

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Cymevene 500 mg
prášok na infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Po rozpustení v 10 ml vody na injekciu (rekonštitúcii) obsahuje každý ml 50 mg gancikloviru.

Pomocné látky so známym účinkom: približne 43 mg (2 mekv) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny koncentrát (prášok na koncentrát)

Biely až takmer biely koláč lyofilizátu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

- na liečbu cytomegalovírusových (CMV) ochorení imunokompromitovaným pacientom;
- na prevenciu CMV ochorenia s použitím preemptívnej liečby pacientom s imunosupresiou spôsobenou liekmi (napríklad po transplantácii orgánu alebo v spojitosti s chemoterapiou).

Cymevene je tiež indikovaný vo veku od narodenia:

- ako univerzálna profylaktická liečba na prevenciu CMV ochorení pacientom s imunosupresiou spôsobenou liekmi (napríklad po transplantácii orgánu alebo v spojitosti s chemoterapiou).

Správne použitie antivírusovej liečby sa má riadiť oficiálnymi odporúčaniami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba CMV ochorenia

Dospelí a pediatriká populácia vo veku 12 rokov a starším s normálnou funkciou obličiek:

- Úvodná (indukčná) liečba: 5 mg/kg formou intravenózneho infúzie trvajúcej dlhšie ako jednu hodinu a podávanej každých 12 hodín počas 14 - 21 dní.
- Udržiavacia liečba: imunokompromitovaným pacientom, ktorým hrozí riziko recidívy, sa môže podať udržiavacia liečba 5 mg/kg vo forme intravenózneho infúzie trvajúcej dlhšie ako jednu hodinu raz

denne počas 7 dní v týždni, alebo 6 mg/kg raz denne 5 dní v týždni. Trvanie udržiavacej liečby má závisieť individuálne od pacienta, má sa postupovať podľa lokálnych odporúčaní pre liečbu daného ochorenia.

- Liečba progresie ochorenia: každý pacient, u ktorého progreduje CMV ochorenie, či už na udržiavacej liečbe alebo z dôvodu, že u neho bola liečba ganciklovírom ukončená, môže byť znova liečený použitím indukčného terapeutického režimu.

Pediatrická populácia vo veku od narodenia do menej ako 12 rokov:

Súčasne dostupné údaje o pediatrickej populácii sú popísané v časti 5.1 a 5.2, nie je však možné vyvodiť odporúčania pre dávkovanie.

Prevenčia CMV ochorenia s použitím preemptívnej liečby

Dospelá a pediatrická populácia vo veku 12 rokov a starším s normálnou funkciou obličiek:

Indukčná liečba: 5 mg/kg formou intravenózneho infúzie trvajúcej dlhšie ako jednu hodinu a podávanej každých 12 hodín počas 7 - 14 dní.

Udržiavacia liečba: 5 mg/kg formou intravenózneho infúzie trvajúcej dlhšie ako jednu hodinu raz denne počas 7 dní v týždni, alebo 6 mg/kg raz denne 5 dní v týždni. Trvanie udržiavacej liečby závisí od rizika CMV ochorenia, má sa postupovať podľa lokálnych odporúčaní pre liečbu.

Pediatrická populácia vo veku od narodenia do menej ako 12 rokov:

Súčasne dostupné údaje o pediatrickej populácii sú popísané v časti 5.1 a 5.2, nie je však možné vyvodiť odporúčania pre dávkovanie.

Prevenčia CMV ochorenia s použitím univerzálnej profylaktickej liečby

Dospelá a pediatrická populácia vo veku viac ako 16 rokov:

5 mg/kg formou intravenózneho infúzie trvajúcej dlhšie ako jednu hodinu, podávanej raz denne počas 7 dní v týždni alebo 6 mg/kg raz denne 5 dní v týždni. Trvanie liečby závisí od rizika CMV ochorenia, má sa postupovať podľa lokálnych odporúčaní pre liečbu.

Pediatrická populácia vo veku od narodenia do 16 rokov:

Odporúčaná dávka ganciklovíru podávaná raz denne formou intravenózneho infúzie trvajúcej dlhšie ako jednu hodinu sa vypočíta z plochy povrchu tela (Body Surface Area, BSA) za použitia Mostellerovho vzorca pre výpočet BSA a klírensu kreatinínu (CrCLS) odvodeného podľa Schwartzovho vzorca, vypočítaná podľa nižšie uvedenej rovnice. Trvanie univerzálnej profylaktickej liečby závisí od rizika CMV ochorenia a má byť zvolené pre individuálneho pacienta.

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

Ak vypočítaný klírens kreatinínu podľa Schwartza prekročí 150 ml/min/1,73 m², má sa pre výpočet použiť maximálna hodnota 150 ml/min/1,73 m²:

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

$$\text{Schwartzov klírens kreatinínu (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{výška (cm)}}{\text{sérum kreatinínu (mg/dl)}}$$

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

Tieto zvolené hodnoty „k“ vychádzajú z hodnôt sérového kreatinínu meraných metódou Jaffe a môže byť potrebná ich úprava, ak sa použijú enzymatické metódy stanovenia klírensu kreatinínu.

