kompletný krvný obraz vrátane počtu trombocytov.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek a u novorodencov a dojčiat sa má zväziť zvýšené sledovanie hematologických parametrov (pozri časť 4.8). V priebehu prvých 14 dní podávania sa odporúča každé 2 dni sledovať počet leukocytov (prednostne s ich diferenciálnym rozpočtom); u pacientov s nízkou počiatočnou hladinou neutrofilov (< 1 000 neutrofilov/ μ l), u ktorých sa leukopénia vyvinula počas predchádzajúcej liečby inými myelotoxickými látkami a u pacientov s poruchou funkcie obličiek, sa má toto vyšetrenie robiť každý deň.

U pacientov so závažnou leukopéniou, neutropéniou, anémiou a/alebo trombocytopéniou sa odporúča zväziť liečbu hematopoetickými rastovými faktormi a/alebo prerušenie liečby ganciklovirom (pozri časti 4.2 a 4.8).

Porucha funkcie obličiek

Pacienti s poruchou funkcie obličiek majú zvýšené riziko toxicity (najmä hematologickej toxicity). Vyžaduje sa zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Použitie s inými liekmi

U pacientov dostávajúcich imipeném/cilastátin a ganciklovir bol hlásený výskyt záchvatov. Ganciklovir sa nemá podávať súbežne s imipenémom/cilastátinom, pokiaľ potenciálny prínos liečby nepreváži možné riziká (pozri časť 4.5).

U pacientov liečených ganciklovirom a didanozínom, liekmi so známym myelosupresívnym účinkom alebo účinkom na funkciu obličiek, sa majú starostlivo sledovať prejavy prídavnej toxicity (pozri časť 4.5).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 43 mg sodíka v 500 mg injekčnej liekovke, čo zodpovedá 2 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Probenecid

Probenecid podávaný s perorálnym ganciklovirom mal za následok štatisticky významný pokles renálneho klírensu gancikloviru, čo viedlo ku klinicky významnému zvýšeniu expozície. Takýto účinok sa predpokladá aj počas súbežného intravenózneho podávania gancikloviru a probenecidu. Z tohto dôvodu je potrebné u pacientov dostávajúcich probenecid a Cymevene starostlivo sledovať toxické účinky gancikloviru.

Didanozín

Zistili sa konzistentne zvýšené plazmatické koncentrácie didanozínu pri súbežnom podávaní s ganciklovírom. Pri intravenózných dávkach 5 mg/kg/deň a 10 mg/kg/deň sa pozorovalo zvýšenie AUC didanozínu v rozpätí od 38 % až do 67 %. Nezaznamenal sa klinicky významný vplyv na koncentráciu ganciklovíru. U pacientov sa majú starostlivo sledovať toxické účinky didanozínu (pozri časť 4.4).

Iné antivirotiká

Izoenzýmy cytochrómu P450 nehrajú vo farmakokinetike ganciklovíru žiadnu úlohu. Preto sa neočakávajú farmakokinetické interakcie s inhibítormi proteáz a nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy.

Farmakodynamické interakcie

Imipeném/cilastatín

U pacientov dostávajúcich súbežne ganciklovir a imipeném/cilastatín bol hlásený výskyt záchvatov. Tieto liečivá sa nemajú podávať súbežne, pokiaľ potenciálny prínos nepreváži možné riziká (pozri časť 4.4).

Zidovudín

Zidovudín aj ganciklovir môžu spôsobiť neutropéniu a anémiu. Počas súbežného podávania týchto liečiv môže dôjsť k farmakodynamickej interakcii. Niektorí pacienti nemusia tolerovať súbežnú liečbu plnými dávkami (pozri časť 4.4).

Ďalšie možné liekové interakcie

Toxicita sa môže zvýšiť, keď sa ganciklovir podáva spolu s inými liekmi, o ktorých je známe, že sú myelosupresívne alebo sa spájajú s poruchou funkcie obličiek. To zahŕňa antiinfektíva (napríklad dapsón, pentamidín, flucytozín, amfotericín B, trimetoprim/sulfametoxazol), imunosupresíva (napr. cyklosporín, takrolimus, mofetil-mykofenolát), cytostatiká (napr. vinkristín, vinblastín, doxorubicín a hydroxymočovina), ako aj s nukleozidovými (vrátane zidovudínu, stavudínu a didanozínu) a nukleotidovými analógmi (vrátane tenofoviru, adefoviru). Súbežné použitie týchto liekov s ganciklovírom sa má preto zvážiť len v prípade, ak možný prínos preváži možné riziká (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť použitia ganciklovíru u gravidných žien nebola stanovená. Ganciklovir však ľahko prechádza ľudskou placentou. V štúdiách na zvieratách sa ganciklovir spájal s reprodukčnou toxicitou a teratogenitou (pozri časti 4.4 a 5.3). Ganciklovir sa preto nemá používať u gravidných žien, pokiaľ klinická potreba liečby pre ženu nepreváži potenciálne teratogénne riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa ganciklovir vylučuje do ľudského materského mlieka, nedá sa však vylúčiť možnosť, že sa ganciklovir vylučuje do materského mlieka a vyvolá závažné nežiaduce reakcie u dojčeného dieťaťa. Údaje zo štúdií na zvieratách naznačujú, že ganciklovir sa vylučuje do mlieka

laktujúcich potkanov. Z tohto dôvodu sa musí dojčenie počas liečby ganciklovirom ukončiť (pozri časť 4.3).

