

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka zawiera 500 mg gancyklowiru (*Ganciclovirum*) w postaci 546 mg gancyklowiru sodowego.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Jałowy, liofilizowany proszek koloru białego lub białawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Cymevene proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji przeznaczony jest do stosowania w leczeniu zagrażającego życiu lub zagrażającego utratą wzroku zakażenia cytomegalowirusem (CMV) u pacjentów z obniżoną odpornością.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt przeznaczony jest do podawania dożylnego.

Po sporządzeniu koncentratu poprzez dodanie 10 ml wody do wstrzykiwań, z fiolki należy pobrać obliczoną, odpowiednią do masy ciała pacjenta i wskazań terapeutycznych, objętość koncentratu (stężenie gancyklowiru: 50 mg/ml) i dodać do właściwego płynu infuzyjnego (na ogół o objętości 100 ml). Tak przygotowany roztwór podaje się w infuzji trwającej 1 godzinę. Nie zaleca się sporządzania roztworów do infuzji o stężeniu przekraczającym 10 mg/ml (patrz punkt 6.6).

Dorośli pacjenci

Leczenie początkowe (indukcyjne): podawać lek w stężeniu 5 mg/kg mc. ze stałą szybkością w ciągu 1 godziny co 12 godzin (w dawce 10 mg/kg mc./dobę) przez okres od 14 do 21 dni.

Leczenie długotrwałe (podtrzymujące): u pacjentów z obniżoną odpornością, narażonych na ryzyko nawrotu cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki, można zastosować kurs leczenia podtrzymującego. Zaleca się podawanie leku w infuzji dożylnej w dawce 6 mg/kg mc. raz na dobę przez 5 dni w tygodniu, bądź też w dawce 5 mg/kg mc. raz na dobę 7 dni w tygodniu.

Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

Konieczne jest monitorowanie stężenia kreatyniny w surowicy lub wartości klirensu kreatyniny. Dawkowanie należy zmodyfikować odpowiednio do wartości klirensu kreatyniny, jak podano w poniższej tabeli (patrz punkt 4.4 oraz punkt 5.2).

Szacunkową wartość klirensu kreatyniny (ml/min) można obliczyć na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy zgodnie z poniższym wzorem:

Mężczyźni:

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

Kobiety:

$$Cl_{\text{kreat}} = 0,85 \times \text{odpowiednia wartość dla mężczyzn}$$

Klirens kreatyniny	Dawka początkowa	Dawka podtrzymująca
≥ 70 ml/min	5,0 mg/kg mc. co 12 godzin	5,0 mg/kg mc./dobę
50–69 ml/min	2,5 mg/kg mc. co 12 godzin	2,5 mg/kg mc./dobę
25–49 ml/min	2,5 mg/kg mc./dobę	1,25 mg/kg mc./dobę
10–24 ml/min	1,25 mg/kg mc./dobę	0,625 mg/kg mc./dobę
<10 ml/min	1,25 mg/kg mc./3 razy w tygodniu po hemodializie*	0,625 mg/kg mc./3 razy w tygodniu po hemodializie*

*dawkowanie można modyfikować w zależności od rodzaju stosowanej terapii nerkozastępczej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań nad skutecznością czy bezpieczeństwem stosowania produktu Cymevene u pacjentów w podeszłym wieku. Ponieważ w tej grupie chorych często stwierdza się niewydolność nerek, lek należy u nich stosować ze szczególnym uwzględnieniem stanu czynności tych narządów (patrz wyżej).

Dzieci

Istnieją jedynie ograniczone doświadczenia kliniczne z leczeniem pacjentów w wieku poniżej 12 lat (patrz punkt 4.4 oraz punkt 5.2). Stwierdzone działania niepożądane były podobne do obserwowanych u dorosłych. Jednakże podczas stosowania produktu Cymevene u dzieci konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności ze względu na możliwość odległego działania kancerogennego i toksycznego wpływu na reprodukcję. Lek można stosować jedynie wtedy, gdy korzyści z leczenia przeważają ryzyko.

Nie zaleca się stosowania leku w leczeniu wrodzonych lub noworodkowych zakażeń wirusem CMV.

Pacjenci z ciężką postacią leukopenii, neutropenii, niedokrwistości, małopłytkowości i pancytopenii

Przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z informacjami zawartymi w punktach 4.3 i 4.4.

Jeśli w czasie leczenia produktem Cymevene wystąpią znaczne zaburzenia parametrów hematologicznych, należy rozważyć zastosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu lub przerwanie leczenia (patrz punkt 4.4 oraz punkt 4.8).

