

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cymevene 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje ganciclovirum 500 mg (jako ganciclovirum natrium).

Po rekonstituci v 10 ml vody na injekci obsahuje 1 ml roztoku ganciclovirum 50 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: jedna injekční lahvička obsahuje přibližně 43 mg (2 mekv) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).

Popis přípravku: bílý nebo téměř bílý koláč.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Cymevene je indikován u dospělých a dospívajících ve věku ≥ 12 let:

- k léčbě cytomegalovirové infekce (CMV) u imunodeficientních pacientů
- k prevenci CMV infekce v režimu preemptivní terapie u pacientů s lékovou imunosupresí (např. po transplantaci orgánu nebo chemoterapii nádorového onemocnění).

Přípravek Cymevene je dále indikován od narození:

- k prevenci CMV infekce v režimu univerzální profylaxe u pacientů s lékovou imunosupresí (např. po transplantaci orgánu nebo chemoterapii nádorového onemocnění).

Je třeba zvážit oficiální doporučení týkající se správného používání antivirotik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba CMV infekce

Dospělí a pediatrická populace ve věku ≥ 12 let s normální funkcí ledvin:

- Indukční léčba: 5 mg/kg podaných každých 12 hodin v intravenózní jednorázové infuzi, po dobu 14 až 21 dnů.
- Udržovací léčba: U imunokompromitovaných pacientů s rizikem relapsu CMV infekce, lze použít v rámci udržovací léčby následující dávkování: 5 mg/kg v jednorázové intravenózní infuzi jednou

denně 7 dní v týdnu nebo 6 mg/kg jednou denně, 5 dní v týdnu. Délku udržovací léčby je nutno stanovit individuálně s ohledem na místní doporučení pro léčbu.

- Léčba progresse onemocnění: U jakéhokoliv pacienta s progresí CMV infekce během udržovací léčby nebo po vysazení léčby ganciklovirem lze použít přeléčení v režimu indukční terapie.

Pediatrická populace od narození do věku < 12 let:

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Prevence CMV infekce v režimu preemptivní terapie

Dospělí a pediatrická populace ve věku ≥ 12 let s normální funkcí ledvin:

Indukční terapie: 5 mg/kg podaných každých 12 hodin v intravenózní jednohodinové infuzi, po dobu 7 až 14 dnů.

Udržovací terapie: 5 mg/kg v jednohodinové intravenózní infuzi jednou denně, 7 dní v týdnu nebo 6 mg/kg jednou denně, 5 dní v týdnu. Délku udržovací léčby je nutno stanovit zvlášť pro jednotlivé pacienty s ohledem na místní doporučení pro léčbu.

Pediatrická populace od narození do věku < 12 let:

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Prevence CMV infekce v režimu univerzální profylaxe

Dospělí a pediatrická populace ve věku > 16 let:

5 mg/kg v jednohodinové intravenózní infuzi jednou denně, 7 dní v týdnu nebo 6 mg/kg jednou denně, 5 dní v týdnu. Délka léčby záleží na riziku CMV infekce s ohledem na místní doporučení pro léčbu.

Pediatrická populace od narození do věku ≤ 16 let:

Doporučená dávka gancikloviru v jednohodinové intravenózní infuzi jednou denně se stanoví na základě velikosti povrchu těla (BSA) podle Mostellera a clearance kreatininu podle Schwartze (CrCLs) pomocí následujících vzorců. Délku univerzální profylaxe je nutno stanovit s ohledem na riziko CMV infekce zvlášť pro jednotlivé pacienty.

Pediatrická dávka (mg) = 3 x BSA x CrCLs (viz následující vzorce podle Mostellera pro BSA a podle Schwartze pro clearance kreatininu).

V případě hodnoty clearance kreatininu dle Schwartze vyšší než 150 ml/min/1,73 m² se v rovnici použije maximální hodnota 150 ml/min/1,73 m²:

$$BSA \text{ dle Mostellera (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{výška (cm)} \times \text{hmotnost (kg)}}{3600}}$$

$$\text{clearance kreatininu dle Schwartze (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{výška (cm)}}{\text{kreatinin v séru (mg/dl)}}$$

kde k = 0,33 pro pacienty ve věku < 1 rok s nízkou porodní hmotností; 0,45 pro pacienty ve věku < 2 roky; 0,55 pro chlapce ve věku od 2 do < 13 let a dívky ve věku od 2 do 16 let; a 0,7 pro chlapce ve věku od 13 do 16 let. U pacientů starších 16 let se použije dávkování pro dospělé.

Hodnota k pro kreatinin v séru se stanoví Jaffého metodou; při použití enzymatických metod může být zapotřebí korekce.

Doporučuje se pravidelně kontrolovat kreatinin v séru, výšku a hmotnost s patřičnými úpravami dávky.

Zvláštní pokyny pro dávkování

Porucha funkce ledvin

Pediatrickí pacienti (ve věku do ≤ 16 let) s poruchou funkce ledvin užívající profylaktickou dávku gancikloviru stanovenou pomocí dávkovacího algoritmu $3 \times \text{BSA} \times \text{CrCLS}$ nevyžadují další úpravu dávky, protože již mají dávku upravenou na základě clearance kreatininu.

U pacientů ve věku ≥ 12 let s poruchou funkce ledvin, léčených na základě mg/kg tělesné hmotnosti v režimu preemptivní terapie a léčby CMV infekce, je třeba dávku gancikloviru na základě mg/kg upravit na základě clearance kreatininu dle následující tabulky (viz body 4.4 a 5.2).

Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin léčených na základě mg/kg:

CrCl	Počáteční dávka	Udržovací dávka
≥ 70 ml/min	5,0 mg/kg po 12 h	5 mg/kg/den
50-69 ml/min	2,5 mg/kg po 12 h	2,5 mg/kg/den
25-49 ml/min	2,5 mg/kg/den	1,25 mg/kg/den
10-24 ml/min	1,25 mg/kg/den	0,625 mg/kg/den
<10 ml/min	1,25 mg/kg 3 x týdně po hemodialýze	0,625 mg/kg 3 x týdně po hemodialýze

Odhadovanou hodnotu clearance kreatininu lze vypočítat z hodnot sérového kreatininu podle následujícího vzorce:

$$U \text{ mužů} = \frac{(140 - \text{věk [roky]}) \times (\text{tělesná hmotnost [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{kreatinin v séru } [\mu\text{mol/l}])}$$

$$U \text{ žen} = 0,85 \times \text{hodnota pro muže}$$

Protože u pacientů s poruchou funkce ledvin je doporučeno modifikovat dávkování, je nutno pečlivě sledovat hodnoty kreatininu v séru a clearance kreatininu.