Fertilita

Malá klinická štúdia s pacientmi po transplantácii obličiek s profylaktickou liečbou choroby zapríčinenej CMV až po dobu 200 dní preukázala vplyv valgancikloviru/gancikloviru na spermatogenézu s poklesom hustoty a pohyblivosti spermií, hodnotenú po ukončení liečby. Tento účinok je pravdepodobne reverzibilný a približne po šiestich mesiacoch od ukončenia liečby liekom Valcyte sa priemerná hustota a pohyblivosť spermií vrátila späť na hodnoty porovnateľné s tými, ktoré boli pozorované v skupine bez liečby.

V štúdiách na zvieratách ganciklovir oslabil fertilitu u samcov aj samíc myší a pri dávkach, ktoré boli považované za klinicky významné, preukázal inhibíciu spermatogenézy a vyvolal testikulárnu atrofiu u myší, potkanov a psov.

Na základe klinických a predklinických štúdií sa predpokladá, že ganciklovir môže spôsobovať dočasnú alebo trvalú inhibíciu spermatogenézy u ľudí (pozri časti 4.4 a 5.3).

Antikoncepcia u mužov a žien

Ako výsledok potenciálnej reprodukčnej toxicity a teratogenity, ženy v plodnom veku musia byť poučené, aby počas liečby a najmenej 30 dní po jej ukončení používali účinnú antikoncepciu. Muži musia byť poučení, aby počas liečby ganciklovirom a najmenej 90 dní po jej ukončení používali bariérovú antikoncepciu, pokiaľ nie je isté, že partnerke nehrozí riziko otehotnenia (pozri časti 4.4 a 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ganciklovir môže mať veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Valganciklovir je prekurzorom gancikloviru a dá sa očakávať, že nežiaduce reakcie súvisiace s valganciklovirom sa môžu vyskytnúť aj pri ganciklovire. Perorálna forma gancikloviru už nie je dostupná, ale očakáva sa, že nežiaduce reakcie hlásené pri jeho užívaní, sa môžu vyskytnúť aj u pacientov, ktorým je podávaný ganciklovir intravenózne. Z toho dôvodu sú nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené pri intravenózne alebo perorálne podávanom ganciklovire alebo valganciklovire, zahrnuté v tabuľke s nežiaducimi reakciami.

U pacientov liečených ganciklovirom/valganciklovirom, boli najzávažnejšími a najčastejšími nežiaducimi reakciami hematologické reakcie vrátane neutropénie, anémie a trombocytopenie (pozri časť 4.4). Ďalšie nežiaduce reakcie sú uvedené v tabuľke nižšie.

Frekvencie výskytu uvedené v tabuľke s nežiaducimi reakciami sú stanovené na základe združenej populácie pacientov infikovaných HIV (n = 1 704), ktorí dostávali udržiavaciu liečbu ganciklovirom alebo valganciklovirom. Výnimkou sú agranulocytóza, granulocytopenia a anafylaktická reakcia, ktorých frekvencie výskytu vychádzajú zo skúseností po uvedení lieku na trh. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa tried orgánových systémov podľa MedDRA. Kategórie frekvencie sú definované pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Celkový bezpečnostný profil gancikloviru/valgancikloviru je v populácii pacientov s HIV a u pacientov po transplantácii orgánu konzistentný okrem odlúpenia sietnice, ktoré bolo hlásené iba u pacientov s HIV s CMV retinitídou. Vo frekvencii výskytu niektorých reakcií sú však určité rozdiely. Intravenózný ganciklovir je v porovnaní s perorálnym valganciklovirom spájaný s nižším rizikom hnačky. Pyrexia, kandidové infekcie, depresia, závažná neutropénia ($ANC < 500/\mu l$) a kožné

reakcie sú častejšie hlásené u pacientov s HIV. Dysfunkcia obličiek a dysfunkcia pečene sú častejšie hlásené u pacientov po transplantácii orgánu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie (<i>adverse drug reactions</i>, ADR) (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Katégoria frekvencie
<i>Infekcie a nákazy:</i>	
Kandidové infekcie vrátane orálnej kandidózy	Veľmi časté
Infekcia horných dýchacích ciest	
Sepsa	Časté
Chríпка	
Infekcia močových ciest	
Celulitída	
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému:</i>	
Neutropénia	Veľmi časté
Anémia	
Trombocytopénia	Časté
Leukopénia	
Pancytopenia	
Zlyhanie kostnej drene	Menej časté
Aplastická anémia	Zriedkavé
Agranulocytóza*	
Granulocytopenia*	
<i>Poruchy imunitného systému:</i>	
Hypersenzitivita	Časté
Anafylaktická reakcia*	Zriedkavé
<i>Poruchy metabolizmu a výživy:</i>	
Znížená chuť do jedla	Veľmi časté
Zníženie telesnej hmotnosti	Časté
<i>Psychické poruchy:</i>	
Depresia	Časté
Stavy zmätenosti	
Úzkosť	
Agitovanosť	Menej časté
Psychotická porucha	
Abnormálne uvažovanie	
Halucinácie	
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Bolesť hlavy	Veľmi časté
Insomnia	Časté
Periférna neuropatia	
Závraty	
Parestézia	
Hypestézia	
Záchvat	
Dysgeúzia (porucha vnímania chuti)	
Tremor	Menej časté
<i>Poruchy oka:</i>	