Zmniejszanie dawek

Należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki dobowej u pacjentów z lżejszą neutropenią lub innymi cytopeniami. Dochodzi na ogół do normalizacji liczby krwinek w ciągu 3 do 7 dni od przerwania podawania leku lub obniżenia jego dawki. W miarę poprawy morfologii krwi, wskazującej na poprawę funkcjonowania szpiku, można stopniowo zwiększać dawki, jednocześnie starannie kontrolując liczbę białych krwinek.

Sposób podawania leku

Produkt Cymevene jest proszkiem do sporządzania roztworu do infuzji dożylniej. W celu przygotowania roztworu do infuzji należy postępować zgodnie z instrukcją zamieszczoną w punkcie 6.6.

Produkt Cymevene można podawać wyłącznie w infuzji dożylniej, najlepiej przez plastikowy cewnik, do żyły z odpowiednim przepływem krwi.

Uwaga

Produktu Cymevene nie należy podawać w szybkiej infuzji dożylniej ani w szybkim wstrzyknięciu (*bolus*), ponieważ nadmierne stężenia w osoczu mogą zwiększać toksyczność leku.

Z uwagi na wysokie pH roztworu (około 11) wstrzyknięcia domięśniowe lub podskórne mogą powodować silne podrażnienie tkanek.

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

Konieczne jest ostrożne obchodzenie się z produktem Cymevene, zgodnie z informacjami w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Cymevene jest przeciwwskazane u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na gancyklowir lub walgancyklowir.

Ponieważ budowa chemiczna gancyklowiru jest podobna do acyklowiru i walacyklowiru, istnieje możliwość nadwrażliwości krzyżowej na te substancje. Dlatego też produktu Cymevene nie można stosować u pacjentów z nadwrażliwością na acyklowir lub walacyklowir.

Nie należy rozpoczynać leczenia pacjenta produktem Cymevene, jeśli całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych jest mniejsza niż 500/ μ l, jeśli liczba płytek jest mniejsza niż 25 000/ μ l lub jeśli stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 8 g/dl.

Stosowanie produktu Cymevene jest przeciwwskazane w okresie ciąży i karmienia piersią, patrz punkt 4.6.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest poinformowanie pacjentów o możliwym działaniu szkodliwym dla płodu. W badaniach na zwierzętach gancyklowir wykazywał działanie mutagenne, teratogenne, aspermatogenne, rakotwórcze oraz zaburzał płodność samic. Należy zatem wziąć pod uwagę, że produkt Cymevene jest potencjalnie teratogeny i karcinogeny dla człowieka, i może powodować wady wrodzone i nowotwory (patrz punkt 5.3). Uważa się także, że produkt Cymevene powoduje przemijające lub trwałe zahamowanie spermatogenezy. Kobiety w wieku rozrodczym należy pouczyć o konieczności stosowania skutecznych metod antykoncepcji w okresie leczenia. Mężczyzn należy poinformować o konieczności stosowania antykoncepcji mechanicznej w okresie leczenia i przez co najmniej 90 dni potem, chyba że nie jest możliwe, aby partnerka zaszła w ciążę (patrz punkt 4.6, punkt 4.8 oraz punkt 5.3).

Szczególnie ostrożnie należy stosować produkt Cymevene u dzieci i młodzieży, ponieważ długo stosowany lek może wykazywać działanie rakotwórcze i toksyczne na reprodukcję. Leczenie można prowadzić jedynie, jeśli korzyści ze stosowania leku przewyższają ryzyko.

U pacjentów stosujących produkt Cymevene obserwowano ciężką leukopenię, neutropenię, niedokrwistość, małopłytkowość, pancytopenię, zahamowanie czynności szpiku kostnego i niedokrwistość aplastyczną (patrz punkt 4.2 oraz punkt 4.8).

Konieczne jest zachowanie ostrożności u pacjentów z występującym niedoborem krwinek lub przebyłym w przeszłości polekowym niedoborem krwinek oraz u chorych poddawanych radioterapii.

W czasie leczenia zaleca się ścisłą kontrolę wzoru odsetkowego krwinek i liczby płytek. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek wskazana może być dokładniejsza kontrola parametrów hematologicznych. Jeśli rozwinie się ciężka leukopenia, neutropenia, niedokrwistość i (lub) małopłytkowość, zaleca się zastosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu i (lub) przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2 oraz punkt 4.8).

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek dawkowanie należy zmodyfikować w zależności od wartości klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2 oraz punkt 5.2).

Donoszono o występowaniu drgawek u pacjentów, u których równocześnie z produktem Cymevene podawano imipenem z cylastatyną oraz gancyklowir. Dlatego nie należy stosować produktu Cymevene razem z tym połączeniem leków, chyba że potencjalne korzyści przeważają nad istniejącym ryzykiem (patrz punkt 4.5).

