

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cymevene, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 500 mg gancyklowiru (w postaci gancyklowiru sodowego).

Po sporządzeniu koncentratu poprzez dodanie 10 ml wody do wstrzykiwań, 1 ml roztworu zawiera 50 mg gancyklowiru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: około 43 mg (2 mEq) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały lub białawy liofilizat w formie krążka.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Cymevene jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat w:

- leczeniu choroby cytomegalowirusowej (wywołanej wirusem CMV) u pacjentów z obniżoną odpornością;
- zapobieganiu chorobie CMV wg schematu leczenia wyprzedzającego u pacjentów z immunosupresją spowodowaną lekami (np. po przeszczepieniu narządu lub chemioterapii nowotworu).

Produkt leczniczy Cymevene jest również wskazany do stosowania od urodzenia w:

- zapobieganiu chorobie CMV wg schematu profilaktyki uniwersalnej u pacjentów z immunosupresją spowodowaną lekami (np. po przeszczepieniu narządu lub chemioterapii nowotworu).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwwirusowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie choroby CMV

Dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku ≥ 12 lat z prawidłową czynnością nerek:

- Leczenie początkowe: 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej w ciągu jednej godziny, co 12 godzin przez okres od 14 do 21 dni.
- Leczenie podtrzymujące: u pacjentów z obniżoną odpornością, narażonych na ryzyko nawrotu można zastosować leczenie podtrzymujące. 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej w ciągu jednej

godziny, raz na dobę przez 7 dni w tygodniu lub 6 mg/kg mc. raz na dobę przez 5 dni w tygodniu. Czas trwania leczenia podtrzymującego należy określić indywidualnie, należy zapoznać się z lokalnymi wytycznymi terapeutycznymi.

- Leczenie progresji choroby: u każdego pacjenta z progresją choroby wywołanej przez wirusa cytomegalii, podczas leczenia podtrzymującego lub z powodu odstawienia leczenia gancyklowirem, można ponownie rozpocząć leczenie według schematu leczenia początkowego.

Dzieci w wieku od urodzenia do < 12 lat:

Obecnie dostępne dane dotyczące dzieci podano w punkcie 5.1 i 5.2, jednak nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania.

Zapobieganie chorobie CMV wg schematu leczenia wyprzedzającego

Dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku ≥ 12 lat z prawidłową czynnością nerek:

Leczenie początkowe: 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej w ciągu jednej godziny, co 12 godzin przez okres od 7 do 14 dni.

Leczenie podtrzymujące: 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej w ciągu jednej godziny, raz na dobę przez 7 dni w tygodniu lub 6 mg/kg mc. raz na dobę przez 5 dni w tygodniu. Czas trwania leczenia podtrzymującego zależy od ryzyka choroby CMV, należy odnieść się do lokalnych wytycznych terapeutycznych.

Dzieci w wieku od urodzenia do < 12 lat:

Obecnie dostępne dane dotyczące dzieci podano w punkcie 5.1 i 5.2, jednak nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania.

Zapobieganie chorobie CMV wg schematu profilaktyki uniwersalnej

Dorośli i młodzież w wieku > 16 lat

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej w ciągu jednej godziny, raz na dobę przez 7 dni w tygodniu lub 6 mg/kg mc. raz na dobę podawane przez 5 dni w tygodniu. Czas trwania leczenia zależy od ryzyka choroby CMV i należy odnieść się do lokalnych wytycznych terapeutycznych.

Dzieci i młodzież w wieku od urodzenia do ≤ 16 lat

Zalecana dawka gancyklowiru podawana raz na dobę w infuzji dożylniej w ciągu jednej godziny zależy od powierzchni ciała (BSA) obliczanej wg wzoru Mostellera i klirensu kreatyniny obliczanego ze wzoru Schwartza (CrCLS) równaniami podanymi niżej. Czas trwania profilaktyki uniwersalnej zależy od ryzyka choroby CMV i powinien być ustalany indywidualnie.

Dawka dla dzieci i młodzieży (mg) = 3 x BSA x CrCLS (patrz wzór Mostellera na powierzchnię ciała i wzór Schwartza na klirens kreatyniny poniżej).

Jeśli klirens kreatyniny obliczony wg wzoru Schwartza przekracza 150 ml/min/1,73m², wówczas w równaniu należy przyjąć maksymalną wartość 150 ml/min/1,73m²:

$$\text{Powierzchnia ciała (BSA) wg wzoru Mostellera } BSA [m^2] = \sqrt{\frac{\text{wzrost [cm]} \times \text{masa [kg]}}{3600}}$$

$$\text{Klirens kreatyniny wg wzoru Schwartza [ml/min/1,73 m}^2] = \frac{k \times \text{wzrost (cm)}}{\text{stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)}}$$

gdzie k = 0,33 dla pacjentów w wieku < 1. roku z małą masą urodzeniową, 0,45 dla pacjentów w wieku < 2 lat, 0,55 dla chłopców w wieku od 2 do < 13 lat i dziewczynek w wieku od 2 do 16 lat oraz 0,7 dla chłopców w wieku od 13 do 16 lat. Pacjenci w wieku powyżej 16 lat – patrz dawkowanie u dorosłych.

Wartości k podano na podstawie oznaczania stężenia kreatyniny w surowicy metodą Jaffego i może być konieczna ich korekta, jeśli zastosowano metodę enzymatyczną.

Zalecane jest regularne kontrolowanie stężenia kreatyniny w surowicy, wzrostu i masy ciała oraz odpowiednie dostosowywanie dawki.

Szczególne zalecenia dotyczące dawkowania

Zaburzenia czynności nerek

Dzieci i młodzież (w wieku od urodzenia do ≤ 16 lat) z zaburzeniami czynności nerek, otrzymujący profilaktyczną dawkę gancyklowiru obliczaną za pomocą algorytmu $3 \times \text{BSA} \times \text{CrCLS}$ nie wymagają dalszej modyfikacji dawkowania, ponieważ ta dawka została już dostosowana do klirensu kreatyniny.

W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w wieku 12 lat i starszych, leczonych dawką podaną w mg/kg mc., ustalaną w zależności od masy ciała w ramach terapii wyprzedzającej i leczenia choroby CMV, dawkę gancyklowiru podaną w mg/kg mc. należy dostosować odpowiednio do klirensu kreatyniny, jak podano w poniższej tabeli (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Modyfikacja dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek otrzymujących dawki podane w mg/kg mc.:

CrCl	Dawka początkowa	Dawka podtrzymująca
> 70 ml/min	5,0 mg/kg mc. co 12 godzin	5,0 mg/kg mc. na dobę
50–69 ml/min	2,5 mg/kg mc. co 12 godzin	2,5 mg/kg mc. na dobę
25–49 ml/min	2,5 mg/kg mc. na dobę	1,25 mg/kg mc. na dobę
10–24 ml/min	1,25 mg/kg mc. na dobę	0,625 mg/kg mc. na dobę
< 10 ml/min	1,25 mg/kg mc. 3 x w tygodniu po hemodializie	0,625 mg/kg mc. 3 x w tygodniu po hemodializie

Szacunkową wartość klirensu kreatyniny można obliczyć na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy zgodnie z poniższym wzorem:

Mężczyźni: $(140 - \text{wiek [lata]}) \times (\text{masa ciała [kg]})$
 $(72) \times (0,011 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy } [\mu\text{mol/l}])$

Kobiety: 0,85 x odpowiednia wartość dla mężczyzn

Ze względu na zalecane modyfikowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy kontrolować stężenie kreatyniny w surowicy lub szacunkowe wartości klirensu kreatyniny.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Cymevene u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Ciężka leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość i pancytopenia

Przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się informacjami w punkcie 4.4.