Nežiaduce reakcie (<i>adverse drug reactions, ADR</i>) (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Kategória frekvencie
Porucha videnia	Časté
Odlúpenie sietnice	
Zákaly v sklovci	
Bolesť oka	
Konjunktivitída	
Edém makuly	
<i>Poruchy ucha a labyrintu:</i>	
Bolesť ucha	Časté
Hluchota	Menej časté
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti:</i>	
Arytmia	Menej časté
<i>Poruchy ciev:</i>	
Hypotenzia	Časté
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:</i>	
Kašeľ	Veľmi časté
Dyspnoe	
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	
Hnačka	Veľmi časté
Nauzea	
Vracanie	
Bolesť brucha	
Dyspepsia	Časté
Plynatosť	
Bolesť v hornej časti brucha	
Zápcha	
Tvorba vriedkov v ústnej dutine	
Dysfágia	
Abdominálna distenzia	
Pankreatitída	
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest:</i>	
Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi	Časté
Abnormálna funkcia pečene	
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	
Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>	
Dermatitída	Veľmi časté
Nočné potenie	Časté
Pruritus	
Vyrážka	
Alopécia	
Suchá koža	Menej časté
Urtikária	
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i>	
Bolesť chrbta	Časté
Myalgia	
Artralgia	
Svalové kŕče	

Nežiaduce reakcie (<i>adverse drug reactions, ADR</i>) (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Kategória frekvencie
Poruchy obličiek a močových ciest:	
Porucha funkcie obličiek	Časté
Znížený renálny klírens kreatinínu	
Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	
Zlyhanie obličiek	Menej časté
Hematúria	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:	
Mužská neplodnosť	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:	
Pyrexia	Veľmi časté
Únava	
Reakcia v mieste podania injekcie	Časté
Bolesť	
Zimnica	
Malátnosť	
Asténia	
Bolesť na hrudníku	

* Frekvencie výskytu týchto nežiaducich reakcií vychádzajú zo skúseností po uvedení lieku na trh, všetky ostatné frekvencie výskytu vychádzajú z frekvencie hlásenej v klinických skúšaníach.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Neutropénia

Riziko neutropénie nie je možné predvídať na základe počtu neutrofilov pred liečbou. Neutropénia sa zvyčajne vyskytne počas prvého alebo druhého týždňa indukčnej liečby a po podaní kumulatívnych dávok ≤ 200 mg/kg. Počet krviniek sa zvyčajne vráti do normálu počas 2 až 5 dní po ukončení liečby, alebo po znížení dávky (pozri časť 4.4).

Závažná neutropénia

Závažná neutropénia bola častejšie hlásená u pacientov s HIV (14 %), ktorí dostávali udržiavaciu liečbu valganciklovirom, perorálnym alebo intravenóznym ganciklovirom ($n = 1\ 704$), ako u pacientov po transplantácii orgánu, ktorí dostávali valganciklovir alebo perorálny ganciklovir. U pacientov, ktorí dostávali valganciklovir alebo perorálny ganciklovir až do 100. dňa po transplantácii, bol výskyt závažnej neutropénie 5 % a 3 % v uvedenom poradí, zatiaľ čo u pacientov, ktorí dostávali valganciklovir až do 200. dňa po transplantácii, bol výskyt závažnej neutropénie 10 %.

Trombocytopenia

Pacienti, ktorí majú na začiatku liečby nízky počet trombocytov ($< 100\ 000/\mu\text{l}$), majú zvýšené riziko rozvoja trombocytopenie. Pacienti s iatrogénnou imunosupresiou sú kvôli liečbe imunosupresívami vystavení vyššiemu riziku trombocytopenie ako pacienti s AIDS (pozri časť 4.4). Závažná trombocytopenia môže byť spojená s potenciálne život ohrozujúcim krvácaním.

Záchvaty

U pacientov dostávajúcich imipeném/cilastátin a ganciklovir boli hlásené záchvaty (pozri časti 4.4 a 4.5).

Odlúpenie sietnice

Táto nežiaduca reakcia bola hlásená len v štúdiách u pacientov s HIV liečených Cymevene pre CMV retinitídu.

Reakcie v mieste vpichu injekcie

Reakcie v mieste vpichu injekcie sa môžu u pacientov dostávajúcich ganciklovir vyskytovať často. Cymevene sa má podávať podľa odporúčaní v časti 4.2, aby sa znížilo riziko lokálneho podráždenia tkaniva.

Pediatrická populácia

U detí vo veku < 12 rokov sa neuskutočnili formálne klinické štúdie s ganciklovirom zamerané na bezpečnosť, ale zo skúseností s valganciklovirom, ako prekursorom gancikloviru, je celkový bezpečnostný profil liečiva u pediatrických a dospelých pacientov podobný. Neutropénia sa vyskytuje častejšie u pediatrických pacientov, avšak medzi neutropéniou a infekciami, ako nežiaducimi reakciami v pediatrickej populácii, nie je žiaden súvis. Vyššie riziko cytopénií u novorodencov a dojčiat si vyžaduje starostlivé monitorovanie krvného obrazu v týchto vekových skupinách (pozri časť 4.4).