Odporúča sa pravidelné sledovanie hladín sérového kreatinínu, 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 užívajúcich liečbu založenú na výpočte na základe telesnej hmotnosti mg/kg za účelom preemptívnej liečby alebo liečby CMV ochorenia sa má dávkovanie mg/kg gancikloviru upraviť podľa klírensu kreatinínu, ako je uvedené v tabuľke nižšie (pozri časti 4.4 a 5.2).

Úpravy dávok pre pacientov s poruchou funkcie obličiek užívajúcich dávkovanie mg/kg:

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

Odhadovaný klírens kreatinínu možno vypočítať podľa hodnôt kreatinínu v sére pomocou nasledujúcich vzorcov:

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

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

Keďže sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek odporúča úprava dávky, majú sa sledovať hladiny kreatinínu v sére alebo hodnoty odhadovaného klírensu kreatinínu.

Porucha funkcie pečene

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

Závažná leukopénia, netropénia, anémia, trombocytopénia a pancytopenia

Pred začatím liečby pozri časť 4.4.

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

Starší pacienti

U starších pacientov sa neuskutočnili žiadne štúdie zamerané na účinnosť a bezpečnosť gancikloviru. Vzhľadom na to, že funkcia obličiek sa s narastajúcim vekom znižuje, ganciklovir sa má starším pacientom podávať s osobitým zreteľom na funkčný stav ich obličiek (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Upozornenie:

Ganciklovir sa musí podávať formou intravenózneho infúzie trvajúcej dlhšie ako 1 hodinu 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 vnútrošvalovej ani subkutánnej injekcie, pretože to môže viesť k silnému podráždeniu tkaniva zapríčinenému vysokým pH (približne 11) roztokov gancikloviru (pozri časť 4.8).

Odporúčané dávkovanie, frekvencia a rýchlosť podávania nesmú byť prekročené.

Cymevene je prášok na infúzny roztok. Po rozpustení vo vode na injekciu (rekonštitúcii) je Cymevene bezfarebný až svetložltkastý roztok, prakticky bez viditeľných častí.

Infúzia sa má podávať do žily s primeraným prietokom krvi, najlepšie pomocou plastovej kanyly.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

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).

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

Precitlivosť z dôvodu skríženej reakcie

Vzhľadom na podobnosť chemickej štruktúry gancikloviru, acikloviru a pencikloviru, existuje u týchto liečiv možnosť skríženej reakcie z precitlivenosti. Pri predpisovaní Cymevene pacientom so známou precitlivosťou na aciklovir alebo penciklovir (alebo na ich prekursor, valaciclovir alebo famciclovir), je preto potrebná opatrnosť.

Mutagenita, teratogenita, karcinogenita, fertilita a antikoncepcia

Pred začatím liečby ganciklovirom je potrebné upozorniť pacientky na možné riziká 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 by sa mal preto u ľudí považovať za potenciálny teratogén a karcinogén, s potenciálom spôsobenia vrodených chýb a onkologických ochorení. Ženy v plodnom veku je preto nutné upozorniť na to, aby počas liečby a najmenej 30 dní po jej ukončení používali účinnú antikoncepciu. Mužov je

nutné upozorniť na to, aby používali bariérovú antikoncepcnú metódu 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 toxicity na reprodukčné funkcie. Očakávaný prínos liečby sa musí starostlivo zvážiť u každého individuálne a má jednoznačne prevažovať nad jej rizikami (pozri časť 4.2). Pozrite odporúčania pre liečbu.

Myelosupresia

Použitie Cymevene sa má zvážiť u pacientov s existujúcou hematologickou cytopéniou alebo s pozitívnou anamnézou hematologickej cytopénie vyvolanej liekmi a u pacientov, ktorí sa podrobujú rádioterapii.

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 než 500/ μ l, alebo ak je počet trombocytov nižší než 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 je potrebné zvýšené sledovanie hematologických parametrov (pozri časť 4.8). V priebehu prvých 14 dní podávania sa odporúča každé 2 dni sledovanie počtu leukocytov (ak je to možné s ich diferenciálnym rozpočtom); u pacientov s nízkou počiatočnou hladinou neutrofilov (menej ako 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 vykonať na dennej báze.

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

Porucha funkcie obličiek

Pacienti s poruchou funkcie obličiek sú vystavení zvýšenému riziku toxicity (najmä hematologickej toxicity). Je potrebné zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Súbežné použitie s inými liekmi

U pacientov dostávajúcich imipenem-cilastátin a ganciklovir bol hlásený výskyt záchvatov. Ganciklovir sa nemá podávať súbežne s imipenemom-cilastatínom, pokiaľ potenciálny prínos liečby neprevažuje nad jej potenciálnymi rizikami (pozri časť 4.5).

Pacientov liečených ganciklovirom a didanozínom, liekmi, o ktorých je známe, že pôsobia myelosupresívne, alebo poškodzujú funkciu obličiek, je potrebné starostlivo sledovať s cieľom včas zistiť 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 ganciklovírom mal za následok štatisticky významný pokles renálneho klírensu ganciklovíru, čo viedlo ku klinicky významnému zvýšeniu jeho expozície. Takýto efekt sa tiež predpokladá počas súbežného intravenózneho podávania ganciklovíru a probenecidu. Z tohto dôvodu je potrebné pacientov dostávajúcich probenecid a Cymevene starostlivo sledovať z hľadiska toxicity ganciklovíru.