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Cymevene nebyla u pacientů s poruchou funkce jater zkoumána (viz bod 5.2).

Závažná leukopenie, neutropenie, anémie, trombocytopenie a pancytopenie

Před zahájením léčby si přečtěte bod 4.4.

V případě významného snížení krevního obrazu během léčby ganciklovirem je třeba zvážit léčbu hematopoetickými růstovými faktory a/nebo vysazení léčby (viz body 4.4 a 4.8).

Starší pacienti

Nebyly provedeny žádné studie účinnosti nebo bezpečnosti gancikloviru u starších lidí. Protože starší pacienti mají často sníženou funkci ledvin, ganciklovir má být podáván starším pacientům se zvláštním ohledem na aktuální stav funkce ledvin (viz bod 5.2).

Způsob podání

Upozornění:

Ganciklovir musí být podáván jednodílnou intravenózní infuzí v koncentraci nepřesahující 10 mg/ml. Nepodávejte v rychlé nebo bolusové intravenózní injekci, protože toxicita gancikloviru se může zvýšit jako následek nadměrných plazmatických hladin.

Nepodávejte v intramuskulární nebo subkutánní injekci, které mohou vést k těžké iritaci tkání v důsledku vysokého pH (~ 11) roztoku gancikloviru (viz bod 4.8).

Nepřekračujte doporučené dávkování, frekvenci a rychlost infuze.

Přípravek Cymevene je prášek pro infuzní roztok. Po rekonstituci je přípravek Cymevene bezbarvý až slabě nažloutlý roztok prakticky bez viditelných částic.

Infuzi je třeba podávat do žíly s odpovídajícím krevním průsvitem, nejlépe plastovou kanylou.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním:

Ganciklovir je považován za potenciální teratogen a karcinogen pro člověka, a proto je s ním nutno zacházet opatrně (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo valganciklovir nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zkřížená hypersenzitivita

Vzhledem k podobné chemické struktuře gancikloviru a acikloviru a pencikloviru může docházet ke zkřížené hypersenzitivní reakci mezi těmito léky. Při předepisování přípravku Cymevene pacientům se známou hypersenzitivitou na aciklovir nebo penciklovir (nebo na jejich proléčiva valaciclovir, resp. famciclovir) je proto nutná opatrnost.

Mutagenita, teratogenita, karcinogenita, fertilita a antikoncepce

Před zahájením léčby ganciklovirem je třeba informovat pacienty o potenciálním riziku pro plod. Ve studiích gancikloviru na zvířatech byla prokázána mutagenita, teratogenita a karcinogenita a zhoršená fertilita. Údaje získané z klinických a preklinických studií naznačují, že ganciklovir pravděpodobně vyvolává přechodné nebo trvalé blokování spermatogeneze (viz body 4.6, 4.8 a 5.3).

Ganciklovir je proto třeba považovat za potenciální teratogen a karcinogen pro člověka s potenciálem vyvolat vrozené vady a maligní nádorová onemocnění. Ženy ve fertilním věku proto musí být vyzvány k používání účinné antikoncepce během léčby a nejméně 30 dnů po léčbě. Muži musí být vyzváni k používání bariérové antikoncepce během léčby a nejméně 90 dnů po léčbě, není-li jisté, že partnerce nehrozí otěhotnění (viz body 4.6, 4.8 a 5.3).

Ganciklovir musí být používán s vysokou opatrností, a to zejména u pediatrické populace, protože má potenciál k dlouhodobé karcinogenitě a reprodukční toxicitě. V každém jednotlivém případě je třeba pečlivě zvážit přínosy léčby, které musí jednoznačně převažovat rizika (viz bod 4.2). Viz doporučení pro léčbu.

Myelosuprese

Přípravek Cymevene je třeba používat opatrně u pacientů s již existující hematologickou cytopenií nebo lékovou hematologickou cytopenií v anamnéze a u pacientů na radioterapii.

U pacientů léčených ganciklovirem byla pozorována závažná leukopenie, neutropenie, anémie, trombocytopenie, pancytopenie a selhání kostní dřeně. Léčba nemá být zahajována, pokud je absolutní počet neutrofilů nižší než 500 neutrofilů/ μ l, nebo pokud je počet trombocytů nižší než 25 000 trombocytů/ μ l nebo pokud hladina hemoglobinu klesne pod 8 g/dl (viz body 4.2 a 4.8).

Během léčby se doporučuje sledovat úplný krevní obraz včetně počtu trombocytů. U pacientů s poruchou funkce ledvin a u novorozenců a kojenců (viz bod 4.8) se doporučují častější hematologická vyšetření. Během prvních 14 dnů podávání se doporučuje provádět vyšetření počtu leukocytů (nejlépe jako diferenciální krevní obraz) každý druhý den; u pacientů s nízkým výchozím počtem neutrofilů (< 1 000 neutrofilů/ μ l), u pacientů, u kterých došlo ke vzniku leukopenie během předchozí léčby jinými myelotoxickými látkami, a u pacientů s poruchou funkce ledvin se má vyšetření provádět každý den.

U pacientů se závažnou leukopenií, neutropenií, anémií a/nebo trombocytopenií se doporučuje zvážit léčbu hematopoetickými růstovými faktory a/nebo přerušeni léčby ganciklovirem (viz body 4.2 a 4.8).

Porucha funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin mají zvýšené riziko toxicity (zejména hematologické toxicity). Vyžaduje se snížení dávek (viz body 4.2 a 5.2).

Používání s jinými léky

U pacientů dostávajících imipenem/cilastatin a ganciklovir byly hlášeny záchvaty. Ganciklovir nemá být používán souběžně s imipenem/cilastatinem, jestliže potenciální přínosy nepřevýší potenciální rizika (viz bod 4.5).