Pacjentów, u których produkt Cymevene stosowany jest równocześnie z didanozyną, lekami hamującymi czynność szpiku kostnego (np. zydowudyną) lub substancjami zaburzającymi czynność nerek, należy uważnie monitorować, ponieważ mogą u nich wystąpić dodatkowe działania toksyczne (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Imipenem z cylastatyną

Zgłaszano występowanie drgawek u pacjentów, u których równocześnie z produktem Cymevene podawano imipenem z cylastatyną. Dlatego nie należy stosować produktu Cymevene razem z tym połączeniem leków, chyba że potencjalne korzyści przeważają nad istniejącym ryzykiem (patrz punkt 4.4).

Probenecyd

Równoczesne podawanie probenecydu i doustnie stosowanego gancyklowiru prowadziło do istotnego statystycznie zmniejszenia wartości klirensu nerkowego gancyklowiru (o 20%), a tym samym – do istotnego statystycznie wzrostu ekspozycji (o 40%). Zmiany te wynikają z interakcji, w której dwie substancje współzawodniczą w procesie wydzielania kanalikowego w nerkach. Dlatego pacjentów otrzymujących równocześnie probenecyd i produkt Cymevene należy ściśle obserwować, czy nie występują u nich objawy toksyczności gancyklowiru.

Zydowudyna

Zastosowanie zydowudyny razem z doustnie podawanym gancyklowirem prowadziło do niewielkiego (17%), lecz istotnego statystycznie zwiększenia AUC zydowudyny. Równoczesne podawanie zydowudyny przyczyniało się również do statystycznie nieistotnej skłonności do obniżania stężeń gancyklowiru. Jednak, ponieważ zarówno zydowudyna, jak i gancyklowir, mogą potencjalnie powodować neutropenię i niedokrwistość, w pewnych warunkach skojarzone leczenie pełnymi dawkami może nie być tolerowane przez niektórych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Didanozyna

Równoczesne stosowanie gancyklowiru (zarówno dożylnie, jak i doustnie) oraz didanozyny powodowało zwiększenie stężeń didanozyny w osoczu. Po doustnym zastosowaniu gancyklowiru w dawkach 3 i 6 g/dobę obserwowano zwiększenie wartości AUC didanozyny o 84–124%. Podobnie, po dożylnym podaniu dawek 5 i 10 mg/kg mc./dobę obserwowano zwiększenie wartości AUC didanozyny o 38–67%. Nie odnotowano klinicznie istotnych zmian stężenia gancyklowiru. Pacjentów należy ściśle obserwować, czy nie występują u nich objawy toksycznego działania didanozyny (patrz punkt 4.4).

Mykofenolan mofetylu (MMF)

Opierając się na wynikach badania po jednokrotnym podaniu zalecanej dawki dożylnej gancyklowiru i doustnej dawki mykofenolanu mofetylu (MMF) oraz znanego wpływu zaburzonej czynności nerek na farmakokinetykę MMF i gancyklowiru, podczas równoczesnego stosowania tych dwóch substancji (które współzawodniczą w procesie wydalania kanalikowego w nerkach) należy spodziewać się zwiększenia stężeń fenolowego glukuronidu kwasu mykofenolowego (MPAG) i gancyklowiru. Ponieważ jednocześnie nie są spodziewane istotne zmiany farmakokinetyki kwasu mykofenolowego (MPA), nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania MMF. Jeśli gancyklowir i MMF stosowane są równocześnie u chorych z zaburzoną czynnością nerek, dawkowanie gancyklowiru należy monitorować, a pacjent powinien znajdować się pod ścisłą obserwacją.

Zalcytabina

Nie obserwowano klinicznie istotnych zmian farmakokinetycznych po równoczesnym podaniu gancyklowiru i zalcytabiny. Ponieważ zarówno walgancyklowir, jak też zalcytabina mogą powodować neuropatię obwodową, należy obserwować czy u pacjenta nie występują takie zmiany.

Stawudyna

Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych po równoczesnym podaniu stawudyny i doustnej postaci gancyklowiru.

Trimetoprim

Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych po równoczesnym podaniu trimetoprimu i doustnej postaci gancyklowiru. Pomimo to, istnieje możliwość nasilenia toksyczności, ponieważ obie substancje działają hamująco na czynność szpiku kostnego. Dlatego równocześnie stosować te substancje można tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają istniejące ryzyko.