Didanozín

Zistilo sa, že plazmatické koncentrácie didanozínu boli pri súbežnom podávaní didanozínu s ganciklovírom stále zvýšené. Pri intravenózných dávkach 5 mg/kg/denne a 10 mg/kg/denne sa pozorovalo zvýšenie AUC didanozínu v rozpätí od 38 % až do 67 %. Nezaznamenal sa klinicky významný vplyv na koncentráciu ganciklovíru. Pacientov je potrebné starostlivo sledovať z hľadiska toxicity didanozínu (pozri časť 4.4).

Iné antiretrovirové lieky

Izoenzýmy cytochrómu P450 nehrajú vo farmakokinetike ganciklovíru žiadnu úlohu. Preto sa predpokladá, že farmakokinetické interakcie s inhibítormi proteáz a nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy sú nepravdepodobné.

Farmakodynamické interakcie

Imipenem-cilastatín

Pri súbežnom podávaní ganciklovíru a imipenem-cilastatínu bol hlásený u pacientov výskyt záchvatov. Tieto liečivá sa nemajú podávať súbežne, pokiaľ ich potenciálny prínos neprevyšuje 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 znášať 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 dávajú do súvislosti s poruchou funkcie obličiek. To zahŕňa antiinfektíva (napríklad dapsón, pentamidín, flucytozín, amfotericín B, trimetoprim/sulfametoxazol), imunosupresíva (napr. cyklosporín, takrolimus, mofetilmykofenolát), antineoplastické látky (napr. vinkristín, vinblastín, doxorubicín a hydroxymočovina), ako aj s nukleozidovými (vrátane zidovudínu, stavudínu a didanozínu) a nukleotidovými analógmi (vrátane tenofoviru, adefoviru). Z uvedeného vyplýva, že o súbežnom podávaní týchto liekov spolu s ganciklovírom možno uvažovať len v prípade, ak možný prínos prevažuje nad možnými rizikami (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Malá klinická štúdia s pacientmi s transplantáciou obličiek, ktorí dostávali valganciklovir v profylaktickej liečbe CMV až po dobu 200 dní preukázala vplyv valganciklovíru/ ganciklovíru na spermatogézu s poklesom hustoty a pohyblivosti spermií, hodnotenú po ukončení podávania liečby. Zdá sa, že tento vplyv je reverzibilný a približne po šiestich mesiacoch od ukončenia podávania

valgancikloviru sa priemerná hustota a pohyblivosť spermií vrátila späť na hladiny porovnateľné s tými, ktoré boli pozorované v skupinách bez liečby.

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

Vychádzajúc z klinických a predklinických štúdií sa predpokladá, že ganciklovir môže pravdepodobne dočasne alebo natrvalo spôsobiť inhibíciu ľudskej spermatogenézy (pozri časti 4.4 a 5.3).

Gravidita

Bezpečnosť podávania Cymevene 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). Z tohto dôvodu sa ganciklovir nemá podávať tehotným ženám, s výnimkou prípadu, ak klinický prínos liečby pre ženu preváži nad potenciálnym teratogénnym rizikom pre plod.

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 efektívnu antikoncepciu. Mužov treba informovať, 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).

Dojčenie

Nie je známe, či sa ganciklovir vylučuje do ľudského materského mlieka, avšak nedá sa vylúčiť možnosť, že prechádza do materského mlieka a vyvolá závažné nežiaduce reakcie u dojčeného dieťaťa. Štúdie na zvieratách preukázali, že ganciklovir sa vylučuje do mlieka dojčiacich potkanov. Z tohto dôvodu sa musí dojčenie počas liečby ganciklovirom ukončiť (pozri časť 4.3).

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, preto sa predpokladá, že nežiaduce reakcie súvisiace s valganciklovirom sa môžu vyskytnúť aj pri podaní gancikloviru. Perorálne podávaný ganciklovir už nie je dostupný, avšak predpokladá sa, že nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené pri jeho užívaní, sa môžu vyskytnúť aj u pacientov, ktorým je podávaný ganciklovir intravenózne. Z toho dôvodu sú nežiaduce reakcie na liek, ktoré boli hlásené pri intravenózne alebo perorálne podávanom ganciklovire alebo valganciklovire, zahrnuté v tabuľke s nežiaducimi reakciami.

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

Frekvencie výskytu uvedené v tabuľke s nežiaducimi reakciami sú stanovené na základe súhrnnej populácie pacientov infikovaných HIV (n = 1 704), ktorí dostávali udržiavaciu liečbu ganciklovírom alebo valganciklovírom. Výnimkou sú agranulocytóza, granulocytopénia a anafylaktická reakcia, ktorých frekvencie výskytu sa stanovili na základe skúseností z obdobia po uvedení lieku na trh. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy 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 ($< 1/10\,000$).