U pacientů léčených ganciklovirem a didanosinem, léky se známým myelosupresivním účinkem nebo účinkem na funkci ledvin, je třeba pečlivě sledovat známky zvýšené toxicity (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 43 mg sodíku v 500 mg lahvičce, což odpovídá 2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Probenecid

Probenecid podávaný s perorálně podaným ganciklovirem vedl ke statistickému snížení renální clearance gancikloviru a vedl ke klinicky významně zvýšené expozici. Tento účinek je předpokládán i při souběžném podání intravenózně podaného gancikloviru a probenecidu. Proto je nutné u pacientů používajících probenecid a přípravek Cymevene pečlivě monitorovat toxické účinky gancikloviru.

Didanosin

Byly zjištěny konzistentně zvýšené plasmatické koncentrace didanosinu při podání s ganciklovirem. Při intravenózních dávkách 5 a 10 mg/kg/den bylo zjištěno zvýšení AUC didanosinu v rozmezí od 38 do 67 %. Nebyl zjištěn žádný klinicky významný účinek na koncentrace gancikloviru. U pacientů je třeba pečlivě sledovat toxické účinky didanosidu (viz bod 4.4).

Ostatní antiretrovirové léky

Izoenzymy cytochromu P450 nehrají žádnou úlohu ve farmakokinetice gancikloviru. Následkem toho se neočekávají žádné farmakokinetické interakce s inhibitory proteázy a inhibitory nenukleosidové reverzní transkriptázy.

Farmakodynamické interakce

Imipenem/cilastatin

U pacientů dostávajících souběžně imipenem/cilastatin a ganciklovir byly hlášeny epileptické záchvaty. Tyto léky nemají být užívány souběžně, jestliže potenciální přínosy nepřevýší potenciální rizika (viz bod 4.4).

Zidovudin

Zidovudin i ganciklovir mohou způsobovat neutropenii a anémii. Při současném podávání těchto léčivých přípravků mohou nastat farmakodynamické interakce. Někteří pacienti nemusejí snášet souběžnou léčbu v plné dávce (viz bod 4.4).

Ostatní potenciální lékové interakce

Při souběžném podání gancikloviru s jinými léčivými přípravky, které mají myelosupresivní účinek nebo jsou spojeny s poruchou funkce ledvin, může dojít ke zvýšení toxicity. Mezi tyto léčivé přípravky patří přípravky proti infekci (jako je dapson, pentamidin, flucytosin, amfotericin B, trimethoprim/sulfamethoxazol), imunosupresivní léčivé přípravky (např. cyklosporin, tacrolimus, mofetil-mykofenolát), protinádorové léčivé přípravky (např. vinkristin, vinblastin, doxorubicin a hydroxyurea) a nukleosidová (včetně zidovudinu, stavudinu a didanosinu) a nukleotidová analoga (včetně tenofoviru, adenoviru). O souběžném užívání těchto léků s ganciklovirem lze proto uvažovat pouze tehdy, jestliže potenciální přínosy převáží potenciální rizika (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Studie interakcí byly dosud provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Údaje z méně rozsáhlé klinické studie s pacienty po transplantaci ledvin s profylaktickou léčbou onemocnění CMV přípravkem Valcyte až po dobu 200 dní prokázaly vliv valgancikloviru/gancikloviru na spermatogenezi se sníženou hustotou a pohyblivostí spermií naměřenou po dokončení léčby. Tento účinek je nejspíš reverzibilní a průměrná hustota a pohyblivost spermií se navrací k hodnotám srovnatelným s kontrolními pacienty přibližně 6 měsíců po ukončení léčby přípravkem Valcyte.

Studie na zvířatech prokázaly poruchu fertility u myších samečů a samic a prokázaly, že v dávkách považovaných za klinicky relevantní ganciklovir inhibuje spermatogenezi a indukuje atrofii varlat u myší, potkanů a psů.

Na základě údajů z klinických a preklinických studií je pravděpodobné, že ganciklovir může způsobovat dočasnou nebo trvalou inhibici spermatogeneze u člověka (viz body 4.4 a 5.3).

Těhotenství

Bezpečnost gancikloviru pro těhotné ženy nebyla prokázána. Ganciklovir ale bez problému prostupuje placentou u žen. Ve studiích na zvířatech byl ganciklovir spojen s reprodukční toxicitou a

teratogenitou (viz body 4.4 a 5.3). Ganciklovir proto nesmí být podáván těhotným ženám, pokud klinická potřeba léčby pacientky nepřeváží potenciální teratogenní riziko pro plod.

Antikoncepce u mužů a žen

Vzhledem k potenciálu k reprodukční toxicitě a teratogenitě musí být ženy ve fertilním věku vyzvány k používání účinné antikoncepce během léčby a nejméně 30 dnů po léčbě. Muži musí být vyzváni k používání bariérové antikoncepce během léčby a nejméně 90 dnů po léčbě ganciklovirem, není-li jisté, že partnerce nehrozí otěhotnění (viz body 4.4 a 5.3).

Kojení

Není známo, zda je ganciklovir u člověka vylučován do lidského mateřského mléka, ale možnost vylučování gancikloviru do mateřského mléka s možností vyvolání nežádoucích účinků na kojené dítě nelze vyloučit. Údaje u zvířat ukazují, že ganciklovir je vylučován do mléka kojících potkanů. Během léčby ganciklovirem je proto nutné kojení přerušit (viz bod 4.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ganciklovir může mít významný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Valganciklovir je prolečivo gancikloviru a lze očekávat, že nežádoucí účinky související s valganciklovirem mohou nastat i u gancikloviru. Perorální ganciklovir již není dostupný, ale lze očekávat, že nežádoucí účinky, které byly při jeho užívání hlášeny, mohou nastat i u pacientů, kteří dostávají intravenózní ganciklovir. Proto jsou v níže uvedené tabulce nežádoucích účinků zahrnuty nežádoucí účinky hlášené u intravenózního nebo perorálního gancikloviru nebo u valgancikloviru.

K nejzávažnějším a nejčastějším nežádoucím účinkům gancikloviru/valgancikloviru patří hematologické účinky včetně neutropenie, anémie a trombocytopenie (viz bod 4.4.). Ostatní nežádoucí účinky jsou uvedeny v následující tabulce.