U novorodencov a dojčiat s HIV/AIDS alebo symptomatickou vrodenou infekciou zapríčinenou CMV, liečených valganciklovirom alebo ganciklovirom, sú dostupné len obmedzené údaje, napriek tomu sa zdá, že bezpečnostný profil zodpovedá známemu bezpečnostnému profilu valgancikloviru/gancikloviru.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Hlásenia o predávkovaní intravenózne podaným ganciklovirom, niektoré s fatálnym koncom, sa získali z klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení lieku na trh. Väčšina hlásení buď nebola spojená so žiadnymi nežiaducimi reakciami, alebo zahŕňala jednu alebo viac nežiaducich reakcií uvedených nižšie:

- Hematologická toxicita: myelosupresia vrátane pancytopenie, zlyhanie kostnej drene, leukopénia, neutropénia, granulocytopenia
- Hepatotoxicita: hepatitída, porucha funkcie pečene
- Renálna toxicita: zhoršenie hematurie u pacientov s už existujúcim ochorením obličiek, akútne poškodenie obličiek, zvýšená hladina kreatinínu
- Gastrointestinálna toxicita: bolesti brucha, hnačka, vracanie
- Neurotoxicita: generalizovaný tremor, záchvat

Liečba

Ganciklovir sa odstraňuje hemodialýzou, preto hemodialýza môže pomôcť pri znižovaní expozície lieku u pacientov, u ktorých dôjde k predávkovaniu ganciklovirom (pozri časť 5.2).

Dodatočné informácie pre osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek: Predpokladá sa, že predávkovanie ganciklovirom môže viesť k zvýšenej renálnej toxicite u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Nie sú dostupné konkrétne informácie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, priamo pôsobiace antivirotiká, nukleozidy a nukleotidy s výnimkou inhibítorov reverznej transkriptázy, ATC kód: J05AB06.

Mechanizmus účinku

Ganciklovir je syntetický analóg 2'-deoxyguanozínu, ktorý inhibuje replikáciu herpetických vírusov *in vitro* aj *in vivo*. Medzi citlivé ľudské vírusy patrí ľudský cytomegalovírus (HCMV), vírus herpes simplex typ 1 a 2 (HSV-1 a HSV-2), ľudský herpetický vírus typ 6, 7 a 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epsteinov-Barrovej vírus (EBV), vírus varicella-zoster (VZV) a vírus hepatitídy B. Klinické štúdie sú limitované na hodnotenie účinnosti u pacientov s infekciou zapríčinenou CMV.

V bunkách infikovaných CMV sa ganciklovir najskôr fosforyluje vírusovou proteínkinázou UL 97 na ganciklovir monofosfát. Ďalšia fosforylácia je sprostredkovaná bunkovými kinázami za vzniku ganciklovir trifosfátu, ktorý sa následne pomaly intracelulárne metabolizuje. Preukázalo sa to v bunkách infikovaných HSV s polčasom 18 hodín a v bunkách infikovaných HCMV s polčasom 6 až 24 hodín, po odstránení extracelulárneho gancikloviru. Keďže fosforylácia je vo veľkej miere závislá od vírusovej kinázy, fosforylácia gancikloviru prebieha predovšetkým v bunkách infikovaných vírusom.

Virostatická aktivita gancikloviru je výsledkom inhibície syntézy vírusovej DNA a to: (1) kompetitívnu inhibíciu inkorporácie deoxyguanozíntrifosfátu do DNA DNA polymerázou a (2) inkorporáciou ganciklovirtrifosfátu do vírusovej DNA, čo spôsobí prerušenie alebo veľmi obmedzí predĺženie vírusovej DNA.

Antivírusová aktivita

Antivírusová aktivita *in vitro*, meraná ako IC₅₀ gancikloviru proti CMV, je v rozmedzí 0,08 μmol (0,02 μg/ml) až 14 μmol (3,57 μg/ml).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Vírusová rezistencia

Možnosť vírusovej rezistencie sa má zväziť u pacientov, ktorí opakovane dosahujú slabú klinickú odpoveď, alebo u ktorých počas liečby dochádza k nepretržitej exkrécii vírusu.

Vírusová rezistencia na ganciklovir môže vzniknúť selekciou mutácií v géne pre vírusovú kinázu (UL 97) zodpovednej za monofosforyláciu gancikloviru a/alebo génu pre vírusovú polymerázu (UL 54). Vírusy obsahujúce mutácie v géne UL 97 sú rezistentné na samotný ganciklovir, kým vírusy s mutáciou v géne UL 54 sú rezistentné na ganciklovir, ale môžu vykazovať skríženú rezistenciu na iné antivirotiká tiež zacielené na vírusovú polymerázu.