Celkový bezpečnostný profil ganciklovíru/valganciklovíru je u pacientov infikovaných HIV a pacientov po transplantácii orgánu zhodný okrem odlúpenia sietnice, ktoré bolo hlásené iba u HIV-infikovaných pacientov s CMV retinitídou. Vo frekvencii výskytu niektorých reakcií sú však určité rozdiely. Intravenózne podávaný ganciklovir je v porovnaní s perorálne podávaným valganciklovírom spájaný s nižším rizikom hnačky. Pyrexia, kandidové infekcie, depresia, závažná neutropénia (ANC $< 500/\mu\text{l}$) a kožné reakcie sú častejšie hlásené u pacientov infikovaných HIV. Dysfunkcia obličiek a dysfunkcia pečene sú častejšie hlásené u pacientov po transplantácii orgánu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie na liek (adverse drug reactions, ADR) (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Katégória frekvencie
Infekcie a nákazy:	
Kandidové infekcie vrátane kandidózy ústnej dutiny	Veľmi časté
Infekcia horných dýchacích ciest	
Sepsa	Časté
Chrípka	
Infekcia močových ciest	
Celulitída	
Poruchy krvi a lymfatického systému:	
Neutropénia	Veľmi časté
Anémia	
Trombocytopénia	Časté
Leukopénia	
Pancytopénia	
Zlyhanie kostnej drene	Menej časté
Aplastická anémia	Zriedkavé
Agranulocytóza*	
Granulocytopénia*	
Poruchy imunitného systému:	
Precitlivenosť	Časté
Anafylaktická reakcia*	Zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy:	
Znížená chuť do jedla	Veľmi časté
Zníženie telesnej hmotnosti	Časté

Nežiaduce reakcie na liek (adverse drug reactions, ADR) (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Kategória frekvencie
Psychické poruchy:	
Depresia	Časté
Stavy zmätenosti	
Úzkosť	
Agitovanosť	Menej časté
Psychotická porucha	
Abnormálne uvažovanie	
Halucinácie	
Poruchy nervového systému:	
Bolesť hlavy	Veľmi časté
Insomnia	Časté
Periférna neuropatia	
Závraty	
Parestézia	
Hypestéza	
Záchvat	
Dysgeúzia (porucha vnímania chuti)	Menej časté
Tremor	
Poruchy oka:	
Porucha videnia	Časté
Odlúpenie sietnice	
Zákaly v sklovci	
Bolesť oka	
Konjunktivitída	
Edém makuly	
Poruchy ucha a labyrintu:	
Bolesť ucha	Časté
Hluchota	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti:	
Arytmia	Menej časté
Poruchy ciev:	
Hypotenzia	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:	
Kašeľ	Veľmi časté
Dyspnoe	

Nežiaduce reakcie na liek (adverse drug reactions, ADR) (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Kategória frekvencie
Poruchy gastrointestinálneho traktu:	
Hnačka	Veľmi časté
Nauzea	
Vracanie	
Bolesť brucha	
Dyspepsia	Časté
Plynatosť	
Bolesť v hornej časti brucha	
Zápcha	
Tvorenie vriedkov v ústnej dutine	
Dysfágia	
Abdominálna distenzia	
Pankreatitída	
Poruchy pečene a žľových ciest:	
Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi	Časté
Porucha funkcie pečene	
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	
Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	
Poruchy kože a podkožného tkaniva:	
Dermatitída	Veľmi časté
Nočné potenie	Časté
Pruritus	
Vyrážka	
Alopécia	
Suchosť kože	Menej časté
Urtikária	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:	
Bolesť chrbta	Časté
Myalgia	
Artralgia	
Svalové kŕče	
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

Nežiaduce reakcie na liek (adverse drug reactions, ADR) (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Katégoria frekvencie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:	
Pyrexia	Veľmi časté
Únava	
Reakcia v mieste podania injekcie	Časté
Bolesť	
Zimnica	
Celková malátnosť	
Asténia	
Bolesť na hrudníku	Menej časté

* Frekvencie výskytu týchto nežiaducich účinkov sú stanovené na základe skúseností z obdobia po uvedení lieku na trh, všetky ostatné frekvencie výskytu vychádzajú z frekvencie hlásenej v klinických skúšaniach.

Popis 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 do 2 až 5 dní po ukončení liečby, alebo po znížení dávky (pozri časť 4.4).

Závažná neutropénia

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

Trombocytopénia

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

Záchvaty

U pacientov dostávajúcich imipenem-cilastatin a ganciklovir bol hlásený výskyt záchvatov (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 užívajúcich 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 a menej neboli vykonané formálne klinické štúdie s ganciklovirom zamerané na bezpečnosť, ale zo skúseností s valganciklovirom, ako prekursorom gancikloviru, je celkový bezpečnostný profil liečiva podobný u pacientov v pediatrickej a dospeljej populácii. Neutropénia sa vyskytuje častejšie u pediatrických pacientov, avšak medzi neutropéniou a infekciami, ako nežiaducimi reakciami u pediatrickej populácie, nie je žiaden súvis. Vyššie riziko cytopénií u novorodencov a dojčiat si vyžaduje pozorné monitorovanie počtu krviniek v týchto vekových skupinách pacientov (pozri časť 4.4).