Četnosti uvedené v tabulce nežádoucích účinků vycházejí ze souhrnné populace pacientů infikovaných HIV (n=1704), kteří dostávali udržovací léčbu ganciklovirem nebo valganciklovirem. Výjimkou je agranulocytóza, granulocytopenie a anafylaktická reakce, jejichž četnosti vycházejí ze zkušeností po uvedení přípravku na trh. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle systému orgánové klasifikace MedDRA. Kategorie četnosti jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10000$).

Celkový bezpečnostní profil gancikloviru/valgancikloviru je konzistentní v populaci HIV a pacientů s transplantací s výjimkou odchlípení sítnice, které bylo hlášeno pouze u pacientů s HIV s CMV retinitidou. Existují však některé rozdíly v četnosti určitých reakcí. Intravenózní ganciklovir je spojen s nižším rizikem průjmu než perorální valganciklovir. Pyrexie, kandidové infekce, deprese, závažná neutropenie (ANC $< 500/\mu\text{l}$) a kožní reakce jsou častěji hlášeny u pacientů s HIV. Renální a hepatální dysfunkce jsou častěji hlášeny u příjemců orgánových transplantátů.

Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

ADR (MedDRA) Třída orgánových systémů	Kategorie četnosti
Infekce a infestace:	

Kandidové infekce včetně perorální kandidózy.	Velmi časté
Infekce horních cest dýchacích	
Sepse	Časté
Chřipka	
Infekce močových cest	
Celulitida	
Poruchy krve a lymfatického systému:	
Neutropenie	Velmi časté
Anémie	
Trombocytopenie	Časté
Leukopenie	
Pancytopenie	
Selhání kostní dřeně	Méně časté
Aplastická anémie	Vzácné
Agranulocytóza*	
Granulocytopenie*	
Poruchy imunitního systému:	
Hypersenzitivita	Časté
Anafylaktická reakce *	Vzácné
Poruchy metabolismu a výživy:	
Nechutenství	Velmi časté
Pokles tělesné hmotnosti	Časté
Psychiatrické poruchy:	
Deprese	Časté
Stav zmatenosti	
Úzkost	
Agitovanost	Méně časté
Psychotická porucha	
Poruchy myšlení	
Halucinace	
Poruchy nervového systému:	
Bolest hlavy	Velmi časté
Insomnie	Časté
Periferní neuropatie	
Závratě	
Parestezie	
Hypestezie	
Epileptické záchvaty	
Dysgeusie (porucha chuti)	
Tremor	
Poruchy oka:	
Porucha zraku	Časté
Odchlípení sítnice	
Sklivcové zákalky	
Bolest oka	
Konjunktivitida	
Makulární edém	
Poruchy ucha a labyrintu:	

Bolest ucha	Časté
Hluchota	Méně časté
<i>Srdeční poruchy:</i>	
Arytmie	Méně časté
<i>Cévní poruchy:</i>	
Hypotenze	Časté
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>	
Kašel	Velmi časté
Dyspnoe	
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	
Průjem	Velmi časté
Nausea	
Zvracení	
Bolest břicha	
Dyspepsie	Časté
Nadýmání	
Bolest v nadbřišku	
Zácpa	
Ulcerace ústní sliznice	
Dysfagie	
Abdominální distenze	
Pankreatitida	
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	
Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi	Časté
Abnormální jaterní funkce	
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	
Zvýšená hladina alaninaminotransferázy	
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</i>	
Dermatitida	Velmi časté
Noční pocení	Časté
Pruritus	
Vyrážka	
Alopecie	
Suchá kůže	Méně časté
Kopřivka	
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	
Bolest zad	Časté
Myalgie	
Artralgie	
Svalové křeče	
<i>Poruchy ledvin a močových cest:</i>	
Porucha funkce ledvin	Časté
Pokles clearance kreatininu	
Zvýšená hladina kreatininu v krvi	
Selhání ledvin	Méně časté
Hematurie	
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu:</i>	
Mužská infertilita	Méně časté
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	

Horečka	Velmi časté
Únava	
Reakce v místě vpichu	Časté
Bolest	
Zimnice	
Malátnost	
Astenie	
Bolest na hrudi	Méně časté

* Četnost výskytu těchto nežádoucích účinků je vyvozena z poregistrační zkušenosti; všechny ostatní kategorie četnosti vycházejí z četnosti zjištěné v klinických hodnoceních.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Neutropenie

Riziko neutropenie nelze vyvodit z počtu neutrofilů před léčbou. Neutropenie se obvykle vyskytne během prvního nebo druhého týdne indukční léčby a po podání kumulativní dávky ≤ 200 mg/kg. Počet buněk se obvykle normalizuje během 2 až 5 dnů po vysazení léku nebo snížení dávky (viz bod 4.4).

Závažná neutropenie

Závažná neutropenie byla častěji hlášena u pacientů s HIV (14 %), kteří dostávali udržovací léčbu valganciklovirem, perorálním nebo intravenózním ganciklovirem (n=1704) než u pacientů po orgánové transplantaci, kteří dostávali valganciklovir nebo perorální ganciklovir. U pacientů, kteří dostávali valganciklovir nebo perorální ganciklovir do 100. dne po transplantaci, byla incidence závažné neutropenie 5 %, respektive 3 %, zatímco u pacientů, kteří dostávali valganciklovir do 200. dne po transplantaci, byla incidence závažné neutropenie 10 %.

Trombocytopenie

Pacienti s nízkým výchozím počtem trombocytů ($< 100\,000$ trombocytů/ μ l) mají zvýšené riziko vzniku trombocytopenie. Pacienti s iatrogenní imunosupresí vyvolanou léčbou imunosupresivními léky mají vyšší riziko vzniku trombocytopenie než pacienti s AIDS (viz bod 4.4). Závažná trombocytopenie může být spojena s potenciálně život ohrožujícím krvácením.

Epileptické záchvaty

U pacientů dostávajících imipenem/cilastatin a ganciklovir byly hlášeny záchvaty (viz body 4.4 a 4.5).

Odchlípení sítnice

Tento nežádoucí účinek byl hlášen pouze ve studiích s pacienty s HIV léčenými přípravkem Cymevene kvůli CMV retinitidě.