Jeśli w czasie leczenia gancyklowirem wystąpi znaczne zmniejszenie liczby krwinek, należy rozważyć podanie krwiotwórczych czynników wzrostu lub przerwanie leczenia (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań nad skutecznością czy bezpieczeństwem stosowania gancyklowiru u pacjentów w podeszłym wieku. Ponieważ czynność nerek pogarsza się z wiekiem, gancyklowir należy stosować u pacjentów w podeszłym wieku ze szczególnym uwzględnieniem stanu czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Uwaga:

Gancyklowir musi być podawany w infuzji dożylniej w ciągu 1 godziny w stężeniu nie większym niż 10 mg/ml. Produktu leczniczego nie należy podawać w szybkiej infuzji dożylniej ani w szybkim wstrzyknięciu (bolusie), ponieważ wynikające z takiego sposobu podawania nadmierne stężenia w osoczu mogą zwiększać toksyczność gancyklowiru.

Produktu leczniczego nie należy podawać we wstrzyknięciu domięśniowym lub podskórnym, ponieważ ze względu na wysokie pH (~11) roztworu gancyklowiru, może to powodować silne podrażnienie tkanek (patrz punkt 4.8).

Nie należy podawać dawek większych niż zalecane, zwiększać częstości podawania kolejnych dawek ani szybkości infuzji.

Produkt leczniczy Cymevene jest proszkiem do sporządzania roztworu do infuzji. Po rekonstytucji produkt leczniczy Cymevene jest bezbarwnym lub lekko żółtawym roztworem, praktycznie niezawierającym widocznych cząstek.

Infuzja dożylna powinna być podawana do żyły z odpowiednim przepływem krwi, najlepiej przez plastikowy cewnik.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Ze względu na potencjalne teratogenne i rakotwórcze działanie gancyklowiru u ludzi, konieczne jest zachowanie ostrożności w czasie przygotowania i stosowania leku (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, walgancyklowir lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość krzyżowa

Ze względu na podobieństwo budowy chemicznej gancyklowiru oraz acyklowiru i pencyklowiru istnieje możliwość reakcji nadwrażliwości krzyżowej na te substancje. Należy zatem zachować ostrożność przy przepisywaniu produktu leczniczego Cymevene pacjentom ze stwierdzoną nadwrażliwością na acyklowir lub pencyklowir (lub ich proleki, odpowiednio walacyklowir lub famcyklowir).

Mutagenność, teratogenność, karcynogenność, płodność i antykoncepcja

Przed rozpoczęciem leczenia gancyklowirem należy poinformować pacjentów o możliwych zagrożeniach dla płodu. W badaniach na zwierzętach gancyklowir wykazywał działanie mutagenne,

teratogenne, karcynogenne oraz zaburzał płodność. Na podstawie badań klinicznych i nieklinicznych uważa się, że gancyklowir może powodować przemijające lub trwałe zahamowanie spermatogenezy (patrz punkty 4.6, 4.8 i 5.3).

Należy zatem wziąć pod uwagę, że gancyklowir jest potencjalnie teratogeny i karcynogeny u ludzi i może powodować wady wrodzone lub nowotwory. W związku z tym kobiety w wieku rozrodczym należy pouczyć o konieczności stosowania skutecznych metod antykoncepcji w okresie leczenia oraz przez co najmniej 30 dni po zakończeniu leczenia. Mężczyzn należy pouczyć o konieczności stosowania antykoncepcji mechanicznej w okresie leczenia i przez co najmniej 90 dni po zakończeniu leczenia, chyba że nie jest możliwe, aby partnerka zaszła w ciążę (patrz punkty 4.6, 4.8 i 5.3).

Stosowanie gancyklowiru wymaga szczególnej ostrożności, szczególnie u dzieci i młodzieży, ze względu na możliwość odległego działania karcynogennego i toksycznego wpływu na reprodukcję. Należy w każdym przypadku dokładnie rozważyć korzyści z leczenia i powinny one wyraźnie przeważać nad ryzykiem (patrz punkt 4.2). Należy zapoznać się z wytycznymi terapeutycznymi.

Mielosupresja

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Cymevene u pacjentów z występującym wcześniej niedoborem krwinek lub polekowym niedoborem krwinek w wywiadzie oraz u pacjentów poddawanych radioterapii.

U pacjentów stosujących gancyklowir obserwowano ciężką leukopenię, neutropenię, niedokrwistość, małopłytkowość, pancytopenię i niewydolność szpiku. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli bezwzględna liczba neutrofilów wynosi mniej niż 500 komórek/ μ l lub liczba płytek krwi wynosi mniej niż 25 000 komórek/ μ l lub stężenie hemoglobiny wynosi mniej niż 8 g/dl (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Zaleca się kontrolowanie pełnej morfologii krwi w tym płytek krwi podczas leczenia. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz u noworodków i niemowląt (patrz punkt 4.8) uzasadniona może być bardziej dokładna kontrola parametrów hematologicznych. Zaleca się, aby w ciągu pierwszych 14 dni podawania leku oznaczanie liczby białych krwinek (najlepiej jako test różnicowania) przeprowadzano co drugi dzień; u pacjentów z małą wyjściową liczbą neutrofilii (< 1000 neutrofilii/ μ l), pacjentów, u których wystąpiła leukopenia podczas poprzedniego leczenia innymi lekami o działaniu mielotoksycznym, oraz pacjentów z zaburzeniami czynności nerek kontrolę należy wykonywać codziennie.

U pacjentów z ciężką leukopenią, neutropenią, niedokrwistością lub małopłytkowością zaleca się rozważenie zastosowania krwiotwórczych czynników wzrostu lub przerwanie leczenia gancyklowirem (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek są w grupie podwyższonego ryzyka toksyczności (szczególnie toksyczności hematologicznej). W tej grupie pacjentów konieczne jest zmniejszenie dawki (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Stosowanie z innymi lekami

Zgłaszano występowanie napadów drgawkowych u pacjentów przyjmujących równocześnie imipenem z cylastatyną oraz gancyklowir. Nie należy stosować gancyklowiru równocześnie w połączeniu z imipenem i cylastatyną, chyba że potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem (patrz punkt 4.5).