Pediatrická populácia

V prospektívnej štúdií, 36 závažne imunokompromitovaných pediatrických pacientov (vo veku 6 mesiacov až 16 rokov) s infekciou zapríčinenou HIV a CMV dostávalo intravenózne ganciklovir v dávke 5 mg/kg denne počas 2 dní a následne perorálny ganciklovir počas obdobia s mediánom 32 týždňov. Ganciklovir bol účinný s profilom toxicity podobným ako sa pozoroval u dospelých. Ganciklovir sa spájal so znížením detekcie CMV kultiváciou alebo polymerázovou reťazovou

reakciou. Neutropénia bola jedinou závažnou nežiaducou reakciou pozorovanou v priebehu štúdie a napriek tomu, že u žiadneho dieťaťa nebolo nutné ukončiť liečbu, u 4 detí sa vyžadovala liečba faktorom stimulujúcim kolónie granulocytov (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) na udržanie absolútneho počtu neutrofilov $> 400 /\text{mm}^3$.

V retrospektívnej štúdií so 122 pediatrickými pacientmi po transplantácii pečene (vo veku 16 dní až 18 rokov, medián veku 2,5 roka) bol pacientom minimálne počas 14 dní podávaný intravenózne ganciklovir 5 mg/kg dvakrát denne s následným preemptívnym monitorovaním CMV PCR. 43 pacientov bolo považovaných za vysokorizikových z hľadiska CMV a 79 s bežným rizikom. Asymptomatická CMV infekcia bola detegovaná pomocou PCR u 34,4 % pacientov a bola pravdepodobnejšia u vysokorizikových pacientov, ako u pacientov s bežným rizikom (58,1 % oproti 21,8 %, $p = 0,0001$). U dvanástich pacientov (9,8 %) sa vyvinula choroba zapríčinená CMV (u 8 vysokorizikových oproti 4 s bežným rizikom, $p = 0,03$). U troch pacientov vyskytla akútna rejeckia do 6 mesiacov od zistenia CMV, ale u 13 pacientov sa rejeckia vyskytla pred CMV. Úmrtie ako sekundárny následok CMV sa nevyskytlo. Po ich iniciálnej pooperačnej profylaxii celkovo 38,5 % pacientov už nebolo liečených antivírusovými liekmi.

V retrospektívnej analýze sa porovnávala bezpečnosť a účinnosť gancikloviru s valganciklovirom u 92 pediatrických pacientov s transplantovanou obličkou a/alebo pečeňou (vo veku 7 mesiacov až 18 rokov, medián veku 9 rokov). Všetky deti dostávali intravenózne ganciklovir 5 mg/kg dvakrát denne počas 2 týždňov po transplantácii. Deti liečené pred rokom 2004 dostávali následne perorálny ganciklovir 30 mg/kg/dávka až do 1 g/dávka trikrát denne ($n = 41$), kým deti liečené po roku 2004 dostávali valganciklovir až do 900 mg jedenkrát denne ($n = 51$). Celková incidencia CMV bola 16 % (15/92 pacientov). Čas do nástupu CMV infekcie bol v oboch skupinách porovnateľný.

V randomizovanej kontrolovanej štúdií 100 novorodencov (vo veku ≤ 1 mesiac) so symptomatickou vrodenuou chorobou zapríčinenou CMV s postihnutím CNS dostávalo počas 6 týždňov intravenózne ganciklovir v dávke 6 mg/kg každých 12 hodín alebo nedostávalo žiadnu liečbu. Zo 100 zaradených pacientov splnilo všetky kritériá štúdie 42 pacientov a podstúpilo audiometrické vyšetrenia na začiatku štúdie a po 6 mesiacoch. 25 z nich dostávalo ganciklovir a 17 nedostávalo žiadnu liečbu. Po 6 mesiacoch v porovnaní so stavom na začiatku štúdie sa u dvadsaťjeden z 25 pacientov, ktorí dostávali ganciklovir, sluch zlepšil alebo zostal v norme, v porovnaní s 10 pacientmi zo 17 v kontrolnej skupine (84 % a 59 %, v uvedenom poradí, $p = 0,06$). U žiadneho z pacientov, ktorí dostávali ganciklovir sa nevyskytlo zhoršenie sluchu od začiatku štúdie do 6 mesiacov, v porovnaní so 7 pacientmi v kontrolnej skupine ($p < 0,01$). Do jedného roka od začatia štúdie sa vyskytlo zhoršenie sluchu u 5 z 24 pacientov dostávajúcich ganciklovir a u 13 z 19 pacientov v kontrolnej skupine ($p < 0,01$). Počas štúdie sa u 29 z 46 pacientov dostávajúcich ganciklovir vyskytla neutropénia, v porovnaní s 9 z 43 pacientov v kontrolnej skupine ($p < 0,1$). Počas štúdie zomrelo 9 pacientov, z toho 3 v skupine s ganciklovirom a 6 v kontrolnej skupine. Žiadne úmrtie nesúviselo so skúmaným liekom.

V randomizovanej kontrolovanej štúdií fázy III, 100 novorodencov (vo veku 3 až 33 dní, medián veku 12 dní) so závažnou symptomatickou vrodenuou chorobou zapríčinenou CMV s postihnutím CNS dostávalo buď intravenózne ganciklovir 6 mg/kg dvakrát denne počas 6 týždňov ($n = 48$) alebo žiadnu antivírusovú liečbu ($n = 52$). U dojčiat, ktoré dostávali ganciklovir, sa zlepšili výsledky neurologického vývoja v 6. a 12. mesiaci, v porovnaní s tými, ktoré nedostávali antivírusovú liečbu. Hoci pacienti, ktorí dostávali ganciklovir, mali menšie oneskorenie a neurologické výsledky bližšie k normálnym hodnotám, vývoj u väčšiny z nich bol aj naďalej oneskorený v porovnaní s normálnym vývojom vo veku 6 týždňov, 6 mesiacov alebo 12 mesiacov. Bezpečnosť sa v štúdií nehodnotila.