Reakce v místě vpichu

U pacientů léčených ganciklovirem dochází často k reakcím v místě vpichu. Přípravek Cymevene je třeba podávat způsobem doporučeným v bodu 4.2, aby se snížilo riziko lokálního podráždění.

Pediatrická populace

U dětí ve věku < 12 let nebyly prováděny formální studie bezpečnosti, ale na základě zkušenosti s valganciklovirem, proléčivem gancikloviru, je celkový bezpečnostní profil léčivé látky podobný u pediatrických i dospělých pacientů. U pediatrických pacientů se vyskytuje častěji neutropenie, ale u pediatrické populace neexistuje žádná korelace mezi neutropenií a infekčními nežádoucími účinky.

Zvýšené riziko cytopenie u novorozenců a kojenců vyžaduje pečlivé sledování krevního obrazu v těchto věkových skupinách (viz bod 4.4).

Pro novorozence, kojence nebo děti s HIV/AIDS nebo symptomatickou kongenitální CMV infekcí léčenou valganciklovirem nebo ganciklovirem jsou dostupná pouze omezená data, zdá se však, že bezpečnostní profil je konzistentní se známým bezpečnostním profilem valgancikloviru/gancikloviru.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

V rámci klinických hodnocení a peregistračních studií byly hlášeny případy předávkování intravenózně podaným ganciklovirem, z nichž některé končily fatálně. Většina hlášení buď nebyla spojena se žádnými nežádoucími účinky, nebo zahrnovala jeden nebo více z nežádoucích účinků uvedených níže:

- Hematologická toxicita: myelosuprese včetně pancytopenie, selhání kostní dřeně, leukopenie, neutropenie, granulocytopenie
- Hepatotoxicitá: hepatitida, poruchy jaterní funkce
- Renální toxicita: zhoršení hematurie u pacienta s již existující poruchou funkce ledvin, akutní poškození ledvin, zvýšená hladina kreatininu
- Gastrointestinální toxicita: bolest břicha, průjem, zvracení
- Neurotoxicita: generalizovaný tremor, záchvaty

Léčba

Ganciklovir je odstraňován hemodialýzou, a proto může hemodialýza přispět ke snížení expozice léku u pacientů, u kterých došlo k předávkování ganciklovirem (viz bod 5.2).

Dodatečné informace o zvláštních populacích

Porucha renálních funkcí: Předpokládá se, že předávkování ganciklovirem by mohlo vést ke zvýšené renální toxicitě u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici žádné konkrétní informace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, přímo působící antivirotika, nukleosidy a nukleotidy kromě inhibitorů reverzní transkriptázy, ATC kód: J05AB06.

Mechanismus účinku

Ganciklovir je syntetický analog 2'-deoxyguaninosinu, který inhibuje replikaci herpetických virů *in vitro* i *in vivo*. Z lidských herpetických virů jsou citlivé na ganciklovir: lidský cytomegalovirus (HCMV), virus herpes simplex typ 1 a typ 2 (HSV-1 a HSV-2), lidský virus herpes typ 6, 7 a 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), virus Epsteina-Barrové (EBV), virus herpes zoster (VZV) a virus hepatitidy B. Klinické studie jsou prozatím limitovány na určení terapeutické účinnosti gancikloviru u pacientů s infekcí CMV.

V buňkách infikovaných virem (CMV) je ganciklovir nejprve fosforylován na ganciklovirmonofosfát působením virové proteinové kinázy, UL97. Následnou fosforylací, která je zprostředkována některými buněčnými kinázami, vzniká ganciklovirtrifosfát. Ten je následně pomalu intracelulárně metabolizován. To bylo doloženo v buňkách infikovaných HSV s poločasem 18 hodin a HCMV s poločasem 6 až 24 hodin po odstranění extracelulárního gancikloviru. Vzhledem k vysoké závislosti fosforylace na virové kináze probíhá fosforylace především v buňkách infikovaných virem.

Protivirový účinek gancikloviru je výsledkem inhibice syntézy virové deoxyribonukleové kyseliny (DNA) mechanismem: (1) kompetitivní inhibice inkorporace deoxyguanosintrifosfátu do virové DNA enzymem DNA polymerázou a (2) inhibice inkorporace ganciklovirtrifosfátu do virové DNA s následnou bloádou její elongace.

Antivirový účinek

Antivirový účinek *in vitro* měřený jako IC₅₀ gancikloviru k CMV, je v rozmezí od 0,08 μM (0,02 μg/ml) do 14 μM (3,57 μg/ml).

Klinická účinnost a bezpečnost

Virová rezistence

U pacientů, kteří slabě reagují na terapii, anebo je u nich v průběhu léčby stále detekován živý virus, je třeba zvážit možnost případné rezistence viru na léčivou látku.

Virová rezistence na ganciklovir může být následkem selekce mutací v genu pro virovou kinázu (UL97) odpovědné za monofosforylací gancikloviru a/nebo genu pro virovou polymerázu (UL54). Viry obsahující mutace genu UL97 jsou rezistentní na samotný ganciklovir, zatímco viry s mutacemi genu UL54 jsou rezistentní na ganciklovir, ale mohou vykazovat i zkříženou rezistenci na jiná antivirotika zacílená na virovou polymerázu.

Pediatrická populace

V prospektivní studii se 36 závažně imunokompromitovaných pediatrických pacientů (ve věku od 6 měsíců do 16 let) s infekcí HIV a CMV byl pacientům podáván intravenózně podávaný ganciklovir v dávce 5 mg/kg/den po dobu 2 dnů a následně perorálně podávaný ganciklovir po dobu s mediánem 32 týdnů. Byla doložena účinnost gancikloviru s podobným profilem toxicity jako u dospělých. Ganciklovir byl spojen se snížením hladiny detekce CMV kultivací nebo řetězovou reakcí způsobenou polymerázou. Jediným závažným nežádoucím účinkem během studie byla neutropenie, a i když žádné dítě nevyžadovalo vysazení léčby, 4 děti vyžadovaly léčbu faktorem stimulujícím růst kolonií granulocytů (G-CSF) pro udržení absolutního počtu neutrofilů > 400/mm³.