Pacjentów, u których gancyklowir jest stosowany równocześnie z dydanozyną, lekami hamującymi czynność szpiku lub zaburzającymi czynność nerek, należy dokładnie kontrolować w kierunku dodatkowych działań toksycznych (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera 43 mg sodu w jednej fiołce 500 mg, co odpowiada 2% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Probenecyd

Równoczesne podawanie probenecydu i doustnie stosowanego gancyklowiru prowadziło do istotnego statystycznie zmniejszenia wartości klirensu nerkowego gancyklowiru, a tym samym do istotnego statystycznie wzrostu ekspozycji na lek. Działanie takie jest również spodziewane w przypadku równoczesnego dożylnego stosowania gancyklowiru i probenecydu. W związku z tym, pacjentów otrzymujących równocześnie probenecyd i produkt leczniczy Cymevene, należy dokładnie kontrolować w kierunku toksyczności gancyklowiru.

Dydanozyna

Równoczesne stosowanie gancyklowiru i dydanozyny powodowało zwiększenie stężenia dydanozyny w osoczu. Po dożylnym podaniu dawek 5 i 10 mg/kg mc. na dobę obserwowano zwiększenie wartości AUC dydanozyny od 38% do 67%. Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian stężenia gancyklowiru. Pacjentów należy dokładnie kontrolować w kierunku toksycznego działania dydanozyny (patrz punkt 4.4).

Inne leki przeciwretrowirusowe

Izoenzymy cytochromu P450 nie biorą udziału w farmakokinetyce gancyklowiru. W związku z tym interakcje farmakokinetyczne z inhibitorami proteazy oraz nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy są mało prawdopodobne.

Interakcje farmakodynamiczne

Imipenem–cylastatyna

Zgłaszano występowanie napadów drgawkowych u pacjentów przyjmujących równocześnie imipenem z cylastatyną oraz gancyklowir. Nie należy stosować tych leków równocześnie, chyba że potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem (patrz punkt 4.4).

Zydowudyna

Zarówno zydowudyna, jak i gancyklowir mają potencjał do wywoływania neutropenii i niedokrwistości. Podczas jednoczesnego stosowania tych leków może wystąpić interakcja farmakodynamiczna. Niektórzy pacjenci mogą nie tolerować jednoczesnej terapii pełnymi dawkami (patrz punkt 4.4).

Inne możliwe interakcje lekowe

Działanie toksyczne może się nasilić, jeśli gancyklowir jest podawany równocześnie z lekami o działaniu powodującym zahamowanie czynności szpiku lub których stosowanie ma związek z zaburzeniami czynności nerek. Dotyczy to leków przeciwwzakaźnych (takich jak dapson, pentamidyna, flucytozyna, amfoterycyna B, połączenie trimetoprymu i sulfametoksazolu), leków o działaniu immunosupresyjnym (np. cyklosporyna, takrolimus, mykofenolan mofetylu), leków przeciwnowotworowych (winkrystyna, winblastyna, doksorubicyna oraz hydroksymocznik), jak również nukleozydów (w tym zydowudyny, stawudyny i dydanozyny) i analogów nukleotydów (w tym tenofowiru, adefowiru). Dlatego takie leki można stosować równocześnie z gancyklowirem jedynie wówczas, jeśli spodziewana korzyść przewyższa potencjalne ryzyko (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Małe badanie kliniczne z udziałem biorców przeszczepów nerki, którzy otrzymywali produkt Valcyte w profilaktyce CMV przez okres do 200 dni wykazało wpływ walgancyklowiru / gancyklowiru na spermatogenezę, polegający na zmniejszeniu konsystencji spermy i ruchliwości plemników mierzonych po zakończeniu leczenia. Działanie to wydaje się odwracalne; po około sześciu miesiącach od zakończenia przyjmowania produktu Valcyte średnia konsystencja spermy i ruchliwość plemników powróciły do poziomu porównywalnego z wartościami obserwowanymi u nieleczonych osób z grupy kontrolnej.

W badaniach na zwierzętach gancyklowir zaburzał płodność u samców i samic myszy oraz wykazywał hamowanie spermatogenezy i wywoływał atrofię jąder u myszy, szczurów i psów po zastosowaniu dawek uważanych za istotne klinicznie.

Na podstawie badań klinicznych i nieklinicznych, uważa się za prawdopodobne, że gancyklowir może powodować czasowe lub stałe zahamowanie spermatogenezy u ludzi (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Ciąża

Nie określono bezpieczeństwa stosowania gancyklowiru u kobiet w ciąży. Jednak gancyklowir szybko przenika przez łożysko. W badaniach na zwierzętach gancyklowir wykazywał toksyczny wpływ na reprodukcję oraz działanie teratogenne (patrz punkty 4.4 i 5.3). Dlatego gancyklowiru nie należy podawać kobietom w ciąży, chyba że potrzeba kliniczna leczenia kobiety przeważa nad potencjalnym zagrożeniem działania teratogenne na płód.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

W związku z potencjalnym działaniem toksycznym na reprodukcję oraz działanie teratogenne, kobiety w wieku rozrodczym należy pouczyć o konieczności stosowania skutecznych metod antykoncepcji w okresie leczenia oraz przez co najmniej 30 dni po zakończeniu leczenia. Mężczyzn należy pouczyć o konieczności stosowania antykoncepcji mechanicznej w okresie leczenia i przez co najmniej 90 dni po zakończeniu leczenia, chyba że nie jest możliwe, aby partnerka zaszła w ciążę (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy gancyklowir przenika do mleka matki, nie można jednak wykluczyć możliwości przenikania gancyklowiru do mleka matki i wywoływania ciężkich objawów niepożądanych u karmionych piersią niemowląt. Dane dotyczące zwierząt wskazują, że gancyklowir jest wydzielany do mleka karmiących szczurów. Dlatego karmienie piersią musi zostać przerwane podczas leczenia gancyklowirem (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Gancyklowir może mieć znaczący wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Walgancyklowir to prolek gancyklowiru; można się spodziewać, że działania niepożądane związane z przyjmowaniem walgancyklowiru będą również występować po podaniu gancyklowiru.

Gancyklowir do podawania doustnego nie jest już dostępny, jednak działania niepożądane zgłaszane w związku z jego stosowaniem mogą również wystąpić u pacjentów otrzymujących gancyklowir dożylnie. Dlatego też niepożądane działania zgłaszane w związku ze stosowaniem gancyklowiru do podawania dożylnego lub doustnego albo walgancyklowiru zostały umieszczone w tabeli działań niepożądanych.

U pacjentów przyjmujących gancyklowir lub walgancyklowir do najcięższych i najczęściej występujących niepożądanych działań leku należą reakcje hematologiczne, w tym neutropenia, niedokrwistość oraz małopłytkowość (patrz punkt 4.4). Pozostałe niepożądane działania leku przedstawiono w poniższej tabeli.