V retrospektívnej štúdií sa skúmal účinok antivírusovej liečby na oneskorený nástup straty sluchu u dojčiat s vrodenuou CMV infekciou (vo veku 4 až 34 mesiacov, priemerný vek $10,3 \pm 7,8$ mesiaca, medián veku 8 mesiacov). Do štúdie bolo zaradených 21 dojčiat s normálnym sluchom pri narodení, u ktorých došlo k oneskorenej strate sluchu. Antivírusová liečba pozostávala buď z:
- intravenózne podaného gancikloviru 5 mg/kg jedenkrát denne počas 6 týždňov nasledovaná perorálnym valganciklovirom v dávke 17 mg/kg dvakrát denne počas 6 týždňov a následne jedenkrát denne až do veku 1 roka, alebo

- perorálne podaného valgancikloviru 17 mg/kg dvakrát denne počas 12 týždňov a následne jedenkrát denne počas 9 mesiacov.

U žiadneho z detí sa nevyžadoval kochleárny implantát a u 83 % uší postihnutých stratou sluchu sa stav zlepšil v porovnaní s východiskovým stavom. Neutropénia bola jediným hláseným nežiaducim účinkom a u žiadneho pacienta nebolo nutné ukončiť liečbu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Systémová expozícia ($AUC_{0-\infty}$) hlásená po podaní jednorazovej 1-hodinovej i.v. infúzie 5 mg/kg gancikloviru dospelým pacientov po transplantácii pečene bola v priemere 50,6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (CV% 40). V tejto populácii pacientov bola priemerná maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) 12,2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (CV% 24).

Distribúcia

Distribučný objem gancikloviru po intravenóznom podaní koreluje s telesnou hmotnosťou. Distribučný objem v rovnovážnom stave je v rozmedzí 0,54 – 0,87 l/kg. Väzba na plazmatické bielkoviny bola 1 % až 2 % pri koncentráciách gancikloviru 0,5 a 51 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Ganciklovir prechádza do cerebrospinálnej tekutiny, kde dosahuje koncentrácie 24 % až 67 % plazmatickej koncentrácie.

Biotransformácia

Ganciklovir sa vo významnej miere nemetabolizuje.

Eliminácia

Ganciklovir sa eliminuje prevažne renálnou exkréciou glomerulárnou filtráciou a aktívnou tubulárnou sekréciou nezmeneného gancikloviru. U pacientov s normálnou funkciou obličiek sa viac ako 90 % intravenózne podaného gancikloviru vylúči močom v nezmenenej forme do 24 hodín. Priemerný systémový klírens sa pohybuje v rozmedzí 2,64 \pm 0,38 ml/min/kg (n = 15) až 4,52 \pm 2,79 ml/min/kg (n = 6) a renálny klírens sa pohybuje v rozmedzí 2,57 \pm 0,69 ml/min/kg (n = 15) až 3,48 \pm 0,68 ml/min/kg (n = 20), čo zodpovedá 90 % až 101 % podaného gancikloviru. Polčasy u pacientov bez poruchy funkcie obličiek sa pohybovali v rozmedzí 2,73 \pm 1,29 (n = 6) až 3,98 \pm 1,78 hodín (n = 8).

Linearita/nelinearita

Intravenózne podaný ganciklovir vykazuje lineárnu farmakokinetiku v rozmedzí 1,6 až 5,0 mg/kg.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Celkový telesný klírens gancikloviru lineárne koreluje s klírensom kreatinínu. U pacientov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek bol pozorovaný priemerný systémový klírens 2,1; 1 a 0,3 ml/min/kg. Pacienti s poruchou funkcie obličiek majú dlhší polčas eliminácie. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa polčas eliminácie predĺžil 10-násobne (pozri časť 4.2. pre úpravu dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek podstupujúci hemodialýzu

Hemodialýza znižuje plazmatické koncentrácie gancikloviru približne o 50 % po intravenóznom podaní počas 4-hodinovej hemodialýzy.

Počas intermitentnej hemodialýzy sa odhadovaný klírens gancikloviru pohyboval v rozmedzí od 42 až 92 ml/min s polčasmi 3,3 až 4,5 hodiny. Frakcia gancikloviru eliminovaného počas jednej dialýzy sa pohybovala medzi 50 % až 63 %. Odhadovaný klírens gancikloviru pri kontinuálnej dialýze bol nižší (4,0 až 29,6 ml/min), ale viedol k väčšej eliminácii gancikloviru počas dávkovacieho intervalu.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť Cymevene u pacientov s poruchou funkcie pečene sa neskúmali. Porucha funkcie pečene by nemala ovplyvniť farmakokinetiku gancikloviru, pretože sa vylučuje obličkami, a preto nie žiadne špecifické odporúčania na dávkovanie (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Farmakokinetika intravenózneho gancikloviru (podávaného v dávke 200 mg/m²) bola skúmaná v dvoch štúdiách s pediatrickými pacientmi po transplantácii pečene (n = 18) a obličiek (n = 25) vo veku 3 mesiace až 16 rokov a vyhodnotená pomocou populačného farmakokinetického modelu. Klírens kreatinínu (CrCl) bol identifikovaný ako štatisticky významná premenná pre klírens gancikloviru a výška pacienta ako štatisticky významná premenná pre klírens gancikloviru, distribučný objem v rovnovážnom stave a objem periférnej distribúcie. Zahnutím CrCl a telesnej výšky do modelu sa vysvetlili zjavné rozdiely vo farmakokinetike gancikloviru v rôznych vekových skupinách, a v týchto populáciách nepredstavoval vek, pohlavie, ani typ transplantovaného orgánu žiadne významné premenné. V tabuľke 1 sa uvádzajú odhadované farmakokinetické parametre podľa vekových skupín.