V retrospektivní studii se 122 pediatrickými pacienty po transplantaci jater (ve věku od 16 dnů do 18 let, medián věku 2,5 roku) byl pacientům podáván intravenózně podávaný ganciklovir 5 mg/kg dvakrát denně po dobu nejméně 14 dnů s následným preemptivním monitorováním CMV PCR. Čtyřicet tři pacientů mělo vysoké riziko CMV a 79 pacientů mělo rutinní riziko. Asymptomatická infekce CMV byla zjištěna pomocí PCR u 34,4 % pacientů a byla pravděpodobněji u pacientů s vysokým rizikem než u pacientů s rutinním rizikem (58,1 % vs. 21,8 %, p = 0,0001). U dvanácti pacientů (9,8 %) došlo k rozvoji infekce CMV (8 ze skupiny s vysokým rizikem vs. 4 ze skupiny s rutinním rizikem, p = 0,03). U tří pacientů došlo k akutnímu odmítnutí do 6 měsíců od zjištění CMV, ale u 13 pacientů došlo k rozvoji CMV až po odmítnutí. Nedošlo k žádnému úmrtí následkem CMV. Celkem 38,5 % pacientů bylo ušetřeno podání antivirotik nad rámec úvodní pooperační profylaxe.

V retrospektivní analýze byla porovnávána bezpečnost a účinnost gancikloviru s valganciklovirem u 92 pediatrických pacientů (ve věku od 7 měsíců do 18 let, medián věku 9 let) s transplantací ledviny a/nebo jater. Všechny děti dostávaly intravenózně podávaný ganciklovir 5 mg/kg dvakrát denně po dobu 2 týdnů po transplantaci. Děti léčené před rokem 2004 pak dostávaly perorálně podávaný ganciklovir v dávce od 30 mg/kg do 1 g třikrát denně ($n = 41$), zatímco děti léčené po roce 2004 dostávaly valganciklovir až 900 mg jednou denně ($n = 51$). Celková incidence infekce CMV byla 16 % (15/92 pacientů). Doba do nástupu CMV infekce byla u obou skupin srovnatelná.

V randomizované, kontrolované studii dostávalo 100 novorozenců (ve věku ≤ 1 měsíc) se symptomatickou kongenitální CMV infekcí s postižením CNS intravenózní ganciklovir 6 mg/kg každých 12 hodin po dobu 6 týdnů nebo žádnou léčbu. Ze 100 zařazených pacientů jich 42 splňovalo všechna studijní kritéria a absolvovala výchozí audiometrická vyšetření i audiometrická vyšetření po šestiměsíčním následném sledování. Z těchto pacientů jich 25 dostávalo ganciklovir a 17 bylo bez léčby. U 21 pacientů z 25 pacientů, kteří dostávali ganciklovir, došlo po 6 měsících ke zlepšení sluchu nebo k udržení normálního sluchu oproti výchozí hodnotě ve srovnání s 10 ze 17 kontrolních pacientů (84 % vs. 59 %, $p = 0,06$). U žádného pacienta, který dostával ganciklovir, nedošlo po 6 měsících ke zhoršení sluchu oproti výchozí hodnotě ve srovnání se 7 kontrolními pacienty ($p < 0,01$). Jeden rok po výchozím hodnocení došlo ke zhoršení sluchu u 5 z 24 pacientů, kteří dostávali ganciklovir, a u 13 z 19 kontrolních pacientů ($p < 0,01$). Během studie došlo k výskytu neutropenie u 29 ze 46 pacientů léčených ganciklovirem ve srovnání s 9 ze 43 kontrolních pacientů ($p < 0,1$). Během studie 9 pacientů zemřelo, z toho 3 pacienti ve skupině s ganciklovirem a 6 pacientů v kontrolní skupině. Žádné úmrtí nebylo spojeno s hodnoceným léčivým přípravkem.

V randomizované, kontrolované studii fáze III dostávalo 100 novorozenců (ve věku od 3 do 33 dnů, medián věku 12 dnů) se závažnou symptomatickou kongenitální CMV infekcí s postižením CNS intravenózní ganciklovir 6 mg/kg dvakrát denně po dobu 6 týdnů ($n = 48$) nebo nulovou antivirovou léčbu ($n = 52$). U dětí léčených ganciklovirem došlo ke zlepšení nervového vývoje po 6 a 12 měsících ve srovnání s dětmi bez antivirové léčby. I když pacienti léčení ganciklovirem měli menší počet opoždění a normálnější neurologické výsledky, vývoj u většiny z nich byl i nadále opožděný ve srovnání s normálním vývojem ve věku 6 týdnů, 6 měsíců nebo 12 měsíců. Studie nehodnotila bezpečnost.

Retrospektivní studie hodnotila účinek antivirové léčby na pozdní ztrátu sluchu u dětí (ve věku 4 až 34 měsíců, průměrný věk $10,3 \pm 7,8$ měsíce, medián věku 8 měsíců) s vrozenou CMV infekcí. Studie se účastnilo 21 dětí s normálním sluchem při narození, u kterých došlo k pozdní ztrátě sluchu. Antivirová léčba se skládala buď:

- z intravenózně podávaného gancikloviru 5 mg/kg jednou denně po dobu 6 týdnů, po kterém následoval perorální valganciklovir 17 mg/kg dvakrát denně po dobu 6 týdnů, a pak jednou denně do věku 1 roku, nebo
- z perorálně podávaného valgancikloviru 17 mg/kg dvakrát denně po dobu 12 týdnů, a pak jednou denně po dobu 9 měsíců.

Žádné dítě nevyžadovalo kochleární implantát a sluch se zlepšil u 83 % uší postižených ztrátou sluchu při výchozím hodnocení. Jediným hlášeným nežádoucím účinkem byla neutropenie, která si nevyžádala vysazení léčby u žádného pacienta.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Průměrná systémová expozice ($AUC_{0-\infty}$) po podání jednorázové jednododinové intravenózní infuze 5 mg/kg gancikloviru dospělým pacientům po transplantaci jater byla 50,6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (CV% 40). Průměrná vrcholová plazmatická koncentrace (C_{max}) v této populaci pacientů byla 12,2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (CV% 24).