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych w tabeli pochodzi ze zbiorczej populacji pacjentów z zakażeniem wirusem HIV (n=1704), otrzymujących leczenie podtrzymujące gancyklowirem lub walgancyklowirem. Wyjątek stanowią agranulocytoza, granulocytopenia i reakcja anafilaktyczna; częstość ich występowania podano na podstawie danych po wprowadzeniu do obrotu.

Działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Częstości występowania zostały przedstawione według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania gancyklowiru oraz walgancyklowiru jest podobny w populacjach pacjentów z HIV i pacjentów poddanych transplantacji, z wyjątkiem odwarstwienia siatkówki, które było zgłaszane tylko u pacjentów z HIV i cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki. Istnieją jednak pewne różnice dotyczące częstości występowania niektórych działań niepożądanych. Dożylne podawanie gancyklowiru wiąże się z mniejszym ryzykiem biegunki w porównaniu z doustnym walgancyklowirem. Gorączka, zakażenia drożdżakowe, depresja, ciężka neutropenia (ANC $< 500/\mu\text{l}$) i reakcje skórne są zgłaszane częściej u pacjentów z HIV. Zaburzenia czynności nerek i wątroby są zgłaszane częściej u biorców przeszczepów narządów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działanie niepożądane (MedDRA)	Kategoria częstości
Klasyfikacja układów i narządów	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:	
Zakażenia wywołane przez <i>Candida</i> , w tym kandydoza jamy ustnej.	Bardzo często
Zakażenie górnych dróg oddechowych	
Posocznica	Często
Grypa	
Zakażenie układu moczowego	
Zapalenie tkanki łącznej	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego:	
Neutropenia	Bardzo często
Niedokrwistość	

Działanie niepożądane (MedDRA) Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości
Małopłytkowość	Często
Leukopenia	
Pancytopenia	
Niewydolność szpiku kostnego	Niezbyt często
Niedokrwistość aplastyczna	Rzadko
Agranulocytoza*	
Granulocytopenia*	
Zaburzenia układu immunologicznego:	
Nadwrażliwość	Często
Reakcja anafilaktyczna*	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:	
Zmniejszony apetyt	Bardzo często
Zmniejszenie masy ciała	Często
Zaburzenia psychiczne:	
Depresja	Często
Stan splątania	
Lęk	
Pobudzenie	Niezbyt często
Zaburzenia psychotyczne	
Zaburzenia myślenia	
Omamy	
Zaburzenia układu nerwowego:	
Ból głowy	Bardzo często
Bezsенność	Często
Neuropatia obwodowa	
Zawroty głowy	
Parestezje	
Niedoczulica	
Napady drgawkowe	
Zaburzenia smaku	
Drżenie	Niezbyt często
Zaburzenia oka:	
Zaburzenia widzenia	Często
Odwarstwienie siatkówki	
Męty w ciele szklistym	
Ból oka	
Zapalenie spojówek	
Obrzęk płamki	
Zaburzenia ucha i błędnika:	
Ból ucha	Często
Głuchota	Niezbyt często
Zaburzenia serca:	
Arytmia	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe:	
Niedociśnienie	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:	
Kaszel	Bardzo często
Duszność	

Działanie niepożądane (MedDRA) Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	
Biegunka	Bardzo często
Nudności	
Wymioty	
Ból brzucha	
Niestrawność	Często
Wzdęcia z oddawaniem gazów	
Ból w górnej części brzucha	
Zaparcia	
Owrzodzenia jamy ustnej	
Utrudnione połykanie	
Wzdęcie brzucha	
Zapalenie trzustki	
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	
Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Często
Nieprawidłowa czynność wątroby	
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	
Zapalenie skóry	Bardzo często
Pocenie nocne	Często
Świąd	
Wysypka	
Łysienie	
Suchość skóry	Niezbędnie często
Pokrzywka	
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	
Bóle pleców	Często
Bóle mięśni	
Bóle stawów	
Skurcze mięśni	
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	
Zaburzenia czynności nerek	Często
Zmniejszenie klirensu kreatyniny	
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	
Niewydolność nerek	Niezbędnie często
Krwiomocz	
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:</i>	
Bezpłodność u mężczyzn	Niezbędnie często
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	
Gorączka	Bardzo często
Zmęczenie	
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Często
Ból	
Dreszcze	
Złe samopoczucie	

Działanie niepożądane (MedDRA) Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości
Oslabienie	
Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często

* Częstości występowania tych działań niepożądanych podano na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu. Wszystkie inne kategorie częstości są oparte na podstawie zgłoszonych częstości w badaniach klinicznych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Neutropenia

Nie można określić ryzyka wystąpienia neutropenii na podstawie liczby neutrofilii przed rozpoczęciem leczenia. Neutropenia pojawia się na ogół w pierwszym lub drugim tygodniu leczenia indukcyjnego oraz po podaniu skumulowanej dawki leku ≤ 200 mg/kg mc. Liczba komórek na ogół ulega normalizacji w ciągu 2 do 5 dni po odstawieniu leku lub po zmniejszeniu dawki (patrz punkt 4.4).

Ciężka neutropenia

Ciężką neutropenię zgłaszano częściej u pacjentów z HIV (14%) otrzymujących leczenie podtrzymujące walgancyklowirem, gancyklowir w postaci doustnej lub dożyłnej (n=1704), niż u pacjentów po transplantacji narządów otrzymujących walgancyklowir lub gancyklowir w postaci doustnej. U pacjentów otrzymujących walgancyklowir lub doustny gancyklowir do 100. dnia po transplantacji, częstość występowania ciężkiej neutropenii wyniosła odpowiednio 5% i 3%, natomiast u pacjentów otrzymujących walgancyklowir do 200. dnia po transplantacji, częstość występowania ciężkiej neutropenii wyniosła 10%.

Małopłytkowość

Pacjenci z małą wyjściową liczbą płytek krwi ($< 100\ 000$ / μ l) są w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia małopłytkowości. Pacjenci z jatrogenną immunosupresją z powodu przyjmowania leków immunosupresyjnych są w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia małopłytkowości w porównaniu do pacjentów z AIDS (patrz punkt 4.4). Ciężka trombocytopenia może być związana z krwawieniem potencjalnie zagrażającym życiu.