Tabuľka 1 Farmakokinetické parametre po i.v. podaní gancikloviru podľa BSA (200 mg/m²) u pacientov po transplantácii obličiek a pečene, vyjadrené v mediánoch (minimum-maximum).

	< 6 rokov n = 17	6 až < 12 rokov n = 9	≥ 12 rokov až ≤ 16 rokov n = 17
CL(l/h)	4,23 (2,11 – 7,92)	4,03 (1,88 – 7,8)	7,53 (2,89 – 16,8)
Vcent (l)	1,83 (0,45 – 5,05)	6,48 (3,34 – 9,95)	12,1 (3,6 – 18,4)
Vperif (l)	5,81 (2,9 – 11,5)	16,4 (11,3 – 20,1)	27 (10,6 – 39,3)
Vss (l)	8,06 (3,35 – 16,6)	22,1 (14,6 – 30,1)	37,9 (16,5 – 57,2)
AUC _{0-24h} (µg·h/ml)	24,3 (14,1 – 38,9)	40,4 (17,7 – 48,6)	37,6 (19,2 – 80,2)
C _{max} (µg/ml)	12,1 (9,17 – 15)	13,3 (4,73 – 15)	12,4 (4,57 – 30,8)

Okrem toho sa skúmala farmakokinetika intravenózneho gancikloviru podávaného podľa dávkovacieho režimu schváleného pre dospelých (5 mg/kg i.v. infúzia podaná počas 1 hodiny) v malých skupinách dojčiat a detí s normálnou funkciou obličiek vo veku od 9 mesiacov až 12 rokov (n = 10; priemerný vek 3,1 roka). Expozícia meraná strednou hodnotou AUC_{0-∞} bola v deň 1 (n = 10) 19,4 ± 7,1 µg·h/ml a AUC₀₋₁₂ v deň 14 (n = 7) 24,1 ± 14,6 µg·h/ml a zodpovedajúce hodnoty C_{max} boli 7,59 ± 3,21 µg/ml (deň 1) a 8,31 ± 4,9 µg/ml (deň 14). V tejto štúdii bol pri dávkovaní na základe telesnej hmotnosti pozorovaný trend znižovania expozície u mladších pediatrických pacientov. U pediatrických pacientov vo veku do 5 rokov bola priemerná hodnota AUC_{0-∞} v deň 1 (n = 7) 17,7 ± 5,5 µg·h/ml a AUC_{0-12h} v deň 14 (n = 4) 17,1 ± 7,5 µg·h/ml.

Dávkovací režim intravenózneho gancikloviru podľa BSA a funkcie obličiek (3 x BSA x CrClS) odvodený od pediatrického dávkovacieho algoritmu valgancikloviru, viedol k podobným expozíciám gancikloviru v pediatrickej populácii vo veku od narodenia do 16 rokov (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2 Simulovaná* AUC_{0-24h} (µg·h/ml) gancikloviru u pediatrických pacientov liečených dávkou gancikloviru (mg) 3 x BSA x CrClS podávanou formou 1-hodinovej infúzie.

	< 4 mesiace	≥ 4 mesiace až ≤ 2 roky	> 2 až < 6 rokov	≥ 6 až < 12 rokov	≥ 12 až ≤ 16 rokov	všetci pacienti
počet pacientov v simulácii	781	384	86	96	126	1 473
medián	55,6	56,9	54,4	51,3	51,4	55,4
stredná hodnota	57,1	58,0	55,1	52,6	51,8	56,4
Min	24,9	24,3	16,5	23,9	22,6	16,5
Max	124,1	133,0	105,7	115,2	94,1	133,0
pacienti	89	38	13	23	28	191
s AUC < 40 µg·h/ml	(11 %)	(10 %)	(15 %)	(24 %)	(22 %)	(13 %)
pacienti	398	195	44	41	63	741
s AUC 40 – 60 µg·h/ml	(51 %)	(51 %)	(51 %)	(43 %)	(50 %)	(50 %)
pacienti	294	151	29	32	35	541
s AUC > 60 µg·h/ml	(38 %)	(39 %)	(34 %)	(33 %)	(28 %)	(37 %)

AUC = (area under the plasma concentration) plocha pod krivkou časovej plazmatickej koncentrácie; BSA = plocha povrchu tela; CrCl = klírens kreatinínu; max = maximum; min = minimum.