Distribuce

Distribuční objem gancikloviru po intravenózním podání koreluje s tělesnou hmotností. Rovnovážný distribuční objem byl v rozmezí od 0,54 do 0,87 l/kg. Vazba gancikloviru na plazmatické bílkoviny byla od 1 do 2 % při koncentracích gancikloviru od 0,5 do 51 µg/ml. Ganciklovir proniká do mozkomíšního moku, kde byly zjištěny koncentrace od 24 do 67 % plazmatické koncentrace.

Biotransformace

Ganciklovir není metabolizován ve významné míře.

Eliminace

Ganciklovir je vylučován především renálně cestou glomerulární filtrace a aktivní tubulární sekrece nezměněného gancikloviru. U pacientů s normální funkcí ledvin bylo do 24 hodin po intravenózním podání dávky nalezeno v moči více než 90 % nezměněného gancikloviru. Průměrná systémová clearance byla v rozmezí od $2,64 \pm 0,38$ ml/min/kg ($n = 15$) do $4,52 \pm 2,79$ ml/min/kg ($n = 6$) a renální clearance byla v rozmezí od $2,57 \pm 0,69$ ml/min/kg ($n = 15$) do $3,48 \pm 0,68$ ml/min/kg ($n = 20$), což představovalo 90 až 101 % podaného gancikloviru. Eliminační poločasy u pacientů bez poruchy funkce ledvin byly v rozmezí od $2,73 \pm 1,29$ ($n = 6$) do $3,98 \pm 1,78$ hodin ($n = 8$).

Linearita/nelinearita

Intravenózně podávaný ganciklovir vykazuje lineární farmakokinetiku v rozmezí od 1,6 do 5,0 mg/kg.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Celková tělesná clearance gancikloviru lineárně koreluje s clearance kreatininu. U pacientů s mírnou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin byly zjištěny průměrné hodnoty systémové clearance 2,1, resp. 1, resp. 0,3 ml/min/kg. Pacienti s poruchou funkce ledvin mají zvýšený eliminační poločas. U pacientů se závažným poškozením ledvin byl eliminační poločas 10x delší (viz bod 4.2 s údaji o úpravě dávkování v případě pacientů s poruchou funkce ledvin).

Pacienti s poruchou funkce ledvin na hemodialýze

Hemodialýza snižuje plazmatické koncentrace gancikloviru přibližně o 50 % po intravenózním podání během čtyřhodinové hemodialýzy.

Během přerušované hemodialýzy se odhadovaná hodnota clearance gancikloviru pohybovala od 42 do 92 ml/min s intradialytickými poločasy od 3,3 do 4,5 hodin. Frakce gancikloviru eliminovaného během jediné hemodialýzy se pohybovala od 50 do 63 %. Odhadovaná hodnota clearance gancikloviru při kontinuální dialýze byla nižší (4,0 až 29,6 ml/min), ale vedla k větší eliminaci gancikloviru během dávkovacího intervalu.

Pacienti s poruchou funkce jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Cymevene nebyla u pacientů s poruchou funkce jater zkoumána. Porucha funkce jater by neměla ovlivnit farmakokinetiku gancikloviru, protože je vylučován ledvinami, proto nejsou žádná specifická doporučení pro úpravu dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Farmakokinetika intravenózního gancikloviru (podávaného v dávce 200 mg/m²) byla hodnocena ve dvou studiích s pediatrickými pacienty po transplantaci jater ($n = 18$) a ledvin ($n = 25$) ve věku od 3 měsíců do 16 let a vyhodnocena pomocí populačního farmakokinetického modelu. Bylo zjištěno, že clearance kreatininu (CrCl) představuje statisticky významnou kovariantu pro clearance gancikloviru a

výška pacienta představuje statisticky významnou kovariantu pro clearance gancikloviru, rovnovážný objem a periferní distribuční objem. Zahnutím CrCl a výšky do modelu se vyřešily zdánlivé rozdíly ve farmakokinetice gancikloviru v různých věkových skupinách a v těchto populacích nepředstavoval věk, pohlaví ani druh transplantátu žádné významné kovarianty. Odhadované farmakokinetické parametry podle věkových skupin jsou uvedeny v tabulce č.1.

Tabulka č. 1. Farmakokinetické parametry po podání intravenózního gancikloviru podle BSA (200 mg/m²) pacientům po transplantaci ledvin a jater vyjádřené formou mediánů (minimum - maximum).

	< 6 let	6 až < 12 let	≥ 12 až ≤ 16 let
	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)
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)
Vrovn (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)
Cmax (μg/ml)	12,1 (9,17 - 15)	13,3 (4,73 - 15)	12,4 (4,57 - 30,8)

Dále byla hodnocena farmakokinetika intravenózního gancikloviru podávaného v dávkovacím režimu pro dospělé (jedn hodinová intravenózní infuze 5 mg/kg) malé skupině kojeneců a dětí s normální funkcí ledvin ve věku od 9 měsíců do 12 let (n = 10, průměrný věk 3,1 roku). Expozice měřené jako střední AUC_{0-∞} ve dni 1 (n = 10) a AUC₀₋₁₂ ve dni 14 (n = 7) byly 19,4 ± 7,1, resp. 24,1 ± 14,6 g.h/ml a odpovídající hodnoty C_{max} byly 7,59 ± 3,21 g/ml (den 1) a 8,31 ± 4,9 g/ml (den 14). U dávkovacího režimu v této studii na základě tělesné hmotnosti byl zjištěn trend snižování expozice u mladších pediatrických pacientů. U pediatrických pacientů do věku 5 let byly průměrné hodnoty AUC_{0-∞} ve dni 1 (n = 7) a AUC_{0-12h} ve dni 14 (n = 4) 17,7 ± 5,5, resp. 17,1 ± 7,5 μg.h/ml.

Dávkovací režim intravenózního gancikloviru na základě BSA a funkce ledvin (3 x BSA x CrCLS), odvozený z pediatrického dávkovacího algoritmu s valganciklovirem, vede k obdobným expozicím gancikloviru v pediatrické populaci od narození do věku 16 let (viz tabulka č. 2).

Tabulka č. 2. Simulovaná* AUC_{0-24h} (μg • h/ml) pro pediatrické pacienty po podání jedn hodinové infuze gancikloviru v dávce (mg) 3 x BSA x CrCLS.