Napady drgawkowe

Zgłaszano występowanie napadów drgawkowych u pacjentów przyjmujących równocześnie imipenem z cylastatyną oraz gancyklowir (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Odwarstwienie siatkówki

Ta reakcja niepożądana była zgłaszana wyłącznie w badaniach u pacjentów zakażonych wirusem HIV leczonych Cymevene z powodu cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

U pacjentów przyjmujących gancyklowir często dochodzi do reakcji w miejscu wstrzyknięcia. W celu zmniejszenia ryzyka miejscowego podrażnienia tkanek, produkt leczniczy Cymevene należy podawać zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania gancyklowiru u dzieci w wieku < 12 lat, jednak na podstawie doświadczenia w stosowaniu walgancyklowiru, proleku gancyklowiru, całkowity profil bezpieczeństwa aktywnego leku jest podobny u dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych. Neutropenia występuje częściej u dzieci i młodzieży, nie występuje jednak korelacja pomiędzy neutropenią a działaniami niepożądanymi związanymi z zakażeniem u dzieci i młodzieży. Większe ryzyko cytopenii u noworodków i niemowląt uzasadnia konieczność starannego monitorowania morfologii krwi w tych grupach wiekowych (patrz punkt 4.4).

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące noworodków i niemowląt z HIV/AIDS lub z objawami wrodzonego zakażenia CMV, leczonych walgancyklowirem lub gancyklowirem, jednak profil bezpieczeństwa stosowania wydaje się być zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa walgancyklowiru/gancyklowiru.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przypadki przedawkowania gancyklowiru podawanego dożylnie, niektóre ze skutkiem śmiertelnym, zgłoszono na podstawie badań klinicznych oraz doświadczeń po wprowadzeniu leku do obrotu.

W większości przypadków nie odnotowano wystąpienia działań niepożądanych lub wystąpiło jedno lub kilka z poniższych działań niepożądanych:

- toksyczny wpływ na układ krwiotwórczy: zahamowanie czynności szpiku, w tym pancytopenia, aplazja szpiku, leukopenia, neutropenia, granulocytopenia;
- toksyczny wpływ na wątrobę: zapalenie wątroby, zaburzenie czynności wątroby;
- toksyczny wpływ na nerki: nasilenie krwimoczu u pacjenta z występującym wcześniej zaburzeniem czynności nerek, ostra niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny;
- toksyczny wpływ na układ pokarmowy: ból brzucha, biegunka, wymioty;
- toksyczny wpływ na układ nerwowy: uogólnione drżenia, napady drgawkowe.

Postępowanie

Gancyklowir jest usuwany podczas hemodializy, dlatego wykonanie hemodializy może być korzystne w celu zmniejszenia narażenia na lek pacjentów, którzy otrzymali nadmierne dawki gancyklowiru (patrz punkt 5.2).

Dodatkowe informacje o specjalnych grupach pacjentów

Zaburzenie czynności nerek: u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek po przedawkowaniu gancyklowiru może dojść do nasilenia toksycznego wpływu na nerki (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Brak konkretnych informacji.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnoustrojowego, preparaty działające bezpośrednio na wirusy, nukleozydy i nukleotydy (bez inhibitorów odwrotnej transkryptazy), kod ATC: J05AB06.

Mechanizm działania

Gancyklowir jest syntetycznym analogiem 2'-deoksyguanozyny, hamującym replikację wirusów Herpes *in vitro* i *in vivo*. Wrażliwe na jego działanie są ludzkie wirusy: wirus cytomegalii (HCMV), wirus opryszczki zwykłej typu 1 i 2 (HSV 1 i HSV 2), ludzki wirus opryszczki typu 6, 7 i 8 (HHV 6, HHV 7, HHV 8), wirus Epsteina-Barr (EBV), wirus Varicella zoster (VZV) i wirus zapalenia wątroby typu B. Badania kliniczne ograniczono do oceny skuteczności leku u pacjentów zakażonych wirusem cytomegalii.

W komórkach zakażonych wirusem CMV gancyklowir jest początkowo fosforylowany przez wirusową kinazę białkową UL97 do monofosforanu gancyklowiru. Dalsza fosforylacja, przebiegająca z udziałem kilku komórkowych kinaz, prowadzi do wytworzenia trifosforanu, który jest następnie powoli metabolizowany wewnątrzkomórkowo. Wykazano, że metabolizm trifosforanu zachodzi w komórkach zakażonych wirusami HSV i CMV, z okresem półtrwania leku po usunięciu zewnątrzkomórkowego gancyklowiru wynosi odpowiednio 18 oraz od 6 do 24 godzin. Ponieważ fosforylacja zależy w znacznym stopniu od kinazy wirusowej, fosforylacja gancyklowiru ma miejsce przede wszystkim w komórkach zakażonych wirusem.

Działanie wirusostatyczne gancyklowiru wynika z hamowania syntezy DNA wirusa w dwóch mechanizmach: (1) kompetencyjnego zahamowania wbudowywania trifosforanu deoksyguanozyny do łańcucha DNA wirusa, przebiegającego z udziałem polimerazy DNA, oraz (2) wbudowywania trifosforanu gancyklowiru do DNA wirusa, powodując zahamowanie lub znaczne ograniczenie wydłużania łańcucha wirusowego DNA.

Aktywność przeciwwirusowa

Aktywność przeciwwirusowa *in vitro*, mierzona jako IC₅₀ gancyklowiru w odniesieniu do CMV, mieści się w zakresie od 0,08 μM (0,02 μg/ml) do 14 μM (3,57 μg/ml).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Oporność wirusów

U pacjentów, u których obserwuje się powtarzającą się słabą odpowiedź kliniczną lub przetrwałą wydalanie wirusów w czasie leczenia, należy wziąć pod uwagę możliwość występowania oporności wirusów.

Do rozwoju oporności wirusów na gancyklowir może dojść w mechanizmie selekcji wirusów ze zmutowanym genem kinazy białka wirusowego (UL97) warunkującym monofosforylację gancyklowiru lub genem polimerazy wirusowej (UL54). Wirusy z mutacją genu kinazy białka wirusowego UL97 są odporne wyłącznie na gancyklowir, podczas gdy wirusy z mutacją genu UL54 są odporne na gancyklowir, ale mogą wykazywać oporność krzyżową na inne leki przeciwwirusowe, które również hamują polimerazę wirusową.

Dzieci i młodzież

W prospektywnym badaniu, obejmującym 36 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży ze znacznie obniżoną odpornością (w wieku od 6 miesięcy do 16 lat) z zakażeniem wirusem HIV i CMV gancyklowir podawano dożylnie w dawce 5 mg/kg mc. na dobę przez 2 dni, a następnie doustnie przez okres, którego mediana wynosiła 32 tygodnie. Skuteczność oraz profil toksyczności gancyklowiru były porównywalne do tych, które obserwowano u osób dorosłych. Stosowanie gancyklowiru było związane ze zmniejszonym wykrywaniem CMV metodą posiewu lub przy użyciu reakcji łańcuchowej polimerazy. Neutropenia była jedynym ciężkim niepożądanym działaniem leku obserwowanym w trakcie badania. Mimo że żadne z dzieci nie wymagało odstawienia leku, u czworga konieczne było podanie czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) w celu utrzymania bezwzględnej liczby neutrofilów > 400 komórek/mm³.