* Simulácie sa vykonali použitím validovaného PK modelu pediatrickej populácie a demografických údajov od pediatrických pacientov, ktorí dostávali liečbu valganciklovirom alebo ganciklovirom v klinických štúdiách (n = 1 473 záznamov údajov)

Staršie osoby

Nevykonali sa žiadne štúdie u dospelých starších ako 65 rokov (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Ganciklovir bol mutagénny v lymfómových bunkách u myší a klastogénny v bunkách cicavcov. Tieto výsledky sú konzistentné s pozitívnymi výsledkami štúdie karcinogenity s ganciklovirom na myšiach. Ganciklovir je potenciálny karcinogén.

Ganciklovir poškodzuje plodnosť a má teratogénne účinky u zvierat. Na základe štúdií na zvieratách, v ktorých bola inhibícia spermatogenézy vyvolaná systémovou expozíciou gancikloviru pod terapeutickými hladinami, sa považuje za pravdepodobné, že ganciklovir spôsobuje inhibíciu spermatogenézy u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxid sodný (na úpravu pH)
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6. Nepoužívajte bakteriostatickú vodu na injekcie obsahujúcu parabény (parahydroxybenzoáty), pretože nie sú kompatibilné s Cymevene a môžu spôsobiť jeho precipitáciu.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

Po rekonštitúcii:

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola pri rekonštituovanom lieku (po rozpustení vo vode na injekcie) preukázaná počas 12 hodín pri teplote 25 °C. Neuchovávajte v chladničke ani mrazničke.

Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za dobu uchovávania a podmienky pred použitím zodpovedná používateľ.

Po zriedení:

Chemická a fyzikálna stabilita pred použitím sa preukázala počas 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C (neuchovávajte v mrazničke).

Z mikrobiologického hľadiska sa má infúzny roztok Cymevene použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za dobu uchovávania a podmienky pred použitím zodpovedá používateľ a nesmie presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, ak sa rekonštitúcia a riedenie neuskutočnili za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jednodávkové sklenené 10 ml injekčné liekovky s fluoro-živcou laminovanou/silikónovanou gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom s odklápacím viečkom (flip-off).

Dostupné v baleniach s 1 alebo 5 injekčnými liekovkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pri zaobchádzaní s Cymevene je potrebná opatrnosť.

Cymevene sa považuje u ľudí za potenciálny teratogén a karcinogén, preto je pri zaobchádzaní s ním potrebná opatrnosť. Zabráňte inhalácii alebo priamemu kontaktu s práškom v liekovkách, alebo priamemu kontaktu rekonštituovaného roztoku s kožou alebo sliznicami. Roztok Cymevene je alkalický (pH približne 11). Pri náhodnom kontakte zasiahnutú časť dôkladne umyte mydlom a vodou, oči dôkladne vypláchnite čistou vodou.

Príprava rekonštituovaného koncentrátu

Pri rekonštitúcii lyofilizátu Cymevene sa má používať aseptický postup.

1. Odklápacie viečko sa má odstrániť, aby sa sprístupnila stredná časť gumovej zátky. Natiahnite 10 ml vody na injekciu do injekčnej striekačky a potom pomaly vstrieňte cez stred gumovej do injekčnej liekovky, pričom ihlu striekačky nasmerujte k stene injekčnej liekovky. **Nepoužívajte bakteriostatickú vodu na injekcie obsahujúcu parabény (parahydroxybenzoáty), pretože nie sú kompatibilné s liekom Cymevene.**
2. Injekčnú liekovku jemne pretrepte, aby sa zaistilo úplné zmáčanie látky.
3. Injekčnou liekovkou niekoľko minút jemne krúžte/pretrepávajte, aby ste získali číry rekonštituovaný roztok.
4. Rekonštituovaný roztok ešte pred zriedením kompatibilným riediacim roztokom starostlivo skontrolujte aby ste sa ubezpečili, že liek je rozpustený a prakticky bez viditeľných častíc. Rekonštituované roztoky Cymevene sú bezfarebné až svetložlté.

Podmienky na uchovávanie rekonštituovaného koncentrátu, pozri časť 6.3.

Príprava konečného zriedeného roztoku na infúziu

Na základe telesnej hmotnosti pacienta sa injekčnou striekačkou z injekčnej liekovky odoberie adekvátny objem a následne sa zriedi v príslušnom roztoku na infúziu. Do rekonštituovaného roztoku pridajte 100 ml riediaceho roztoku. Infúzne koncentrácie vyššie ako 10 mg/ml sa neodporúčajú. Chlorid sodný, 5 % glukóza, Ringerov roztok alebo Ringerov roztok s mliečnanom sodným sú chemicky alebo fyzikálne kompatibilné s liekom Cymevene.

Cymevene sa nemá miešať s inými liekmi podávanými intravenózne.

Zriedený roztok sa má následne podať intravenóznou infúziou počas 1 hodiny, ako je uvedené v časti 4.2. Nepodávajte intramuskulárnou alebo subkutánnou injekciou, pretože to môže viesť k závažnému podráždeniu tkaniva zapríčinenému vysokým pH (približne 11) roztoku gancikloviru.

Podmienky na uchovávanie zriedeného infúzneho roztoku, pozri časť 6.3.

Likvidácia

Len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

42/0138/91-CS

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. marca 1991
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. apríla 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2026

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke www.sukl.sk.