Inne leki przeciwretrowirusowe

Po jednoczesnym podaniu gancyklowiru w stężeniach leczniczych mało prawdopodobne jest jego antagonistyczne lub synergiczne działanie z innymi lekami przeciwretrowirusowymi na hamowanie wirusa HIV lub CMV. Interakcje metaboliczne, np. z inhibitorami proteazy i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NNRTI) są mało prawdopodobne, ponieważ cytochrom P450 nie bierze udziału w metabolizmie gancyklowiru.

Możliwe interakcje z innymi lekami

Istnieje możliwość nasilenia działania toksycznego, jeśli gancyklowir stosuje się równocześnie lub bezpośrednio przed przyjęciem czy po przyjęciu innych leków hamujących replikację w populacjach szybko dzielących się komórek, takich jak występujące w szpiku kostnym, jądrach, warstwie rozrodczej skóry i błonie śluzowej przewodu pokarmowego. Do leków tych należą dapson, pentamidyna, flucytozyna, winkrystyna, winblastyna, adriamycyna, amfoterycyna B, połączenie trimetoprimu i sulfonamidu, analogi nukleozydów i hydroksymocznik.

Ponieważ gancyklowir jest wydalany przez nerki (patrz punkt 5.2), jego toksyczność może się nasilać podczas równoczesnego stosowania z lekami, które zmniejszają jego klirens nerkowy, powodując zwiększenie jego stężenia w organizmie. Klirens nerkowy gancyklowiru może być zmniejszony w dwóch mechanizmach: (a) nefrotoksyczność spowodowana takimi substancjami, jak cydofowir i foskarnet, oraz (b) kompetycyjne hamowanie aktywnego wydzielania kanalikowego w nerkach, np. przez inne analogi nukleozydowe.

Dlatego też wszystkie takie leki można stosować równocześnie z gancyklowirem jedynie wówczas, jeżeli spodziewana korzyść przewyższa istniejące ryzyko (patrz punkt 4.4).

4.6 Ciąża i laktacja**Ciąża**

Brak danych dotyczących stosowania produktu Cymevene w okresie ciąży.

Gancyklowir szybko przenika przez łożysko. Biorąc pod uwagę farmakologiczny mechanizm działania i toksyczny wpływ gancyklowiru na reprodukcję obserwowany w doświadczeniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3), można spodziewać się działania teratogennego u ludzi. Dlatego produktu Cymevene nie należy podawać kobietom w ciąży, ponieważ istnieje wysokie prawdopodobieństwo uszkodzenia rozwijającego się płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym należy pouczyć o konieczności stosowania skutecznych metod antykoncepcji w okresie leczenia. Mężczyzn należy poinformować o konieczności stosowania antykoncepcji mechanicznej w okresie leczenia i przez co najmniej 90 dni później, chyba że nie jest możliwe, aby partnerka zaszła w ciążę (patrz punkt: 5.3).

Karmienie piersią

Brak danych na temat wydzielania gancyklowiru do mleka, jednakże nie można wykluczyć możliwości przenikania leku do mleka i wywoływania ciężkich objawów niepożądanych u karmionych niemowląt. Dlatego konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem gancyklowiru na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

W czasie leczenia produktem Cymevene mogą wystąpić drgawki, senność, zawroty głowy, bezład i (lub) stany splątania. Pacjenci, u których wystąpią wymienione objawy, powinni powstrzymać się od wykonywania zadań wymagających uwagi, takich jak prowadzenie pojazdów mechanicznych i obsługa maszyn, zwłaszcza po spożyciu alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ze strony układu krwiotwórczego są neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość.

Inne istotne działania niepożądane, opisywane po dożylnym lub doustnym podaniu gancyklowiru oraz walgancyklowiru, podano w poniższej tabeli. Walgancyklowir jest prolekiem metabolizowanym do gancyklowiru. Po zastosowaniu gancyklowiru można więc spodziewać się podobnych działań niepożądanych, jak po zastosowaniu walgancyklowiru. Częstość występowania wymienionych poniżej działań niepożądanych oparto na częstości opisywanej w badaniach klinicznych u chorych na AIDS z zapaleniem siatkówki wywołanym wirusem CMV i u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów miękkich.