W retrospektywnym badaniu 122 dzieci po przeszczepie wątroby (w wieku od 16 dni do 18 lat, mediana wieku 2,5 roku) otrzymywały gancyklowir dożylnie przez co najmniej 14 dni w dawce 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę, a następnie były monitorowane w kierunku zakażenia CMV metodą PCR. U 43 pacjentów ryzyko choroby CMV określono jako wysokie, a u 79 pacjentów – jako zwykłe. Bezobjawowe zakażenie CMV stwierdzono metodą PCR u 34,4% pacjentów i było ono bardziej prawdopodobne u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka w porównaniu do pacjentów z grupy zwykłego ryzyka (58,1% w por. do 21,8%, $p = 0,0001$). Choroba CMV wystąpiła u 12 (9,8%) pacjentów (8 pacjentów wysokiego ryzyka w porównaniu do 4 pacjentów zwykłego ryzyka, $p = 0,03$). U trzech pacjentów nastąpiło ostre odrzucenie w ciągu 6 miesięcy po stwierdzeniu CMV, ale u 13 pacjentów choroba CMV była poprzedzona odrzuceniem. Nie stwierdzono żadnych zgonów wtórnych do choroby CMV. Ogółem 38,5% pacjentów nie otrzymywało leków przeciwwirusowych, oprócz leków stosowanych w profilaktyce pooperacyjnej.

W analizie retrospektywnej porównywano bezpieczeństwo i skuteczność stosowania gancyklowiru oraz walgancyklowiru u 92 dzieci i młodzieży po przeszczepieniu nerki lub wątroby (w wieku od 7 miesięcy do 18 lat, mediana wieku 9 lat). Wszystkie dzieci otrzymywały gancyklowir podawany dożylnie w dawce 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie po zabiegu przeszczepienia narządu. Dzieci leczone przed 2004 rokiem otrzymywały następnie gancyklowir podawany doustnie w dawce od 30 mg/kg mc. na dawkę do 1 g/dawkę trzy razy na dobę ($n = 41$), natomiast dzieci leczone po 2004 roku otrzymywały walgancyklowir w dawce do 900 mg raz na dobę ($n = 51$). Całkowita częstość występowania CMV wynosiła 16% (15/92 pacjentów). Czas do wystąpienia zakażenia CMV był porównywalny w obu grupach.

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym 100 noworodków (w wieku ≤ 1 miesiąca) z objawową wrodzoną chorobą CMV z zajęciem OUN otrzymywały gancyklowir podawany dożylnie w dawce 6 mg/kg mc. co 12 godzin przez 6 tygodni lub nie otrzymywały leku. Spośród 100 pacjentów włączonych do badania u 42 spełniających wszystkie kryteria badania przeprowadzono badanie audiometryczne na początku badania oraz badanie kontrolne po 6 miesiącach. Spośród nich 25 otrzymywało gancyklowir, a 17 nie otrzymywało żadnego leku. Spośród 25 pacjentów przyjmujących gancyklowir u 21 nastąpiła poprawa słuchu lub utrzymanie prawidłowego słuchu po 6 miesiącach w porównaniu do stanu wyjściowego, w porównaniu do 10/17 pacjentów z grupy kontrolnej (odpowiednio 84% i 59%, $p = 0,06$). U żadnego z pacjentów przyjmujących gancyklowir nie nastąpiło pogorszenie słuchu po 6 miesiącach w porównaniu do stanu wyjściowego, w porównaniu do 7 pacjentów z grupy kontrolnej ($p < 0,01$). Po roku od rozpoczęcia badania u 5/24 pacjentów otrzymujących gancyklowir oraz u 13/19 pacjentów z grupy kontrolnej nastąpiło pogorszenie słuchu ($p < 0,01$). W trakcie badania u 29/46 pacjentów otrzymujących gancyklowir wystąpiła neutropenia, w porównaniu do 9/43 pacjentów z grupy kontrolnej ($p < 0,1$). Podczas badania doszło do 9 zgonów, 3 w grupie pacjentów przyjmujących gancyklowir oraz 6 w grupie kontrolnej. Żaden zgon nie był związany z badanym lekiem.

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym III fazy 100 noworodków (w wieku 3–33 dni, mediana wieku 12 dni) z ciężką objawową wrodzoną chorobą CMV z zajęciem OUN otrzymywały gancyklowir podawany dożylnie w dawce 6 mg/kg mc. dwa razy na dobę przez 6 tygodni ($n = 48$) lub nie otrzymywały leku przeciwwirusowego ($n = 52$). U niemowląt otrzymujących

gancyklowir obserwowano lepszy rozwój układu nerwowego w 6. i 12. miesiącu, w porównaniu do niemowląt, które nie otrzymywały leku przeciwwirusowego. Chociaż u pacjentów otrzymujących gancyklowir obserwowano mniejszy odsetek opóźnień oraz bardziej prawidłowy rozwój neurologiczny, mimo to większość z nich była opóźniona w stosunku do tego, co uznaje się za prawidłowy rozwój w 6. tygodniu, 6. miesiącu lub 12. miesiącu życia. W tym badaniu nie oceniano bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego.

W badaniu retrospektywnym oceniano wpływ stosowania leków przeciwwirusowych na utratę słuchu (ang. late-onset hearing loss) u niemowląt z wrodzonym zakażeniem CMV (w wieku od 4 do 34 miesięcy, średnia wieku $10,3 \pm 7,8$ miesiąca, mediana wieku 8 miesięcy). Do badania włączono 21 niemowląt z prawidłowym słuchem po urodzeniu, u których nastąpiła utrata słuchu (late-onset hearing loss).

Stosowano jeden z poniższych schematów leczenia przeciwwirusowego:

- gancyklowir podawany dożylnie w dawce 5 mg/kg mc. codziennie przez 6 tygodni, a następnie walgancyklowir podawany doustnie w dawce 17 mg/kg mc. dwa razy na dobę przez 6 tygodni, następnie codziennie aż do 1 roku życia, lub
- walgancyklowir podawany doustnie w dawce 17 mg/kg mc. dwa razy na dobę przez 12 tygodni, następnie codziennie przez 9 miesięcy.

Żadne z dzieci nie wymagało implantu ślimakowego, a utrata słuchu uległa poprawie w 83% uszu, w których nastąpiła utrata słuchu na początku badania. Neutropenia była jedynym zgłaszanym działaniem niepożądanym, a u żadnego z pacjentów nie było konieczności odstawienia leku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ekspozycja układowa ($AUC_{0-\infty}$) zgłaszana po podaniu pojedynczej dożylniej infuzji gancyklowiru w dawce 5mg/kg mc. w ciągu 1 godziny dorosłym biorcom przeszczepu wątroby wynosiła przeciętnie 50,6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (CV% 40). W tej populacji pacjentów maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) wyniosło średnio 12,2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (CV% 24).