	< 4 měsíce	≥ 4 měsíce až ≤ 2 roky	> 2 roky až < 6 let	≥ 6 až < 12 let	≥ 12 až ≤ 16 let	Všichni pacienti
Počet pacientů v simulaci	781	384	86	96	126	1 473
Medián	55,6	56,9	54,4	51,3	51,4	55,4
Střední hodnota	57,1	58,0	55,1	52,6	51,8	56,4
Minimum	24,9	24,3	16,5	23,9	22,6	16,5
Maximum	124,1	133,0	105,7	115,2	94,1	133,0
Pacienti s AUC < 40 µg • h/ml	89 (11 %)	38 (10 %)	13 (15 %)	23 (24 %)	28 (22 %)	191 (13 %)
Pacienti s AUC – 60 µg • h/ml	398 (51 %)	195 (51 %)	44 (51 %)	41 (43 %)	63 (50 %)	741 (50 %)
Pacienti s AUC > 60 µg • h/ml	294 (38 %)	151 (39 %)	29 (34 %)	32 (33 %)	35 (28 %)	541 (37 %)

AUC = plocha pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na času; BSA = povrch těla;

CrCl = clearance kreatininu; max = maximum; min = minimum.

* Simulace byly provedeny pomocí validovaného farmakokinetického modelu pro pediatrickou populaci a demografických údajů pro pediatrické pacienty užívající valganciklovir nebo ganciklovir v klinických studiích (n = 1 473 datových záznamů).

Starší pacienti

Nebyla provedena žádná studie, která by studovala farmakokinetiku gancikloviru u pacientů starších 65 let (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ganciklovir byl mutagenní v buňkách lymfomu u myši a klastogenní v savčích buňkách. Výsledky jsou konzistentní s pozitivní studií karcinogenity gancikloviru na myších. Ganciklovir je potenciální karcinogen.

Ganciklovir vyvolává zhoršení fertility a teratogenity u zvířat. Na základě studií na zvířatech při systémové expozici gancikloviru pod terapeutickými úrovněmi, kdy byla vyvolána inhibice spermatogeneze, je pravděpodobné, že ganciklovir vyvolává inhibici spermatogeneze u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxid sodný (pro úpravu pH)

Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6. Nepoužívejte bakteriostatickou vodu na injekci obsahující parabeny (para-hydroxybenzoáty), protože tyto látky nejsou kompatibilní s přípravkem Cymevene a mohou způsobit jeho precipitaci.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

Po rekonstituci:

Chemická a fyzikální stabilita přípravku po rekonstituci byla prokázána na dobu 12 hodin při teplotě 25 °C po naředění vodou na injekci. Chraňte před chladem nebo mrazem.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Po naředění:

Chemická a fyzikální stabilita přípravku připraveného k použití byla stanovena na 24 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C (chraňte před mrazem).

Z mikrobiologického hlediska má být infuzní roztok přípravku Cymevene použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při 2 °C - 8 °C, pokud rekonstituce/ředění (atd.) neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jednodávkové 10ml lahvičky s pryžovou zátkou potaženou filmem z fluoro-pryskyřice a hliníkovým uzávěrem s odtrhávacím (flip-off) víčkem.

K dispozici v baleních po 1 lahvičce nebo 5 lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při zacházení s přípravkem Cymevene je třeba postupovat s opatrností.

Přípravek Cymevene je považován za potenciální teratogen a karcinogen pro člověka, a proto je s ním nutno zacházet opatrně. Zabráňte inhalaci nebo přímému kontaktu s práškem obsaženým v injekčních lahvičkách přípravku nebo přímému kontaktu roztoku s pokožkou a sliznicemi. Roztok přípravku Cymevene je zásaditý (pH přibližně 11). Zasaženou pokožku nebo sliznice omyjte důkladně mýdlem a vodou. Zasažené oči důkladně vypláchněte čistou vodou.

Příprava koncentrovaného roztoku

Během celé rekonstituce lyofilizátu Cymevene je třeba postupovat asepticky.

1. Strhněte odtrhávací (flip-off) víčko, abyste se dostal(a) ke středu pryžové zátky. Natáhněte 10 ml vody na injekci do injekční stříkačky, a pak ji zvolna vstříkněte středem pryžové zátky do injekční lahvičky; jehlu přitom směřujte proti stěně lahvičky. **K rekonstituci přípravku nepoužívejte bakteriostatickou vodu na injekci obsahující parabeny (para-hydroxybenzoáty), protože tyto látky nejsou kompatibilní s přípravkem Cymevene.**

2. Jemně zakružte lahvičkou, aby byla zajištěna kompletní rekonstituce přípravku.

3. Dále několik minut jemně kružte lahvičkou, abyste získal(a) čirý rekonstituovaný roztok.

4. Před ředěním kompatibilním rozpouštědlem rekonstituovaný roztok pečlivě zkontrolujte, abyste zajistil(a), že došlo ke kompletní rekonstituci prášku v roztoku a že je roztok prakticky bez viditelných částic. Rekonstituované roztoky přípravku Cymevene jsou bezbarvé až světle žluté.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného koncentrátu, viz bod 6.3.

Příprava konečného naředěného infuzního roztoku

Podle tělesné hmotnosti pacienta naberte injekční stříkačkou z lahvičky odpovídající objem a dále jej nařeďte na odpovídající infuzní roztok. K rekonstituovanému roztoku přidejte 100 ml rozpouštědla. Infuzní koncentrace vyšší než 10 mg/ml se nedoporučují.

Chlorid sodný, 5% glukosa, Ringerův roztok nebo Ringerův roztok s laktátem jsou chemicky nebo fyzikálně kompatibilní s přípravkem Cymevene.

Cymevene se nesmí mísit s jinými intravenózními přípravky.

Naředěný roztok je třeba podat jednorázovou intravenózní infuzí podle pokynů v bodě 4.2. Nepodávejte v intramuskulární nebo subkutánní injekci, které mohou vést k těžké iritaci tkání v důsledku vysokého pH (~ 11) roztoku gancikloviru.

Podmínky uchovávání naředěného infuzního roztoku viz bod 6.3.

Likvidace

Pouze pro jednorázové použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

42/138/91-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 3. 1991

Datum posledního prodloužení registrace: 19. 9. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 5. 2023