Poniżej zastosowano następujące kryteria określające częstość występowania: bardzo często $\geq 1/10$, często $\geq 1/100$ i $< 1/10$, niezbyt często $\geq 1/1000$ i $< 1/100$, rzadko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$, bardzo rzadko $< 1/10\ 000$.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Często	posocznica (bakteriemia, wiremia), zapalenie tkanki łącznej, zakażenie dróg moczowych, kandydoza jamy ustnej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego Bardzo często Często Niezbyst często	neutropenia, niedokrwistość małopłytkowość, leukopenia, pancytopenia zahamowanie czynności szpiku kostnego
Zaburzenia układu immunologicznego Niezbyst często	reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Często	zmniejszone łaknienie, jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne Często Niezbyst często	depresja, niepokój, splątanie, zaburzenia logicznego myślenia pobudzenie, zaburzenia psychotyczne
Zaburzenia układu nerwowego Często Niezbyst często	ból głowy, bezsenność, zaburzenia odczuwania smaku, niedoczulica, parestezje, neuropatia obwodowa, drgawki, zawroty głowy (z wyjątkiem zawrotów głowy pochodzenia błędnikowego) drżenie

Zaburzenia oka Często	obrzęk płamki żółtej, odwarstwienie siatkówki,
Niezbyt często	zmętnienia w ciele szklistym, ból oka
Zaburzenia ucha i błędnika Często	ból ucha
Niezbyt często	głuchota
Zaburzenia serca Niezbyt często	arytmie
Zaburzenia naczyniowe Niezbyt często	niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Bardzo często	duszność
Często	kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często	biegunka
Często	nudności, wymioty, ból brzucha, ból nadbrzusza,
Niezbyt często	zaparcie, wzdęcie z oddawaniem gazów, utrudnione połykanie, niestrawność
	wzdęcie brzucha, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Często	zaburzenie czynności wątroby, zwiększenie we krwi
Niezbyt często	aktywności fosfatazy alkalicznej i (lub) aminotransferazy asparaginianowej
	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często	zapalenie skóry, pocenie nocne, świąd
Niezbyt często	łysej, pokrzywka, suchość skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Często	ból pleców, bóle mięśni, bóle stawów, kurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Często	zmniejszenie klirensu kreatyniny, zaburzenie
Niezbyt często	czynności nerek
	krwiomocz, niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Niezbyt często	bezpłodność u mężczyzn
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często	zmęczenie, gorączka, zeszywnienie mięśni, ból, ból w
	klatce piersiowej, złe samopoczucie, osłabienie,
	reakcja w miejscu wstrzyknięcia (tylko postać dożylna gancyklowiru)
Badania diagnostyczne Często	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia
	kreatyniny we krwi

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie dotyczące przedawkowania gancyklowiru podawanego dożylnie

Przypadki przedawkowania gancyklowiru podawanego dożylnie zgłoszono na podstawie badań klinicznych oraz doświadczeń po wprowadzeniu leku do obrotu. W niektórych przypadkach nie odnotowano wystąpienia działań niepożądanych. U większości wystąpił jeden lub kilka z poniższych objawów niepożądanych:

- toksyczny wpływ na układ krwiotwórczy: pancytopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia, granulocytopenia;
 - toksyczny wpływ na wątrobę: zapalenie wątroby, zaburzenie czynności wątroby;
 - toksyczny wpływ na nerki: nasilenie krwimoczu u pacjentów z występującym wcześniej zaburzeniem czynności nerek, ostra niewydolność nerek, podwyższenie stężenia kreatyniny;
 - toksyczny wpływ na układ pokarmowy: ból brzucha, biegunka, wymioty;
 - toksyczny wpływ na układ nerwowy: uogólnione drżenia, drgawki.
- Ponadto u jednego dorosłego pacjenta, któremu wstrzyknięto do ciała szklistej nadmiernej objętości roztworu dożylnego gancyklowiru, wystąpiła czasowa utrata wzroku oraz zamknięcie środkowej tętnicy siatkówki na skutek zwiększenia ciśnienia śródgałkowego, związanego z wstrzykniętą objętością płynu.

W obniżaniu stężeń gancyklowiru w osoczu pacjentów, którzy otrzymali nadmierne dawki gancyklowiru, pomocne mogą być dializa i nawodnienie organizmu (patrz punkt 5.2 – *Farmakokinetyka w szczególnych sytuacjach klinicznych – Pacjenci dializowani*).

Doświadczenie dotyczące przedawkowania wałgancyklowiru

U jednego dorosłego pacjenta wystąpiło, zakończone zejściem śmiertelnym, zahamowanie czynności szpiku kostnego (aplazja szpiku) po kilku dniach podawania dawek co najmniej dziesięciokrotnie wyższych niż zalecane u tego pacjenta stosownie do stopnia osłabienia czynności nerek (obniżony klirens kreatyniny).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; nukleozydy i nukleotydy bez inhibitorów odwrotnej transkryptazy, kod ATC: J05 AB 06

Gancyklowir jest syntetycznym analogiem 2'-deoksyguanozyny, hamującym replikację wirusów *Herpes in vitro* i *in vivo*. Wrażliwe na jego działanie są ludzkie wirusy: wirus cytomegalii (CMV), 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), *Varicella-zoster* (VZV) i wirus zapalenia wątroby typu B. Badania kliniczne ograniczono do oceny skuteczności leku u pacjentów zakażonych cytomegalowirusem.