Dystrybucja

Dla dożylniej postaci gancyklowiru obserwowano korelację pomiędzy objętością dystrybucji i masą ciała. Wartości objętości dystrybucji w stanie równowagi wahały się od 0,54 do 0,87 l/kg. Wiązanie leku z białkami osocza wynosiło 1–2% przy stężeniu gancyklowiru wynoszącym 0,5 i 51 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Gancyklowir przenika do płynu rdzeniowo-mózgowego, gdzie obserwowano stężenia leku wynoszące 24–67% odpowiednich stężeń w osoczu.

Metabolizm

Gancyklowir nie jest metabolizowany w znaczącym stopniu.

Eliminacja

Główną drogą eliminacji jest wydalanie niezmienionego gancyklowiru przez nerki w procesie przesączania kłębuszkowego oraz aktywne wydzielanie kanalikowe. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek w moczu wykrywano ponad 90% podanej dożylnie dawki gancyklowiru w postaci niezmienionej w ciągu 24 godzin. Średni klirens ogólnoustrojowy wahał się od $2,64 \pm 0,38$ ml/min/kg (N = 15) do $4,52 \pm 2,79$ ml/min/kg (N = 6), a klirens nerkowy wahał się od $2,57 \pm 0,69$ ml/min/kg (N = 15) do $3,48 \pm 0,68$ ml/min/kg (N = 20), co odpowiadało 90–101% podanej dawki gancyklowiru. Okresy półtrwania u pacjentów bez zaburzeń czynności nerek wahały się od $2,73 \pm 1,29$ (N = 6) do $3,98 \pm 1,78$ godziny (N = 8).

Liniowość lub nieliniowość

Gancyklowir podawany dożylnie wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie 1,6-5,0 mg/kg mc.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Całkowity klirens gancyklowiru w ustroju jest skorelowany w sposób liniowy z klirensem kreatyniny. U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaobserwowano, że średnie klirensy ogólnoustrojowe wynoszą 2,1, 1 i 0,3 ml/min/kg. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek okres półtrwania w fazie eliminacji jest wydłużony. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek okres półtrwania w fazie eliminacji zwiększył się 10-krotnie (patrz punkt 4.2 dotyczący zmiany dawki wymaganej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek poddawani hemodializie

Hemodializa zmniejsza stężenia gancyklowiru w osoczu krwi o około 50% po podaniu dożylnym podczas sesji hemodializy trwającej 4 godziny.

W czasie hemodializy przerywanej szacowany klirens gancyklowiru wynosił od 42 do 92 ml/min, a w konsekwencji okres półtrwania pomiędzy dializami wynosił od 3,3 do 4,5 godziny. Podczas pojedynczej sesji hemodializy frakcja usuniętego gancyklowiru wahała się od 50% do 63%.

Szacowane wartości klirensu gancyklowiru podczas dializy ciągłej były niższe (4,0–29,6 ml/min), lecz następowało większe usuwanie gancyklowiru między dawkami.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Cymevene u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Zaburzenia czynności wątroby nie powinny mieć wpływu na farmakokinetykę gancyklowiru, ponieważ jest on wydalany przez nerki i dlatego nie ma specyficznych zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę gancyklowiru podawanego dożylnie (w dawce 200 mg/m² pc.) analizowano w dwóch badaniach z udziałem dzieci i młodzieży będących biorcami przeszczepu wątroby (n=18) i nerki (n=25), w wieku od 3 miesięcy do 16 lat i oceniano za pomocą modelu farmakokinetyki populacyjnej. Klirens kreatyniny (CrCL) został uznany za statystycznie znamienne współzmienną klirensu gancyklowiru, a wzrost pacjenta zidentyfikowano jako statystycznie znamienne współzmienną klirensu gancyklowiru, objętości dystrybucji w stanie równowagi i objętości dystrybucji w kompartmentcie obwodowym. Po uwzględnieniu CrCL i wzrostu w modelu, zostały wyjaśnione widoczne różnice w farmakokinetyce gancyklowiru w różnych grupach wiekowych i ani wiek, płeć, ani rodzaj przeszczepianego narządu nie były znamienymi współzmiennymi w tych populacjach. W Tabeli 1 przedstawiono szacunkowe wartości parametrów farmakokinetycznych w tych grupach wiekowych.

Tabela 1 Parametry farmakokinetyczne po dożylnym podaniu gancyklowiru wg BSA (200mg/m²) u biorców narządów mięsnych nerki i wątroby, podane jako mediany (minimum-maksimum).

	< 6 lat n=17	6 do <12 lat n=9	≥12 do ≤16 lat 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)
Vobw (l)	5,81 (2,9-11,5)	16,4 (11,3-20,1)	27 (10,6-39,3)
Vss (l)	8,06 (3,35-16,6)	22,1 (14,6-30,1)	37,9 (16,5-57,2)
AUC _{0-24h} (µg.h/ml)	24,3 (14,1-38,9)	40,4 (17,7-48,6)	37,6 (19,2-80,2)
Cmax (µg/ml)	12,1 (9,17-15)	13,3 (4,73-15)	12,4 (4,57-30,8)

Ponadto, Farmakokinetykę gancyklowiru podawanego dożylnie wg schematu dawkowania zatwierdzonego dla pacjentów dorosłych (5mg/kg mc. w infuzji dożylnej podawanej w ciągu 1 godziny) badano w małej grupie niemowląt i dzieci z prawidłową czynnością nerek w wieku od 9 miesięcy do 12 lat (n=10, średnio 3,1 lat). Ekspozycja mierzona średnią wartością $AUC_{0-\infty}$ w dniu 1. (n=10) i AUC_{0-12} w dniu 14. (n=7) wyniosły $19,4 \pm 7,1$ i $24,1 \pm 14,6$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, przy odpowiadających im wartościach C_{max} wynoszących odpowiednio $7,59 \pm 3,21$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ (1. dzień) i $8,31 \pm 4,9$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ (14. dzień). Obserwowano tendencję do mniejszej ekspozycji u młodszych pacjentów z grupy dzieci i młodzieży przy dawkowaniu opartym na masie ciała stosowanym w tym badaniu. U dzieci w wieku do 5 lat średnie wartości $AUC_{0-\infty}$ w dniu 1. (n=7) i $AUC_{0-12\text{h}}$ w dniu 14. (n=4) wyniosły $17,7 \pm 5,5$ i $17,1 \pm 7,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

Schemat dawkowania gancyklowiru podawanego dożylnie oparty na BSA i czynności nerek ($3 \times \text{BSA} \times \text{CrCLS}$), wywodzący się z algorytmu dawkowania walgancyklowiru u dzieci i młodzieży skutkuje podobną ekspozycją na gancyklowir w populacji dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do 16 lat (patrz Tabela 2).

Tabela 2 Symulacja* $AUC_{0-24\text{h}}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$) gancyklowiru u dzieci i młodzieży leczonych gancyklowirem (mg) dawkowanym wg schematu $3 \times \text{BSA} \times \text{CrCLS}$ w infuzji trwającej 1 godzinę.