U novorodencov a dojčiat s HIV/AIDS alebo symptomatickými vrodenými CMV infekciami 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

Správy o predávkovaní intravenózne podaným ganciklovirom, niektoré s fatálnym koncom, sa získali z klinických skúšaní a z postmarketingových skúseností. Väčšina prípadov buď nemala súvis so žiadnou inou nežiaducou reakciou, alebo sa vyskytla s jednou alebo viacerými nežiaducimi reakciami uvedenými nižšie:

- Hematologická toxicita: myelosupresia vrátane pancytopenie, zlyhanie kostnej drene, leukopénia, neutropénia, granulocytopenia
- Hepatotoxicitá: 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 odbúrava 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 populácie pacientov

Porucha funkcie obličiek: predpokladá sa, že predávkovanie ganciklovirom môže u pacientov s poruchou funkcie obličiek spôsobiť zvýšenú renálnu toxicitu (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 guanínu, ktorý inhibuje replikáciu herpetických vírusov *in vitro* aj *in vivo*. Z humánnych vírusov sú na ganciklovir citlivé ľudský cytomegalovírus (HCMV), vírus herpes simplex typu 1 a 2 (HSV1 a HSV2), ľudský vírus herpes simplex typu 6, 7 a 8 (HHV6, HHV7, HHV8), Epsteinov-Barrovej vírus (EBV), vírus varicella-zoster (VZV) a vírus hepatitídy B. Klinické štúdie vyhodnotili účinnosť lieku len proti CMV infekciám.

V CMV infikovaných bunkách sa ganciklovir najskôr fosforyluje vírusovou proteínkinázou pUL 97 na ganciklovir monofosfát. Účinkom niekoľkých bunkových kináz dochádza k ďalšej fosforylácii, čo vedie ku vzniku ganciklovir trifosfátu, ktorý sa následne pomaly intracelulárne metabolizuje. Preukázalo sa to v bunkách infikovaných vírusmi HSV s biologickým polčasom 18 hodín a vírusmi CMV s biologickým polčasom 6 - 24 hodín, po odstránení extracelulárneho gancikloviru. Keďže fosforylácia je vo veľkej miere závislá od vírusovej kinázy, fosforylácia gancikloviru prebieha väčšinou v bunkách infikovaných vírusom.

Virostatická aktivita gancikloviru spočíva v inhibícii syntézy vírusovej DNA a to: (1) kompetitívnou inhibíciou včlenenia deoxyguanozín trifosfátu do DNA, DNA polymerázou a (2) včlenením ganciklovir trifosfátu do vírusovej DNA, čím sa spôsobí prerušenie alebo sa veľmi obmedzí predĺženie vírusovej DNA.

Antivírusová aktivita

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Vírusová rezistencia

Pravdepodobnosť vírusovej rezistencie sa má zväžiť u pacientov, ktorí opakovane dosiahli slabú klinickú odpoveď na liečbu, alebo u nich počas liečby pretrvávala kontinuálna vírusová exkrécia.

Vírusová rezistencia na ganciklovir môže vzniknúť selekciou mutácií v géne vírusovej kinázy (UL 97) zodpovednej za monofosforyláciu gancikloviru a/alebo géne vírusovej polymerázy (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, avšak môžu preukázať skríženú rezistenciu aj na iné antivirotiká, ktorých miestom účinku je tiež vírusová polymeráza.

Pediatrická populácia

V prospektívnej štúdií, 36 závažne imunokompromitovaných pediatrických pacientov (vo veku 6 mesiacov až 16 rokov) s infekciou HIV a CMV dostávalo intravenózne podaný ganciklovir v dávke 5 mg/kg denne počas 2 dní a následne perorálne podávaný ganciklovir v priemere počas 32 týždňov. Ganciklovir bol účinný s profilom toxicity podobným ako u dospelých. Ganciklovir sa spájal s poklesom detekcie CMV kultiváciou alebo pri použití polymerázovej reťazovej reakcie. Neutropénia

bola jediná závažná nežiaduca reakcia pozorovaná v priebehu štúdie a napriek tomu, že u žiadneho dieťaťa nebolo nutné ukončiť liečbu, v 4 prípadoch bola nasadená liečba rastovým faktorom stimulujúcim kolónie granulocytov (G-CSF), aby sa udržal absolútny počet neutrofilov väčší ako 400 buniek/mm³.

V retrospektívnej štúdii dostávalo 122 pediatrických príjemcov transplantovanej pečene (vo veku 16 dní - 18 rokov, priemerný vek 2,5 roka) minimálne počas 14 dní intravenózne podaný ganciklovir 5 mg/kg dvakrát denne s následným preemptívnym PCR CMV monitoringom. 43 pacientov bolo považovaných za vysokorizikových z hľadiska rizika vzniku CMV infekcie a u 79 sa považovalo riziko za bežné. Asymptomatická CMV infekcia bola detegovaná pomocou PCR u 34,4 % pacientov a jej výskyt bol pravdepodobnejší u vysokorizikových príjemcov, ako u príjemcov s bežným rizikom (58,1 % voči 21,8 %, $p = 0,0001$). U dvanástich pacientov (9,8 %) sa vyvinulo ochorenie CMV (u 8 vysokorizikových voči 4 s bežným rizikom, $p = 0,03$). U troch pacientov sa vyvinula akútna rejeckia do 6 mesiacov od detekcie CMV, ale rejeckia predchádzala CMV infekciu u 13 pacientov. Smrť ako sekundárny následok CMV sa nevyskytla. Celkovo 38,5 % pacientov nedostalo antivírusovú medikáciu po ich iniciálnej pooperačnej profylaxii.