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 dochodzi do tego w komórkach zakażonych wirusami HSV i CMV, w których okres 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 przebiega preferencyjnie w komórkach zakażonych wirusem.

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

Aktywność przeciwwirusowa *in vitro*, mierzona jako IC₅₀ gancyklowiru w odniesieniu do CMV, mieści się w zakresie od 0,14 μM (0,02 μg/ml) do 14 μM (3,5 μg/ml).

Oporność wirusów

U pacjentów, u których obserwuje się powtarzającą się słabą odpowiedź kliniczną lub przetrwałe wydalenie wirusów w czasie leczenia, należy wziąć pod uwagę możliwość występowania oporności wirusów. Do rozwoju oporności CMV na gancyklowir może dojść w wyniku przedłużonego stosowania gancyklowiru w leczeniu lub profilaktyce, w mechanizmie selekcji wirusów ze zmutowanym genem kinazy białka wirusowego (UL97), warunkującym monofosforylację gancyklowiru i (lub), choć rzadziej, genem polimerazy wirusowej (UL54). Wirusy z mutacją genu kinazy białka wirusowego UL97 są odporne wyłącznie na gancyklowir, podczas gdy wirusy z mutacją genu UL54 mogą wykazywać krzyżową oporność na inne leki przeciwwirusowe o podobnym mechanizmie działania.

Przyjętym roboczo wykładnikiem oporności wirusa CMV na gancyklowir, opartym na oznaczeniach *in vitro*, jest wartość $IC_{50} \geq 12,0 \mu M$, przy czym wartości od $6,0 \mu M$ do $12,0 \mu M$ uważa się za wskazujące na pośredni poziom oporności. Zgodnie z tymi definicjami, u około 4% nieleczonych pacjentów izoluje się szczepy wirusa CMV o wartości IC_{50} spełniającej kryteria albo oporności, albo pośredniej oporności.

W prospektywnym badaniu, obejmującym 76 wcześniej nieleczonych pacjentów z obniżoną odpornością w przebiegu AIDS i z zapaleniem siatkówki wywołanym przez wirusa CMV, rozpoczynających leczenie gancyklowirem (indukcja dożylna i dożylna terapia podtrzymująca lub indukacja dożylna i doustna terapia podtrzymująca) liczba chorych z opornym szczepem wirusa ($IC_{50} > 6,0 \mu M$) zwiększyła się w trakcie leczenia; odpowiednie odsetki na początku oraz po 3, 6 i 12 miesiącach leczenia wynosiły 3,7%, 5,4%, 11,4% i 27,5%. Podobnie, w innym badaniu w grupie chorych na AIDS z zapaleniem siatkówki wywołanym przez wirusa CMV, leczonych przez ≥ 3 miesiące gancyklowirem podawanym dożylnie, u 7,8% pacjentów wykryto wirusa o $IC_{50} \geq 12,0 \mu M$. Połączone dane z 4 badań klinicznych dotyczących leczenia zapalenia siatkówki wywołanego przez wirusa CMV wskazują na częstość oporności ($IC_{50} > 6,0 \mu M$) wynoszącą 3,2% (mediana narażenia: 75 dni) w przypadku gancyklowiru podawanego dożylnie i 6,5% (mediana narażenia: 165 dni) w przypadku gancyklowiru podawanego doustnie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Narażenie ogólne

Narażenie ogólne (AUC_{0-24}) odnotowane po pojedynczym podaniu pacjentom zakażonym wirusami HIV i CMV dawki 5 mg/kg mc. w jednogodzinnej infuzji dożylnej, wahało się od $21,4 \pm 3,1 \mu g/h/ml$ ($N=16$) do $26,0 \pm 6,06 \mu g/h/ml$ ($N=16$). W tej populacji pacjentów maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) wahało się od $7,59 \pm 3,21 \mu g/ml$ ($N=10$) do $8,27 \pm 1,02 \mu g/ml$ ($N=16$) do $9,03 \pm 1,42 \mu g/ml$ ($N=16$) $\mu g/ml$.