	< 4 miesiące	≥ 4 miesiące do ≤ 2 lat	> 2 do < 6 lat	≥ 6 do < 12 lat	≥ 12 do ≤ 16 lat	Wszyscy pacjenci
Liczba pacjentów objętych symulacją	781	384	86	96	126	1473
Mediana	55,6	56,9	54,4	51,3	51,4	55,4
Średnia	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
Maks	124,1	133,0	105,7	115,2	94,1	133,0
Pacjenci $AUC < 40$ $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$	89 (11%)	38 (10%)	13 (15%)	23 (24%)	28 (22%)	191 (13%)
Pacjenci $AUC 40-60$ $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$	398 (51%)	195 (51%)	44 (51%)	41 (43%)	63 (50%)	741 (50%)
Pacjenci $AUC > 60$ $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$	294 (38%)	151 (39%)	29 (34%)	32 (33%)	35 (28%)	541 (37%)

AUC = pole pod krzywą zależności stężenia od czasu; BSA =powierzchnia ciała; CrCL =klirens kreatyniny; maks =maksimum; min =minimum.

* Symulacji dokonano przy użyciu zwalidowanego modelu farmakokinetyki w populacji dzieci i młodzieży oraz danych demograficznych pochodzących od dzieci i młodzieży otrzymujących walgancyklowir lub gancyklowir w badaniach klinicznych (n=1473 zapisów danych)

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań z udziałem dorosłych w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Gancyklowir wykazywał działanie mutagenne w komórkach chłoniaka myszy oraz klastogenne w komórkach ssaków. Wyniki te były zgodne z wynikami badań wykazujących rakotwórcze działanie gancyklowiru u myszy. Gancyklowir jest potencjalnym czynnikiem rakotwórczym.

Gancyklowir powoduje zaburzenie płodności oraz wykazuje działanie teratogenne u zwierząt. Na podstawie wyników badań na zwierzętach, w których ogólne narażenie na gancyklowir w dawkach niższych niż dawki lecznicze powodowało zahamowanie spermatogenezy, za prawdopodobne uważa się zahamowanie spermatogenezy u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wodorotlenek sodu (do ustalenia pH)

Kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W związku z brakiem badań zgodności farmaceutycznej, nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6. Nie stosować bakteriostatycznej wody do wstrzykiwań zawierającej paraben (parahydrobenzoesany), ponieważ wykazują one niezgodność z produktem leczniczym Cymevene i mogą powodować jego wytrącanie.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po przygotowaniu:

Wykazano, że chemiczna i fizyczna stabilność roztworu po rekonstytucji utrzymuje się przez 12 godzin w temperaturze 25°C po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań.

Nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie został użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiedzialny jest użytkownik.

Po rozcieńczeniu:

Wykazano, że chemiczna i fizyczna stabilność roztworu utrzymuje się przez 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C (nie zamrażać).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji Cymevene powinien być zużyty natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiedzialny jest użytkownik. Czas przechowywania nie może być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C, chyba że roztwór został przygotowany i rozcieńczony w kontrolowanych, zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po przygotowaniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklana fiolka zawierająca jedną dawkę 10 ml zamknięta korkiem z gumy laminowanej/silikonowanej fluoro-żywicą i kapslem aluminiowym typu flip-off.

Dostępne są opakowania zawierające 1 fiolkę lub 5 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Z produktem leczniczym Cymevene należy obchodzić się ostrożnie.

Ze względu na potencjalne teratogenne i karcynogenne działanie produktu leczniczego Cymevene u ludzi konieczne jest zachowanie ostrożności w czasie przygotowania i stosowania roztworów produktu leczniczego Cymevene. Unikać wdychania oraz bezpośredniego kontaktu proszku zawartego w fiolkach lub bezpośredniego kontaktu roztworu produktu leczniczego ze skórą lub z błonami

śluzowymi. Roztwory produktu leczniczego Cymevene wykazują odczyn zasadowy (pH ~11). W razie bezpośredniego kontaktu narażone miejsce należy starannie umyć wodą z mydłem, a w razie kontaktu z oczami przemyć je bieżącą wodą.

Przygotowanie koncentratu roztworu:

Należy stosować odpowiednie techniki aseptyczne podczas przygotowania liofilizowanego produktu leczniczego Cymevene.

1. Należy usunąć korek typu flip-off i odsłonić środkową część gumowego korka. Pobrać strzykawką 10 ml wody do wstrzykiwań, wprowadzić igłę przez środek gumowego korka i powoli wstrzyknąć wodę do fiolki, kierując igłę w stronę ściany fiolki. **Nie stosować bakteriostatycznej wody do wstrzykiwań zawierającej parabeny (parahydrobenzoesany), ponieważ wykazują one niezgodność z produktem leczniczym Cymevene.**
2. Fiolkę należy delikatnie wytrząsać w celu całkowitego zwilżenia produktu leczniczego.
3. Fiolkę należy delikatnie obracać/wytrząsać przez kilka minut w celu uzyskania przezroczystego koncentratu roztworu.
4. Przed rozcieńczeniem przy użyciu kompatybilnego rozpuszczalnika przygotowany koncentrat roztworu należy dokładnie obejrzeć w celu upewnienia się, czy produkt rozpuścił się oraz czy nie zawiera cząstek stałych. Przygotowany roztwór produktu leczniczego Cymevene ma kolor od bezbarwnego do jasnożółtego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

Przygotowanie rozcieńczonego roztworu do infuzji:

Z fiolki z koncentratem produktu leczniczego Cymevene za pomocą strzykawki pobrać dawkę odpowiednią do masy ciała pacjenta i dodać do odpowiedniego roztworu do infuzji. Do przygotowanego roztworu dodać 100 ml rozcieńczalnika. Nie zaleca się podawania w infuzji roztworu o stężeniu większym niż 10 mg/ml.

Wykazano, że roztwór chlorku sodu, 5% roztwór glukozy, roztwór Ringera lub roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu wykazują zgodność chemiczną lub fizyczną z produktem leczniczym Cymevene.

Produktu leczniczego Cymevene nie należy mieszać z innymi produktami przeznaczonymi do podawania dożylnego.

Rozcieńczony roztwór należy następnie podać we wlewie dożylnym w ciągu 1 godziny, zgodnie z instrukcją w punkcie 4.2. Produktu leczniczego nie należy podawać we wstrzyknięciu domięśniowym lub podskórnym, ponieważ ze względu na wysokie pH (~11) roztworu gancyklowiru może to powodować silne podrażnienie tkanek.

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

Postępowanie z odpadami

Produkt przeznaczony jest wyłącznie do użytku jednorazowego. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Świadectwo Rejestracji Nr 6459; Świadectwo Rejestracji Nr R/1898; Pozwolenie nr R/1898

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 listopada 1995

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 kwietnia 2016

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

kwiecień 2020