V retrospektívnej analýze sa porovnávala bezpečnosť a účinnosť gancikloviru v porovnaní s valganciklovírom u 92 pediatrických pacientov s transplantáciou obličky a/alebo pečene (vo veku 7 mesiacov - 18 rokov, medián veku 9 rokov). Všetky deti dostávali intravenózne podaný ganciklovir v dávke 5 mg/kg dvakrát denne počas dvoch týždňov po transplantácii. Deti liečené pred rokom 2004 dostali následne perorálne podaný ganciklovir trikrát denne v dávke 30 mg/kg až do 1 g/dávku ($n = 41$), kým deti liečené po roku 2004 dostávali valganciklovir raz denne v dávke až do 900 mg ($n = 51$). Celková incidencia CMV bola 16 % (15/92 pacientov). Čas do prepuknutia CMV infekcie bol porovnateľný v oboch skupinách.

V randomizovanej, kontrolovanej štúdii dostávalo 100 novorodencov (vek menej ako 1 mesiac) so symptomatickým vrodeným CMV ochorením s komplikáciami v CNS počas 6 týždňov intravenózne podaný ganciklovir v dávke 6 mg/kg každých 12 hodín alebo žiadnu liečbu. Zo 100 zaradených pacientov splnilo kritériá štúdie 42 pacientov a na začiatku štúdie a po 6 mesiacoch sa vykonalo u nich audiometrické hodnotenie. 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 dostali 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, ktorým bol podaný ganciklovir sa neobjavilo zhoršenie sluchu od začiatku štúdie do 6 mesiacov, v porovnaní so 7 pacientmi v kontrolnej skupine ($p < 0,01$). Do jedného roka od začiatku štúdie sa objavilo u 5/24 pacientov dostávajúcich ganciklovir a u 13/19 pacientov v kontrolnej skupine zhoršenie sluchu ($p < 0,01$). V priebehu štúdie sa u 29/46 pacientov dostávajúcich ganciklovir vyskytla neutropénia, v porovnaní s 9/43 pacientov v kontrolnej skupine ($p < 0,1$). V priebehu štúdie nastala smrť 9x, z toho 3x v skupine s ganciklovírom a 6x v kontrolnej skupine. Žiadna smrť nesúvisela so študijnou liečbou.

V randomizovanej, kontrolovanej štúdii III. fázy dostávalo 100 novorodencov (vo veku 3 - 33 dní, medián veku 12 dní) so závažným symptomatickým vrodeným CMV ochorením s komplikáciami v CNS buď ganciklovir intravenózne v dávke 6 mg/kg dvakrát denne počas 6 týždňov ($n = 48$) alebo žiadnu antivírusovú liečbu ($n = 52$). Dojčatá, ktoré dostávali ganciklovir, mali zlepšené výsledky z hľadiska neurologického vývinu v 6 a 12 mesiacoch, v porovnaní s tými, ktoré nedostávali antivírusovú liečbu. Hoci pacienti, ktorí dostávali ganciklovir, mali menšie oneskorenie a neurologické výsledky bližšie k normálnym hodnotám, väčšina z nich bola stále pod hodnotami, ktoré zodpovedajú normálnemu vývoju v 6 týždňoch, 6 mesiacoch alebo 12 mesiacoch veku. Bezpečnosť v štúdii nebola hodnotená.

V retrospektívnej štúdii sa skúmal účinok antivírusovej liečby na neskorý nástup zhoršenia sluchu u dojčiat s vrodenou CMV infekciou (vo veku 4 - 34 mesiacov, priemerný vek $10,3 \pm 7,8$ mesiaca, medián veku 8 mesiacov). V štúdii bolo zaradených 21 dojčiat s normálnym sluchom pri narodení, u ktorých sa vyvinul oneskorený nástup zhoršenia sluchu. Antivírusová liečba pozostávala buď z:

- intravenózne podaného gancikloviru 5 mg/kg jedenkrát denne počas 6 týždňov nasledovaná perorálnym valganciklovírom 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 nikoho z detí nebol nutný kochleárny implantát, zhoršenie sluchu sa zlepšilo u 83 % detí postihnutých zhoršením sluchu pri zaradení do štúdie. Neutropénia bola jediný hlásený vedľajší účinok, u žiadneho pacienta nebolo nutné prerušiť liečbu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Systémová expozícia ($AUC_{0-\infty}$) hlásená po jednorazovom podaní i.v. infúzie trvajúcej hodinu, v dávke 5mg/kg gancikloviru u dospelých pacientov s transplantovanou pečeňou bola v priemere 50,6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (CV% 40). V tejto populácii pacientov bola maximálna priemerná 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 je 1 % - 2 % pri koncentrácii gancikloviru 0,5 a 51 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Ganciklovir prechádza do mozgo-miešneho moku, kde boli pozorované koncentrácie dosahujúce 24 % - 67 % plazmatickej koncentrácie.

Biotransformácia

Ganciklovir sa vo významnejšej miere nemetabolizuje.

Eliminácia

Ganciklovir sa eliminuje prevažne renálnou exkréciou pomocou glomerulárnej filtrácie a aktívnej tubulárnej sekrécie 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 po podaní gancikloviru sa pohybuje v rozmedzí $2,64 \pm 0,38$ ml/min/kg ($n = 15$) až $4,52 \pm 2,79$ ml/min/kg ($N = 6$), 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 % - 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 preukazuje lineárnu farmakokinetiku v rozmedzí 1,6 - 5,0 mg/kg.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Celkový telový klírens gancikloviru koreluje lineárne s klírensom kreatinínu. U pacientov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou 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 s ťažkou 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 redukuje plazmatickú koncentráciu gancikloviru približne o 50 % po jeho intravenóznom podaní počas 4-hodinovej hemodialýzy.

Počas intermitentnej hemodialýzy sa odhaduje klírens gancikloviru v rozmedzí od 42 - 92 ml/min, s dialyzačným polčasom 3,3 - 4,5 hodiny. Frakcia odobratého gancikloviru počas jednej dialýzy sa pohybovala medzi 50 % až 63 %. Odhady klírensu gancikloviru pri kontinuálnej dialýze boli nižšie (4,0 - 29,6 ml/min), avšak vyústili do väčšej eliminácie gancikloviru počas intervalu dávky.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

Farmakokinetika intravenózne podávaného gancikloviru (v dávke 200 mg/m²) bola skúmaná v dvoch štúdiách u pediatrických pacientov s transplantáciou pečene (n=18) a obličiek (n=25) vo veku 3 mesiace až 16 rokov a hodnotená pomocou populačných farmakokinetických modelov.

Klírens kreatinínu (CrCL) bol stanovený za štatisticky významnú premennú klírensu gancikloviru a výška pacienta bola stanovená za štatisticky významnú premennú klírensu gancikloviru, distribučného objemu v rovnovážnom stave a objemu periférnej distribúcie. Keď boli CrCL a výška súčasťou modelu, boli im pripisované zjavné rozdiely vo farmakokinetike gancikloviru v rôznych vekových skupinách, a ani vek, pohlavie, ani typ transplantovaného orgánu neboli významnou premennou v týchto populáciách pacientov. Tabuľka 1 uvádza odhadované farmakokinetické parametre podľa vekových skupín pacientov.

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

	< 6 rokov	6 až menej ako 12 rokov	12 rokov až menej ako 16 rokov
	n=17	n=9	n=17
CL(l/h)	4,23 (2,11-7,92)	4,03 (1,88-7,8)	7,53 (2,89-16,8)
V _{cent} (l)	1,83 (0,45-5,05)	6,48 (3,34-9,95)	12,1 (3,6-18,4)
V _{periph} (l)	5,81 (2,9-11,5)	16,4 (11,3-20,1)	27 (10,6-39,3)
V _{ss} (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 farmakokinetika intravenózne podaného gancikloviru, podľa dávkovacieho režimu schváleného pre dospelých pacientov (5mg/kg i.v. infúzia podaná v trvaní viac ako 1 hodinu) sa skúmala v malých skupinách dojčiat a detí s normálnou funkciou obličiek vo veku od 9 mesiacov do 12 rokov (n= 10; priemerný vek 3,1 roka). Expozícia meraná priemerným AUC_{0-∞} bola v 1. deň (n=10) 19,4 ± 7,1 a AUC₀₋₁₂ v 14. deň (n=7) 24,1 ± 14,6 µg.h/ml, hodnoty zodpovedajúceho C_{max} boli 7,59 ± 3,21 µg/ml (1. deň) a 8,31 ± 4,9 µg/ml (14. deň). V tejto štúdii bola pri dávkovaní odvodenom od telesnej hmotnosti pozorovaná tendencia poklesu smerom k nižším expozíciám v mladšej

pediatrickej populácii. U pediatrických pacientov vo veku do 5 rokov bola priemerná hodnota $AUC_{0-\infty}$ v 1. deň (n=7) $17,7 \pm 5,5$ a AUC_{0-12h} v 14. deň (n=4) $17,1 \pm 7,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

Ganciklovir, ktorý bol podávaný intravenózne, s dávkovacím režimom vypočítaným z BSA a podľa funkcie obličiek (3x BSA x CrCLS) a 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 Simulácia* AUC_{0-24h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$) gancikloviru u pediatrických pacientov liečených dávkou gancikloviru (mg) 3x BSA x CrCLS podávanou formou 1 hodinovej infúzie.

	< 4 mesiace	≥ 4 mesiace až ≤ 2 roky	> 2 až < 6 roky	≥ 6 až < 12 rokov	≥ 12 až ≤ 16 rokov	všetci pacienti
počet pacientov v simulácii	781	384	86	96	126	1473
medián	55,6	56,9	54,4	51,3	51,4	55,4
priemer	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 s $AUC < 40 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$	89 (11%)	38 (10%)	13 (15%)	23 (24%)	28 (22%)	191 (13%)
pacienti s AUC $40-60 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$	398 (51%)	195 (51%)	44 (51%)	41 (43%)	63 (50%)	741 (50%)
pacienti s $AUC > 60 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$	294 (38%)	151 (39%)	29 (34%)	32 (33%)	35 (28%)	541 (37%)

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

* Simulácie sa vykonali použitím validovaných populačných pediatrických PK modelov a demografických údajov od pediatrických pacientov, ktorí dostávali liečbu valganciklovirom alebo ganciklovirom v klinických štúdiách (n=1473 záznamov údajov)

Staršie osoby

Neboli vykonané žiadne štúdie s dospelými staršími ako 65 rokov (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Ganciklovir bol mutagénny v myšiacich lymfómových bunkách a klastogénny v cicavčích bunkách. Tieto výsledky zodpovedajú pozitívnej karcinogenite v štúdií s ganciklovirom na myšiach. Ganciklovir je potenciálny karcinogén.

Ganciklovir poškodzuje plodnosť a má teratogénne účinky u zvierat. Na základe štúdií na zvieratách, u ktorých systémovo pôsobiaci ganciklovir indukoval inhibíciu spermatogenézy pri jeho subterapeutických hladinách, sa pokladá za pravdepodobné, že ganciklovir by mohol zapríčiniť inhibíciu spermatogenézy u mužov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Hydroxid sodný (na úpravu pH)

Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6. Nepoužívať bakteriostatickú vodu na injekciu s prísadou parabénov (parahydroxybenzoáty), pretože sú s Cymevene inkompatibilné a môžu spôsobovať precipitáciu.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

Po rekonštitúcii:

Chemická a fyzikálna stabilita pre použitie bola u rekonštituovaného lieku (po jeho rozpustení vo vode na injekciu) preukázaná počas 12 hodín pri teplote 25 °C. Neuchovávajú v chladničke alebo mrazničke.

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

Po rozriedení:

Chemická a fyzikálna stabilita pre použitie sa preukázala počas 24 hodín pri teplote 2 - 8 °C (nezmrazujte).

Z mikrobiologického hľadiska sa má infúzny roztok Cymevene použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za dobu uchovávania a za podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ, doba nesmie prekročiť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ rozpustenie vo vode na injekciu (rekonštitúcia) a riedenie neprebehlo 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

Balenie na jedno použitie obsahuje jednu 10 ml sklenenú injekčnú liekovku s fluoro-živícovou zalaminovanou/silikonizovanou kaučukovou zátkou a hliníkovým uzáverom s odtrhávacím 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 na zaobchádzanie s liekom

Pri zaobchádzaní s Cymevene je potrebná opatrnosť.

Keďže Cymevene sa pokladá u ľudí za potenciálne teratogénne a karcinogénne, pri zaobchádzaní s ním je potrebná opatrnosť. Je nutné zabrániť inhalácii prášku alebo priamemu kontaktu prášku v liekovkách, alebo pripraveného roztoku s kožou alebo sliznicami. Roztok Cymevene je alkalický (pH je približne 11). Pri náhodnom kontakte je potrebné zasiahnutú časť dôkladne umyť mydlom a vodou, zasiahnuté oči dôkladne vypláchnuť čistou vodou.

Príprava rekonštituovaného koncentrátu

Rekonštitúcia lyofilizátu Cymevene má prebiehať za aseptických podmienok.

1. Odtrhávacie viečko sa má odstrániť, aby sa sprístupnila stredná časť kaučukovej zátky. Natiahnite 10 ml vody na injekciu do striekačky a potom pomaly vstrieknite stredom kaučukovej zátky do injekčnej liekovky, ihlu striekačky nasmerujte k stene liekovky. **Nepoužívať bakteriostatickú vodu na injekciu s prísadou parabénov (parahydroxybenzoáty), pretože nie je s Cymevene kompatibilná.**

2. Injekčnou liekovkou sa má jemne zakrúžiť, aby sa zaistilo, že sa látka rozpustí.

3. Injekčnou liekovkou sa má niekoľko minút jemne krúžiť/triasť, aby sa dosiahol čistý, rekonštituovaný roztok.

4. Rekonštituovaný roztok sa má starostlivo skontrolovať, aby sa zaistilo, že liek je rozpustený a prakticky bez viditeľných častíc ešte pred rozriedením kompatibilným rozpúšťadlom. Farba rekonštituovaného roztoku Cymevene môže byť bezfarebná až svetložltá.

Podmienky na uchovávanie rekonštituovaného koncentrátu, pozri časť 6.3.

Príprava konečného riedeného roztoku na infúziu

Na základe telesnej hmotnosti pacienta sa ihlou z injekčnej liekovky odoberie adekvátny objem a následne sa nariedi do príslušného roztoku na infúziu. Do rekonštituovaného roztoku sa pridá 100 ml riediaceho roztoku. Infúzne koncentrácie väčšie než 10 mg/ml sa neodporúčajú.

Chlorid sodný, 5 % dextróza, Ringerov roztok alebo Ringerov roztok s mliečnanom sodným sú určené ako chemicky alebo fyzikálne kompatibilné s Cymevene.

Cymevene sa nemá miešať s inými liekmi podávanými intravenózne.

Zriedený roztok sa má následne podať intravenóznou infúziou počas viac ako 1 hodiny, ako je uvedené v časti 4.2. Nepodávajúte intramuskulárnou alebo subkutánnou injekciou, pretože to môže vyvolať závažné podráždenie tkaniva z dôvodu vysokého pH (približne 11) roztoku gancikloviru.

Podmienky na uchovávanie nariadeného 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-C/S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. marca 1991

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. apríla 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke <http://www.sukl.sk>