Dystrybucja

Dla dożylnej postaci gancyklowiru obserwowano korelację pomiędzy objętością dystrybucji i masą ciała, z wartościami objętości dystrybucji w stanie równowagi wahającymi się w granicach od $0,536 \pm 0,078$ ($N=15$) do $0,870 \pm 0,116$ ($N=16$) l/kg. Stężenia leku w płynie mózgowo-rdzeniowym, oznaczone po 0,25–5,67 godz. po podaniu u 2 pacjentów, którzy otrzymali 2,5 mg/kg mc. gancyklowiru dożylnie co 8 godzin lub co 12 godzin, wahały się od 0,50 do 0,68 $\mu g/ml$, co stanowiło 24–67% odpowiednich stężeń w osoczu. Wiązanie gancyklowiru z białkami wynosiło 1–2 % przy stężeniu gancyklowiru wynoszącym 0,5 i 51 $\mu g/ml$.

Stężenie śródgałkowe gancyklowiru wynosi od 40% do 200% stężenia oznaczanego równocześnie w osoczu po podaniu leku dożylnie. Średnie stężenie w ciele szklistym podczas dożylnego indukcyjnego i podtrzymującego leczenia gancyklowirem wynosiło odpowiednio 1,15 i 1,0 $\mu g/ml$. Okres półtrwania leku w gałce ocznej jest dużo dłuższy niż w osoczu – szacuje się, że wynosi od 13,3 do 18,8 godziny.

Metabolizm i eliminacja

Po podaniu dożylnym gancyklowir wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie dawek od 1,6 do 5,0 mg/kg mc. Główną drogą eliminacji jest wydalenie niezmienionego leku przez nerki w procesie przesączania kłębuszkowego oraz aktywne wydzielanie kanalikowe. U pacjentów z prawidłową

czynnością nerek w moczu wykrywano $89,6 \pm 5,0$ % (N=4) podanej dożylnie dawki gancyklowiru w postaci niezmienionej. U osób z prawidłową czynnością nerek 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 – od $2,57 \pm 0,69$ ml/min/kg (N=15) do $3,48 \pm 0,68$ ml/min/kg (N=16), co odpowiadało 90%–101% podanej dawki gancyklowiru. Okres półtrwania u osób bez zaburzeń czynności nerek mieścił się w zakresie od $2,73 \pm 1,29$ (N=6) do $3,98 \pm 1,78$ godzin (N=8).

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

Zaburzenie czynności nerek prowadzi do zmiany parametrów kinetyki gancyklowiru, jak wskazano poniżej.

Gancyklowir		
Stężenie kreatyniny w surowicy (mikromol/l)	Ogólnoustrojowy klirens osoczowy (ml/min/kg)	Okres półtrwania w osoczu (godziny)
<124 (n = 22)	3,64	2,9
125–225 (n = 9)	2,00	5,3
226–398 (n = 3)	1,11	9,7
>398 (n = 5)	0,33	28,5

Pacjenci dializowani

Hemodializa zmniejsza stężenia gancyklowiru w surowicy krwi o około 50%, zarówno po podaniu dożylnym, jak i doustnym (patrz punkt 4.9).

W czasie hemodializy przerywanej wyznaczony klirens gancyklowiru wahał się w granicach 42 do 92 ml/min, w wyniku czego okres półtrwania między dializami wynosił 3,3 do 4,5 godzin. Wartości klirensu gancyklowiru w przypadku dializy ciągłej były mniejsze (4,0 do 29,6 ml/min), lecz następowało większe usuwanie gancyklowiru w przedziale dawkowania. Podczas hemodializy przerywanej frakcja usuniętego gancyklowiru w pojedynczej sesji dializy wahała się od 50 do 63%.

Dzieci

Farmakokinetykę gancyklowiru badano również u 10 dzieci w wieku od 9 miesięcy do 12 lat. Parametry farmakokinetyczne gancyklowiru są podobne po pojedynczym i wielokrotnym (powtarzanym co 12 godzin) podaniu dożylnym (dawek 5 mg/kg mc.). Po podaniu pojedynczej dawki 5 mg/kg mc. narażenie mierzone średnią wartością AUC_{∞} wynosiło $19,4 \pm 7,1$ µg·h/ml, objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosiła $0,68 \pm 0,20$ l/kg, C_{max} wynosiło $7,59 \pm 3,21$ µg/ml, klirens ogólnoustrojowy wynosił $4,66 \pm 1,72$ ml/min/kg, a $t_{1/2}$ wynosił $2,49 \pm 0,57$ godziny. Parametry farmakokinetyczne gancyklowiru podawanego dożylnie u dzieci są podobne do parametrów obserwowanych u dorosłych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie prowadzono badań w grupie pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

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 zaburzenia płodności i działanie teratogenne u zwierząt (patrz punkt 4.4).

Na podstawie wyników badań na zwierzętach, w których ogólne narażenie na gancyklowir w dawkach niższych niż dawki lecznicze powodowało zahamowanie spermatogenezy, uważa się za prawdopodobne zahamowanie spermatogenezy u człowieka.

Dane uzyskane z badań z zastosowaniem modelu łożyska ludzkiego *ex vivo* wykazały, że gancyklowir przenika przez łożysko, a najbardziej prawdopodobnym mechanizmem tego przenikania jest prosta dyfuzja. Proces przenikania nie ulegał wysyceniu w zakresie stężeń od 1 do 10 mg/ml i zachodził w wyniku dyfuzji biernej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brak.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie rozpuszczać produktu Cymevene w roztworach do wstrzykiwań zawierających parabeny, ponieważ wykazują one niezgodność z gancyklowirem i mogą powodować jego wytrącanie.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Fiolka zawierająca proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji:

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Fiolka ze sporządzonym koncentratem roztworu do infuzji i roztwór do infuzji

Ze względów mikrobiologicznych produkt należy zużyć natychmiast po rozpuszczeniu lub rozcieńczeniu. Jeżeli nie zostanie on zużyty natychmiast, za okres przechowywania podczas stosowania oraz warunki przed zastosowaniem odpowiada wyłącznie użytkownik. Po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu należy przestrzegać poniższych wskazówek dotyczących przechowywania leku podczas stosowania, chyba że rozpuszczenia i rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych, zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Fiolka ze sporządzonym koncentratem roztworu do infuzji

Sporządzony koncentrat produktu przechowywany w temperaturze pokojowej należy zużyć w czasie krótszym niż 12 godzin. Nie przechowywać w lodówce.

Roztwór do infuzji

Sporządzony roztwór do infuzji należy przechowywać w lodówce (w temperaturze 2°C–8°C) i zużyć w czasie krótszym niż 24 godziny. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 fiolka ze szkła typu I zamknięta korkiem z gumy izobutylenowej lub gumy izobutylenowej laminowanej i kapsłem aluminiowym w tekturowym pudełku.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Z produktem Cymevene należy obchodzić się ostrożnie.

Z uwagi na potencjalne teratogenne i karcinogenne działanie produktu Cymevene u ludzi, konieczne jest zachowanie ostrożności w czasie przygotowania i stosowania roztworów produktu Cymevene (patrz punkt 4.4). Unikać wdychania oraz bezpośredniego kontaktu proszku zawartego w fiolkach lub bezpośredniego kontaktu roztworu leku ze skórą lub błonami śluzowymi. Roztwory produktu Cymevene wykazują odczyn zasadowy (pH wynosi około 11). W razie bezpośredniego kontaktu narażone miejsce należy starannie umyć wodą z mydłem, a w razie kontaktu z oczami – przemyć je jadalną wodą, a w przypadku jej braku – wodą bieżącą.

Sposób przygotowania koncentratu roztworu produktu Cymevene

1. Liofilizowany produkt Cymevene należy rozpuścić wstrzykując do fiolki 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań.
Nie stosować wody z dodatkiem bakteriostryków, zawierających parabeny (parahydroksybenzoesany), ponieważ wykazują one niezgodność z produktem Cymevene w postaci jałowego proszku i mogą powodować jego wytrącanie.
2. Wstrząsać fiolką aż do rozpuszczenia proszku.
3. Przed przygotowaniem roztworu do infuzji, należy obejrzeć, czy przygotowany koncentrat nie zawiera cząstek stałych.

Gotowy koncentrat roztworu w fiolce jest stabilny w temperaturze pokojowej przez 12 godzin.

Nie należy go przechowywać w lodówce.

Przygotowywanie i podawanie roztworu do infuzji

Z fiolki z koncentratem produktu Cymevene pobrać obliczoną objętość, zawierającą dawkę odpowiednią do masy ciała pacjenta (stężenie 50 mg/ml) i dodać do właściwego roztworu do infuzji. Wykazano, że następujące płyny do infuzji wykazują zgodność chemiczną i fizyczną z gancyklowirem: 0,9% roztwór chlorku sodu, 5% roztwór glukozy, roztwór Ringera i roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu. Nie zaleca się podawania w infuzji roztworu o stężeniu przekraczającym 10 mg/ml.

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

Ponieważ lek Cymevene przygotowuje się do podania stosując jałową wodę bez dodatku środków bakteriostatycznych, roztwór do infuzji należy zużyć jak najszybciej, najpóźniej w ciągu 24 godzin od rozcieńczenia, aby zmniejszyć ryzyko skażenia bakteryjnego. Roztwór do infuzji należy przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 39 B
02-672 Warszawa, Polska

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 / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

16.11.1995 / 14.06.1999 / 28.10.2004 / 06.01.2005 / 24.05.2005 / 2008.07.31

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO