

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Cymevene[®], 500 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

INN: ganciklovir

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 500 mg ganciklovira (u obliku ganciklovir-natrijuma).

Nakon rekonstitucije sa 10 mL vode za injekcije, svaki mililitar rastvora sadrži 50 mg ganciklovira.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: približno 43 mg (2 mEq) natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

Prašak bele do skoro bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Cymevene je indikovano kod odraslih i adolescenata od 12 godina i starijih za:

- terapiju citomegalovirusne (CMV) bolesti kod imunokompromitovanih pacijenata.
- prevenciju CMV bolesti, kod pacijenata sa imunosupresijom izazvanom lekovima (na primer nakon transplantacije organa ili hemoterapije kancera).

Treba obratiti pažnju i na zvanične vodiče za pravilnu upotrebu antivirusnih lekova.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Terapija CMV bolesti i kod odraslih i adolescenata od 12 godina i starijih sa normalnom funkcijom bubrega

- Inicijalna terapija (indukcija): 5 mg/kg kao intravenska infuzija tokom jednog sata, na svakih 12 sati tokom 14 do 21 dan.
- Terapija održavanja: Za imunokompromitovane pacijente izložene riziku od relapsa može se primeniti terapija održavanja. Primenjuje se 5 mg/kg intravenskom infuzijom tokom jednog sata, jednom dnevno tokom 7 dana u nedelji ili 6 mg/kg jednom dnevno tokom 5 dana u nedelji. Trajanje terapije održavanja treba utvrditi za svakog pacijenta pojedinačno i treba konsultovati lokalne vodiče za lečenje.
- Terapija progresije bolesti: Svaki pacijent kod koga CMV bolest progredira bilo dok je na terapiji održavanja ili je terapija ganciklovirom obustavljena, može se ponovo lečiti primenom indukcionog terapijskog režima.

Prevencija CMV bolesti kod odraslih i adolescenata od 12 godina i starijih sa normalnom funkcijom bubrega upotrebom profilakse ili preventivne terapije

- Profilaksa:
5 mg/kg dato kao intravenska infuzija tokom jednog sata, jednom dnevno tokom 7 dana u nedelji ili 6 mg/kg jednom dnevno tokom 5 dana u nedelji. Trajanje profilakse je zasnovano na proceni rizika od CMV bolesti; potrebno je konsultovati lokalne vodiče za terapiju.
- Preventivna terapija:
Indukciona terapija: 5 mg/kg dato kao intravenska infuzija tokom jednog sata, svakih 12 sati tokom 7 do 14 dana.
Terapija održavanja: 5 mg/kg dato kao intravenska infuzija tokom jednog sata, jednom dnevno tokom 7 dana u nedelji ili 6 mg/kg jednom dnevno tokom 5 dana u nedelji. Trajanje profilakse je zasnovano na proceni rizika od CMV bolesti; potrebno je konsultovati lokalne vodiče za terapiju.

Oštećenje funkcije bubrega

Za pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega dozu ganciklovira treba prilagoditi shodno vrednostima klirensa kreatinina kao što je prikazano u tabeli u nastavku (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Modifikacija doza za pacijente sa bubrežnom insuficijencijom:

CrCl	Indukciona doza	Doza održavanja
>70 mL/min	5,0 mg/kg svakih 12 h	5,0 mg/kg/dan
50-69 mL/min	2,5 mg/kg svakih 12 h	2,5 mg/kg/dan
25-49 mL/min	2,5 mg/kg/dan	1,25 mg/kg/dan
10-24 mL/min	1,25mg/kg/dan	0,625 mg/kg/dan
<10 mL/min	1,25 mg/kg 3 x nedeljno nakon hemodijalize	0,625 mg/kg 3 x nedeljno nakon hemodijalize

Procenjeni klirens kreatinina (mL/min) može se izračunati na osnovu vrednosti kreatinina u serumu sledećom formulom:

Za muškarce: $(140 - \text{godine starosti}) \times (\text{telesna masa u kg})$
 $(72) \times (0,011 \times \text{serumski kreatinin [mikromol/L]})$

Za žene 0,85 x vrednost dobijena za muškarce

S obzirom na to da se preporučuje prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, neophodno je pratiti vrednosti serumskog kreatinina ili procenjeni klirens kreatinina.

Teška leukopenija, neutropenija, anemija, trombocitopenija i pancitopenija

Videti odeljak 4.4 pre početka terapije

Ukoliko dođe do značajnog pada u broju krvnih ćelija tokom terapije ganciklovirom, treba razmotriti terapiju hematopoetskim faktorima rasta i/ili prekid terapije (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Stariji

Nisu sprovedena ispitivanja efikasnosti ili bezbednosti ganciklovira kod starijih pacijenata. Budući da se bubrežna funkcija smanjuje sa godinama, kod primene ganciklovira starijim osobama potrebno je posebno razmotriti njihovu bubrežnu funkciju (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija

Podaci o bezbednosti i efikasnosti kod dece mlađe od 12 godina, uključujući novorođenčad su ograničeni (videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.1). Trenutno dostupni podaci o lečenju pedijatrijske populacije su opisani u odeljcima 5.1 i 5.2, ali se ne mogu dati nikave preporuke vezane za doziranje. Treba konsultovati terapijske vodiče.

Način primene

Oprez:

Ganciklovir se može davati samo kao intravenska infuzija u trajanju od jednog sata, koncentracija ne sme da pređe vrednost 10 mg/mL. Ne davati brzo ili bolus intravenskom injekcijom jer povećani nivoi u plazmi mogu da dovedu do povećanja toksičnosti ganciklovira.

Ne davati kao intramuskularnu ili supkutanu injekciju jer to može dovesti do teške iritacije tkiva zbog visoke pH vrednosti (~11) rastvora ganciklovira (videti odeljak 4.8).

Ne sme se prekoračiti preporučena doza, učestalost ni brzina infuzije.

Lek Cymevene je prašak za koncentrat za rastvor za infuziju. Nakon rekonstitucije, lek Cymevene je bezbojan do svetložut rastvor, praktično bez vidljivih čestica.

Infuziju treba dati u venu koja ima dobar protok krvi, preporučuje se putem plastične kanile.

Za uputstvo o rekonstituciji leka pre primene videti odeljak 6.6.

Mere opreza koje treba preduzeti pre rukovanja i primene leka

S obzirom na to da se ganciklovir smatra potencijalno teratogenim i kancerogenim za ljude treba biti posebno oprezan prilikom rukovanja (videti odeljak 6.6).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili valganciklovir ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Dojenje (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Unakrsna preosetljivost

Zbog sličnosti u hemijskoj strukturi između ganciklovira i aciklovira i penciklovira, moguće je da dođe do pojave unakrsne preosetljivosti. Zbog toga je neophodno uz dodatni oprez propisivati lek Cymevene pacijentima kod kojih postoji preosetljivost na aciklovir ili penciklovir (ili na njihove prolekovе: valaciclovir odnosno famciclovir).

Mutagenost, teratogenost, karcinogenost, plodnost i kontracepcija

Pre uvođenja terapije ganciklovirom, pacijente treba upozoriti na moguće rizike po fetus. U ispitivanjima na životinjama, je pokazano da je ganciklovir mutagen, teratogen, aspermatogen i karcinogen, kao i da suprimira fertilitet ženki. Smatra se da ganciklovir dovodi do privremene ili trajne inhibicije spermatogeneze (videti odeljke 4.6, 4.8 i 5.3).

Prema tome, ganciklovir treba smatrati potencijalno teratogenim i kancerogenim kod ljudi sa potencijalom da izazove urođene mane i kancer. Zbog toga, ženama u reproduktivnom periodu treba savetovati da koriste efektivne metode kontracepcije tokom terapije i još najmanje 30 dana nakon prestanka terapije. Muškarcima se mora savetovati da koriste barijerne metode kontracepcije tokom terapije i najmanje još 90 dana po njenom okončanju, osim ako je potpuno sigurno da partnerka nije izložena riziku da zatrudni (videti odeljke 4.6, 4.8 i 5.3).

Primena ganciklovira zahteva izuzetan oprez, posebno u pedijatrijskoj populaciji, zbog potencijala za dugoročnu karcinogenost i reproduktivnu toksičnost. Koristi od terapije bi morale biti veće od potencijalnog rizika (videti odeljak 4.2). Potrebno je pridržavati se terapijskih vodiča.

Mijelosupresija

Lek Cymevene treba oprezno primenjivati kod pacijenata koji već imaju hematološku citopeniju ili istoriju hematološke citopenije povezane sa davanjem leka, kao i kod pacijenata koji primaju radioterapiju.

Kod pacijenata lečenih ganciklovirom zabeležene su teška leukopenija, neutropenija, anemija, trombocitopenija, pancitopenija, depresija košatne srži. Terapiju ne treba započeti ako je apsolutni broj neutrofila manji od 500 ćelija/mikrolitru ili ako je broj trombocita ispod 25000 ćelija/mikrolitru, ili ako je nivo hemoglobina manji od 8 g/dL (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Preporučuje se da se tokom terapije prate kompletna krvna slika uključujući i broj trombocita. Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega može biti potrebno da se hematološko praćenje pojača. Tokom prvih 14 dana nakon primene leka preporučuje se da se ukupan broj leukocita (po mogućstvu kao diferencijalni test) određuje svaki drugi dan; kod pacijenata sa niskim početnim vrednostima neutrofila (<1000 neutrofila/mikrolitru), kod onih kod kojih je došlo do pojave leukopenije tokom prethodne terapije sa drugim mijelotoksičnim supstancama i kod onih sa oštećenom funkcijom bubrega, ovo praćenje bi trebalo raditi na dnevnom nivou.

Kod pacijenata kod kojih dođe do teške leukopenije, neutropenije, anemije i /ili trombocitopenije, preporučuje se da se razmisli o terapiji hematopoetskim faktorima rasta i/ili o prekidu terapije ganciklovirom (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Oštećenje funkcije bubrega

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega imaju povećan rizik od pojave toksičnosti (pre svega hematološke toksičnosti). Potrebno je smanjenje doze (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Upotreba sa drugim lekovima

Kod pacijenata koji uzimaju imipenem/cilastatin i ganciklovir zabeležena je pojava konvulzija. Ganciklovir ne treba koristiti istovremeno sa imipenemom/cilastatinom, osim ako potencijalne koristi nisu veće od potencijalnog rizika (videti odeljak 4.5).

Pacijente koji se leče ganciklovirom i didanozinom, lekovima koji su poznati kao mijelosupresivi ili koji utiču na funkciju bubrega treba pažljivo pratiti kako bi se uočili mogući znaci dodatne toksičnosti (videti odeljak 4.5).

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži 2 mmol (43 mg) natrijuma po dozi od 500 mg. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Probenecid

Kada se daje sa oralnim ganciklovirom probenecid dovodi do statistički smanjenog klirensa ganciklovira iz bubrega i do klinički značajnog povećanja izloženosti (40%). Ove promene se očekuju i kod istovremene primene intravenskog oblika ganciklovira sa probenecidom. Prema tome, pacijente koji uzimaju probenecid i lek Cymevene treba pažljivo pratiti zbog moguće toksičnosti ganciklovira.

Didanozin

Pokazano je da su koncentracije didanozina u plazmi konzistentno povišene kada se primenjuje sa ganciklovirom. Pri intravenskim dozama od 5 i 10 mg/kg/dan, dolazilo je po povećanja vrednosti PIK za didanozin u rasponu od 38% do 67%. Nije bilo klinički značajnog dejstva na koncentracije ganciklovira. Pacijente treba pažljivo pratiti zbog moguće toksičnosti didanozina (videti odeljak 4.4).

Mikofenolat mofetil, stavudin, trimetoprim i zidovudin

Nisu primećene klinički značajne farmakokinetičke interakcije kada se ganciklovir primenjivao u kombinaciji sa mikofenolat mofetilom, stavudinom, trimetoprimom ili zidovudinom.

Ostali antiretrovirusni lekovi

Izoenzimi citohroma P450 nemaju ulogu u farmakokinetici ganciklovira. Kao rezultat toga, ne očekuju se farmakokinetičke interakcije sa inhibitorima proteaze i nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze (NNRTI).

Farmakodinamske interakcije

Imipenem/cilastatin

Kod pacijenata koji uzimaju imipenem/cilastatin i ganciklovir zabeležena je pojava konvulzija. Ove lekove ne treba koristiti istovremeno, osim u slučaju da je potencijalna korist veća od potencijalnog rizika (videti odeljak 4.4).

Ostale moguće interakcije sa lekovima

Toksičnost može biti povećana kada se ganciklovir daje istovremeno sa drugim lekovima za koje se zna da imaju mijelosupresivno dejstvo ili utiču na funkciju bubrega (kao što su dapson, pentamidin, flucitozin, vinkristin, vinblastin, doksorubicin, amfotericin B, mikofenolat mofetil, trimetoprim, sulfametoksazol i hidroksiurea kao) i analozi nukleozida (uključujući zidovudin). Prema tome, ove lekove treba uzeti u obzir za istovremenu primenu sa ganciklovirom, samo u slučaju da je potencijalna korist veća od potencijalnog rizika (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija su sprovedena samo kod odraslih pacijenata.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama ganciklovir je imao štetan uticaj na plodnost mužjaka i ženki miševa. S obzirom na to da se u ispitivanjima na životinjama javila aspermatogeneza pri nivoima izloženosti gancikloviru nižim od terapijskih nivoa, smatra se da bi ganciklovir verovatno mogao uzrokovati privremenu ili trajnu inhibiciju spermatogeneze kod ljudi (videti odeljak 4.4).

Trudnoća

Bezbednost primene ganciklovira kod trudnica nije ustanovljena. Međutim, ganciklovir lako prolazi kroz placentu čoveka. U ispitivanjima na životinjama primena ganciklovira je bila povezana sa pojavom reproduktivne toksičnosti i teratogenosti (videti odeljke 4.4 i 5.3). Zbog toga ganciklovir ne treba primenjivati kod trudnica, ukoliko klinička potreba za terapijom nije veća od potencijalnog teratogenog rizika za plod.

Kontracepcija kod žena i muškaraca

Kao rezultat potencijalne reproduktivne toksičnosti i teratogenosti, ženama u reproduktivnom periodu se mora savetovati da tokom terapije i najmanje 30 dana nakon završetka terapije, koriste efektivne metode kontracepcije. Muškarcima se mora savetovati da koriste barijerne metode kontracepcije tokom terapije ganciklovirom i najmanje još 90 dana po njenom okončanju, osim ako je potpuno sigurno da partnerka nije izložena riziku da zatrudni (videti odeljak 4.4 i 5.3).

Dojenje

Nije poznato da li se ganciklovir izlučuje u majčino mleko, ali mogućnost da se ganciklovir izlučuje u mleko doji i da izazove teške neželjene reakcije kod odojčeta se ne može isključiti. Prema tome, dojenje se mora prekinuti tokom terapije ganciklovirom (videti odeljak 4.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Ganciklovir može imati veliki uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Kod pacijenata koji su lečeni ganciklovirom veoma česte i ozbiljne bile su hematološke neželjene reakcije i to neutropenija, anemija i trombocitopenija. Ostale neželjene reakcije prikazane su u tabeli u nastavku.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Infekcije i infestacije	
Često ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Sepsa Celulitis Infekcije urinarnog trakta Infekcije čiji je uzročnik <i>Candida</i> , uključujući oralnu kandidijazu
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Veoma često ($\geq 1/10$)	Neutropenija Anemija
Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Trombocitopenije Leukopenija Pancitopenija
Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Depresija koštane srži
Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Agranulocitoza* Aplastična anemija* Granulocitopenija*
Poremećaji imunskog sistema	
Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Anafilaktičke reakcije
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Smanjenje apetita Anoreksija Smanjenje telesne mase
Psihijatrijski poremećaji	
Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Depresija, Anksioznost, Konfuzija, Abnormalne misli
Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Agitiranost, Psihotični poremećaj
Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Halucinacije*
Poremećaji nervnog sistema	
Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Glavobolja, Nesanica, Disgeuzija (poremećaj čula ukusa); Hipoestezija, Parestezija, Periferna neuropatija, Konvuzije, Vrtoglavica
Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Tremor
Poremećaji oka	
Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Makularni edem, Ablacija retine, Plutajuće čestice (floater) u staklastom telu, Bol u oku
Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Poremećaj vida,

	Konjunktivitis
Poremećaji uha i labirinta	
Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Bol u uhu
Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Gluvoća
Kardiološki poremećaji	
Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Srčane aritmije
Vaskularni poremećaji	
Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Veoma često ($\geq 1/10$)	Dispnea
Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Kašalj
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma često ($\geq 1/10$)	Dijareja
Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Mučnina, Povraćanje, Bol u stomaku, Bol u gornjem delu stomaka, Konstipacija, Flatulencija, Disfagija, Dispepsija
Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Abdominalna distenzija, Ulceracije u ustima, Pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji	
Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Abnormalna funkcija jetre, Povećanje vrednosti alkalne fosfataze u krvi, Povećanje vrednosti aspartat aminotransferaze
Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Povišene vrednosti alanin aminotransferaze
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Dermatitis, Noćno znojenje, Pruritus
Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Alopecija, Urtikarija, Suva koža
Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Osip*
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Bol u leđima, Mialgija, Artralgija, Mišićni spazmi
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Smanjenje klirensa kreatinina, Oštećenja funkcije bubrega Povećanje nivoa kreatinina u krvi
Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Hematurija, Bubrežna insuficijencija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Neplodnost muškaraca
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zamor, Pireksija, Drhtavica,

	Bol, Bol u grudima, Slabost, Astenija, Reakcije na mestu primene injekcije
--	--

Napomena: Valganciklovir je prolek ganciklovira, tako da se može očekivati da se neželjene reakcije koje su povezane sa valganciklovirom, pojave i prilikom terapije ganciklovirom. Ganciklovir za oralnu upotrebu nije više dostupan oblik leka, ali se može očekivati da se neželjene reakcije koje se povezuju sa njegovom upotrebom jave i prilikom upotrebe intravenskog oblika. Zbog svega ovoga, neželjene reakcije vezane za upotrebu kako oralnog tako i intravenskog oblika leka ili za upotrebu valganciklovira su uključene u tabelu.

**Učestalost ovih neželjenih reakcija je dobijena iz postmarketinških praćenja, a sve ostale kategorije učestalosti zasnovane su na učestalosti zabeleženoj u kliničkim ispitivanjima.*

Opis odabranih neželjenih reakcija

Neutropenija

Rizik od neutropenije se ne može predvideti na osnovu broja neutrofila pre početka terapije. Neutropenija se obično javlja tokom prve ili druge nedelje indukcione terapije i nakon primene kumulativne doze od ≤ 200 mg/kg. Broj ćelija se obično normalizuje nakon 2 do 5 dana nakon prekida terapije ili smanjenja doze (videti odeljak 4.4).

Trombocitopenija

Pacijenti sa niskom vrednošću broja trombocita pre početka terapije ($<100000/\text{mL}$) imaju povećan rizik od razvoja trombocitopenije. Pacijenti sa jatrogenom imunosupresijom zbog terapije imunosupresivnim lekovima su izloženi većem riziku od pojave trombocitopenije nego pacijenti oboleli od AIDS-a (videti odeljak 4.4). Ozbiljna trombocitopenija može biti povezana sa potencijalno životno ugrožavajućim krvarenjem.

Konvulzije

Prijavljena je pojava konvulzija kod pacijenata koji su na terapiji lekovima imipenem, cilastatin i ganciklovir (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Ablacija retine

Ova neželjena reakcija je prijavljena samo kroz studije sa pacijentima obolelim od AIDS-a koji su na terapiji lekom Cymevene u indikaciji CMV retinitisa

Reakcije na mestu primene injekcije

Reakcije na mestu primene injekcije su uobičajene kod pacijenata na terapiji ganciklovirom. Lek Cymevene treba davati na način kako je to preporučeno u odeljku 4.2 kao bi se smanjio rizik od lokalne iritacije tkiva.

Pedijatrijska populacija

Nisu sprovedena formalna ispitivanja bezbednosti primene ganciklovira kod dece mlađe od 12 godina, ali na osnovu iskustva koje postoji sa valganciklovirom, prolekom ganciklovira, sveobuhvatni bezbednosni profil aktivnog leka je sličan u pedijatrijskoj i populaciji odraslih. Ipak, učestalost određenih neželjenih reakcija, kao što je pireksija i abdominalni bol, koji su karakteristični za pedijatrijsku populaciju, je veća u pedijatrijskoj nego u populaciji odraslih pacijenata. Neutropenija se takođe javlja češće u pedijatrijskoj populaciji pacijenata, ali nema povezanosti između pojave neutropenije i infekcija u pedijatrijskoj populaciji. Dostupni su samo ograničeni podaci o novorođenčadi i odojčadi sa HIV-om/AIDS ili simptomatskim kongenitalnim CMV, koji su na terapiji valganciklovirom ili ganciklovirom, ipak čini se da je bezbednosni profil konzistentan sa već utvrđenim bezbednosnim profilom valganciklovira/ganciklovira.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Prijave o predoziranju intravenski primenjenim ganciklovirom, od kojih su neka bila sa smrtnim ishodom, dobijene su iz kliničkih studija i postmarketinškog iskustva. Većina prijava ili nije imala udruženu neželjenu reakciju ili je imala jednu ili više od sledećih neželjenih reakcija:

- Hematološka toksičnost - mijelosupresija uključujući pancitopeniju, aplaziju medule, leukopeniju, neutropeniju, granulocitopeniju;
- Hepatotoksičnost – hepatitis, poremećaji funkcije jetre,
- Bubrežna toksičnost – pogoršanje hematurije kod pacijenata kod kojih je već postojala bubrežna insuficijencija, akutna bubrežna insuficijencija, povišen nivo kreatinina;
- Gastrointestinalna toksičnost – bol u stomaku, dijareja, povraćanje;
- Neurotoksičnost – generalizovani tremor, konvulzije.

Terapija

Ganciklovir se uklanja hemodijalizom, pa zbog toga hemodijaliza može da bude korisna za smanjenje nivoa leka u krvi kod pacijenata koji prime prekomernu dozu ganciklovira (videti odeljak 5.2).

Dodatne informacije o posebnim populacijama

Oštećenje funkcije bubrega: očekuje se da predoziranje ganciklovirom može da poveća renalnu toksičnost kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih informacija.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antivirusni lekovi za sistemsku primenu; lekovi sa direktnim delovanjem na viruse; nukleozidi i nukleotidi isključujući inhibitore reverzne transkriptaze

ATC šifra: J05AB06

Mehanizam dejstva

Ganciklovir je sintetski analog 2'-deoksigunaozina, koji inhibira replikaciju herpes virusa kako *in vitro*, tako i *in vivo*. U osetljive humane viruse ubrajaju se humani citomegalovirus (CMV), herpes simplex virus -1 i -2 (HSV-1 i HSV-2), humani herpes virus-6, 7 i 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), *Epstein-Bar* virus (EBV), varičela zoster virus (VZV) i hepatitis B virus. Klinička ispitivanja su bila ograničena na procenu efikasnosti kod pacijenata sa infekcijom CMV.

Kod ćelija inficiranih CMV, ganciklovir je inicijalno fosforilizovan u ganciklovir-monofosfat pomoću virusne protein kinaze, UL97. Dalja fosforilacija se odvija pomoću nekoliko ćelijskih kinaza da se dobije ganciklovir-trifosfat, koji se onda polako metaboliše intracelularno. Pokazano je da se ovo dešava u ćelijama inficiranim HSV i HCMV sa poluvremenom eliminacije od 18 sati odnosno 6-24 sata po uklanjanju vanćelijskog ganciklovira. Kako fosforilacija u mnogome zavisi od virusne kinaze, do fosforilacije ganciklovira uglavnom dolazi u ćelijama inficiranim virusom.

Virostatska aktivnost ganciklovira je posledica inhibicije virusne sinteze DNK pomoću: (1) kompetitivne inhibicije inkorporacije deoksigvanozin-trifosfata u DNK pomoću DNK polimeraze, i (2) inkorporacije ganciklovir-trifosfata u virusnu DNK što dovodi do prekida ili veoma ograničene elongacije virusne DNK.

Antivirusna aktivnost

Antivirusna aktivnost *in vitro* koja je merena kao IC₅₀ ganciklovira u odnosu na CMV, nalazi se u rasponu od 0,08 mikrom (0,02 mikrogram/mL) do 14 mikrom (3,5 mikrogram/mL).

Klinička efikasnost i bezbednost

Rezistencija virusa

Treba imati na umu i mogućnost virusne rezistencije kod pacijenata koji repetitivno pokazuju slab klinički odgovor ili imaju trajnu ekskreciju virusa tokom terapije.

Rezistencija virusa na ganciklovir može da nastane selekcijom mutacija u genu virusne protein kinaze (UL97) koji je odgovoran za monofosforilaciju ganciklovira i/ili, u genu virusne polimeraze (UL54). Virusi sa mutacijama u genu UL97 su rezistentni na sam ganciklovir, dok su virusi sa mutacijama u genu UL54 rezistentni na ganciklovir ali mogu da pokažu unakrsnu rezistenciju na druge antivirusne lekove koji takođe ciljano deluju na virusnu polimerazu.

Pedijatrijska populacija

U prospektivnoj studiji 36 pedijatrijskih pacijenata (starosti 6 meseci do 16 godina) teškog imunokompromitovanog stanja, sa HIV ili CMV infekcijom, primali su intravenski ganciklovir u dozi od 5 mg/kg dnevno tokom 2 dana, nakon čega su dobijali ganciklovir oralno, tokom medijane vremena od 32 nedelje. Ganciklovir je bio efektivan sa profilom toksičnosti sličnim kao kod odraslih pacijenata. Terapija ganciklovirom je bila povezana sa smanjenjem detekcije CMV-a u kulturi ili lančanom reakcijom polimeraze. Neutropenija je bila jedina teška neželjena reakcija koja je primećena tokom studije i iako nijednom detetu nije bilo neophodno davati terapiju, četvoro je zahtevalo terapiju faktorom rasta kolonije granulocita (G-CSF), kako bi održali apsolutnu vrednost broja neutrofila > 400 ćelija/mm³.

U retrospektivnoj studiji, 122 pedijatrijska pacijenta kojima je transplantirana jetra (starosti 16 dana do 18 godina, medijana starosti 2,5 godine) je primalo intravenski ganciklovir najmanje 14 dana u dozi od 5 mg/kg, dva puta dnevno, nakon čega je preventivno rađen CMV PCR monitoring. Za četrdeset tri pacijenta je potvrđen visok rizik od pojave CMV a 79 se smatralo rutinskim rizikom. Asimptomatska CMV infekcija je detektovana PCR testom kod 34,4% pacijenata i u većem procentu primećena kod pacijenta sa visokim nego rutinskim rizikom (58,1% u poređenju sa 21,8%, p=0,0001). Dvanaest pacijenata (9,8%) je razvilo akutno odbacivanje u toku 6 meseci od dokazanog prisustva CMV, ali se odbacivanje dogodilo pre detekcije CMV kod 13 pacijenata. Nije bilo slučajeva smrti nakon infekcije CMV. Ukupno 38,5% pacijenata nije primalo antivirusnu terapiju nezavisno od njihove inicijalne postoperativne profilakse.

U retrospektivnim analizama, poređena je efikasnost i bezbednost ganciklovira u odnosu na valganciklovir kod 92 pedijatrijska pacijenta sa transplantiranim bubregom i/ili jetrom (starosti 7 meseci do 18 godina, medijana starosti 9 godina). Sva deca su primala intravenski ganciklovir u dozi od 5 mg/kg u period od 2 nedelje nakon transplantacije. Deca koja su bila na terapiji pre 2004. godine su primala oralni ganciklovir u dozi od 30 mg/kg do 1 g/kg tri puta dnevno (n=41), dok su deca koja su na terapiji posle 2004. godine primala valganciklovir u dozi do 900 mg jednom dnevno (n=51). Ukupna incidenca pojave CMV je bila 16% (15/92 pacijenta). Vreme do pojave infekcije CMV je bilo uporedivo u obe grupe.

U randomizovanoj kontrolisanoj studiji, 100 novorođenčadi (starosti ≤ 1 mesec) sa simptomatskom kongenitalnom CMV infekcijom koja je zahvatila i CNS je primalo u periodu od 6 nedelja intravenski ganciklovir u dozi od 6 mg/kg na 12 sati ili je bilo bez terapije. Od 100 uključenih pacijenata, 42 je ispunilo sve kriterijume za ispitivanje i imali su audiometrijsku evaluaciju na početku studije i 6 meseci po završetku studije. Dvadeset petoro od njih je primalo ganciklovir a 17 je bilo bez terapije. Dvadeset jedan od ovih dvadeset pet koji su primali ganciklovir je imalo poboljšanje sluha ili je zadržalo sluh na nivou onog sa početka studije u poređenju sa 10/17 pacijenata (84% u poređenju sa 59%, $p=0,06$). Nijedan od pacijenata koji su primali ganciklovir nije imao pogoršanje sluha u odnosu na početak studije, u poređenju sa 7 kontrolnih pacijenata ($p<0,01$). Nakon godinu dana od početka studije, 5/24 pacijenata koji su primali ganciklovir i 13/19 kontrolnih pacijenata je imalo pogoršanje sluha ($p<0,01$). Tokom studije, 29/46 pacijenata koji su primali ganciklovir je imalo neutropeniju u poređenju sa 9/43 kontrolna pacijenta ($p<0,1$). Devet pacijenata je preminulo tokom studije, 3 iz grupe koja je primala ganciklovir i 6 iz kontrolne grupe. Nijedna smrt nije bila u vezi sa ispitivanim lekom.

U randomizovanoj kontrolisanoj studiji faze III, 100 novorođenčadi (uzrasta od 3 do 33 dana, medijana starosti 12 dana) sa teškom simptomatskom kongenitalnom CMV infekcijom koja je zahvatila i CNS, primalo je u periodu od 6 nedelja intravenski ganciklovir u dozi od 6 mg/kg dva puta dnevno ($n=48$) ili nije primalo nikakvu antivirusnu terapiju ($n=52$). Odojčad koja su primala ganciklovir imala su poboljšane neurorazvojne ishode nakon 6 i 12 meseci u poređenju sa onom koja nisu primala antivirusnu terapiju. Iako su odojčad koja su primala ganciklovir imala manje zastoja i normalnije neurološke ishode, većina ih je i dalje zaostajala za onim što se smatra normalnim razvojem u uzrastu od 6 nedelja, 6 meseci i 12 meseci. Bezbednost se u ovoj studiji nije procenjivala.

Retrospektivna studija ispitivala je efekat antivirusne terapije kod novorođenčadi sa kasnim gubitkom sluha koji su imali kongenitalnu CMV infekciju (starosti 4-34 meseca, medijana starosti $10,3 \pm 7,8$ meseci). U studiji je učestvovalo 21 novorođenče sa normalnim sluhom na rođenju koje je razvilo kasni gubitak sluha. Antivirusna terapija se bila sledeća:

- Intravenski ganciklovir 5 mg/kg dnevno u periodu od 6 nedelja nakon čega oralno valganciklovir u dozi od 17 mg/kg dva puta dnevno u periodu od 6 nedelja a onda svakodnevno do navršene 1 godine života ili
- Oralni valganciklovir 17 mg/kg dva puta dnevno u periodu od 12 nedelja, a zatim jedanput na dan tokom 9 meseci.

Nije se javila potreba za kohlearnim implantom ni kod jednog deteta, a sluh se poboljšao kod 83% onih koji su imali gubitak sluha na početku studije. Jedini neželjeni događaj je bila neutropenija, ali nije bilo potrebe za prekidom terapije.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika ganciklovira je praćena kod HIV- i CMV-seropozitivnih pacijenata, pacijenata sa AIDS i CMV retinitisom i pacijenata sa transplantiranim solidnim organima.

Distribucija

Volumen distribucije intravenski datog ganciklovira je u korelaciji sa telesnom masom, Volumen distribucije u stanju ravnoteže je u rasponu od 0,54-0,87 L/kg. Vezivanje za proteine plazme je bilo 1%-2% za koncentraciju ganciklovira od 0,5-51 mikrograma/mL. Ganciklovir prolazi u cerebrospinalnu tečnost gde dostiže koncentraciju od 24%-67% koncentracije u plazmi.

Biotransformacija

Ganciklovir se ne metaboliše u značajnim količinama.

Eliminacija

Ganciklovir se predominantno eliminiše renalnom ekskrecijom, glomerularnom filtracijom i aktivnom tubularnom sekrecijom nepromenjenog leka. Kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom, više od 90% intravenski primenjenog ganciklovira izlučuje se urinom u neizmenjenom obliku tokom 24 sata. Srednji

sistemijski klirens kretao se u rasponu od $2,64 \pm 0,38$ mL/min/kg (N=15) do $4,52 \pm 2,79$ mL/min/kg (N=6), a bubrežni klirens se kretao u rasponu od $2,57 \pm 0,69$ mL/min/kg (N=15) do $3,48 \pm 0,68$ mL/min/kg (N=20), što odgovara količini od 90% do 101% primenjenog ganciklovira. Poluvreme eliminacije kod ispitanika bez oštećenja funkcije bubrega kretalo se u rasponu od $2,73 \pm 1,29$ (N=6) do $3,98 \pm 1,78$ sati (N=8).

Linearnost/nelinearnost

Intravenski dat ganciklovir pokazuje linearnu farmakokinetiku u rasponu od 1,6-5,0 mg/kg.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Ukupni klirens ganciklovira iz plazme je linearano povezan sa klirensom kreatinina. Kod pacijenata sa blagim, umerenim i teškim oštećenjem bubrega srednji sistemijski klirensi se kreću od 2,1, 1 i 0,3 mL/min/kg. Pacijenti sa bubrežnom insuficijancijom imaju povećano poluvreme eliminacije i, u zavisnosti od renalne funkcije, kreće se od oko 6 do 17 sati (videti odeljak 4.2 za prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega).

Kreatinin u serumu (mikromol/L)	Klirens kreatinina (mL/min)	Srednja vrednost sistemijskog klirensa iz plazme (mL/min)	Srednje poluvreme eliminacije ganciklovira u plazmi (sati)
<125	≥ 70	208	3,0
125-175	50-69	102	4,8
176-350	25-49	87	5,5
>350	10-24	34	11,5

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega koji se podvrgavaju hemodijalizi

Hemodijaliza smanjuje koncentracije ganciklovira u plazmi za oko 50% posle intravenskog davanja tokom četvoročasovne hemodijalize.

Tokom periodičnih hemodijaliza, procenjeni klirens ganciklovira kretao se u rasponu od 42 - 92 mL/min, što dovodi do poluvremena eliminacije između dve dijalize od 3,3 - 4,5 sati. Frakcija ganciklovira koja se ukloni tokom jedne hemodijalize varira od 50% do 63%. Procenjeni klirens ganciklovira za kontinuiranu dijalizu bio je niži ($4,0$ - $29,6$ mL/min), ali je dovodio do većeg uklanjanja ganciklovira tokom doznog intervala.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika intravenski primenjenog ganciklovira je ispitivana kod novorođenčadi starosti 2-49 dana, nakon doze od 4 mg/kg (N=14) i 6 mg/kg (N=13). Srednja vrednost C_{max} je bila $5,5 \pm 6$ mikrograma/mL pri dozi od 4 mg/kg i $0,7 \pm 1,6$ mikrograma/mL pri dozi od 6 mg/kg. Srednja vrednost volumena distribucije u stanju mirovanja ($0,7$ L/kg) i sistemijski klirens ($3,15 \pm 0,47$ mL/min/kg pri dozi od 4 mg/kg i $3,55 \pm 0,35$ mL/min/kg pri dozi od 6 mg/kg) je bila slična onoj kod odrasle populacije sa normalnom renalnom funkcijom.

Farmakokinetika intravenski primenjenog ganciklovira ispitivana je i kod novorođenčadi i dece sa normalnom renalnom funkcijom uzrasta od 9 meseci - 12 godina. Farmakokinetičke karakteristike ganciklovira slične su i posle pojedinačne i višestrukih (svakih 12 sati) intravenskih doza od 5 mg/kg). Izloženost izražena kao srednja vrednost $PIK_{0-\infty}$ prvog i četrnaestog dana su bila $19,4 \pm 7,1$ i $24,1 \pm 14,6$ mikrograma·h/mL, redom a odgovarajuće vrednosti C_{max} su bile $7,59 \pm 3,21$ mikrograma/mL (dan 1.) i $8,31 \pm 4,9$ mikrograma/mL (dan 14.). Raspon izloženosti je bio uporediv sa onim primećenim kod odraslih. Odgovarajuće vrednosti srednjeg sistemijskog klirensa, srednje vrednosti renalnog klirensa i srednje vrednosti poluvremena eliminacije su bile $4,66 \pm 1,72$ mL/min/kg, $3,49 \pm 2,40$ mL/min/kg i $2,49 \pm 0,57$ h, redom. Farmakokinetika intravenski primenjenog ganciklovira kod odojčadi i dece konzistentna je sa onom primećenom kod novorođenčadi i odraslih.

Stariji

Nisu sprovedena ispitivanja kod odraslih pacijenata starijih od 65 godina.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ganciklovir se pokazao mutagenim u ćelijama limfoma miša i klastrogenim u ćelijama sisara. Takvi su rezultati konzistentni sa pozitivnim ispitivanjem karcinogenosti ganciklovira kod miševa. Ganciklovir je potencijalno kancerogen.

Ganciklovir uzrokuje poremećaje plodnosti i teratogen je kod životinja. Na osnovu ispitivanja na životinjama gde je indukovana aspermatogeneza pri sistemskim nivoima izloženosti gancikloviru nižima od terapijskih nivoa, smatra se verovatnim da ganciklovir izaziva inhibiciju spermatogeneze kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hidroksid;
Hlorovodonična kiselina.

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

Ne sme se koristiti bakteriostatska voda za injekcije koja sadrži parabene (parahidroksibenzoate) jer oni nisu kompatibilni sa lekom Cymevene i mogu uzrokovati precipitaciju.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 3 godine.

Nakon rekonstitucije:

Rok upotrebe leka nakon rekonstitucije sa 10 mL vode za injekcije je 12 sati, na temperaturi do 25 °C. Ne čuvati u frižideru i ne zamrzavati.

Nakon razblaživanja:

Čuvanje **rastvora za infuziju spremljenog za upotrebu** ne sme da bude duže od 24 sata i to u frižideru na temperaturi 2 °C – 8 °C. Ne sme se zamrzavati.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, ovaj lek treba koristiti odmah po rekonstituisanju i razblaživanju.

Ako se lek ne iskoristi odmah, i vreme čuvanja i uslovi pre upotrebe su odgovornost korisnika. Po rekonstituisanju i razblaživanju, treba se pridržavati vremena propisanog za upotrebu i uslova čuvanja, osim ako rekonstituisanje i razblaživanje nisu obavljani u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Uslovi čuvanja neotvorenog leka: čuvati na temperaturi do 30 °C.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razblaživanja, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica (staklo tip I), nominalne zapremine od 10 mL, sa sivim butil gumenim zatvaračem i aluminijumskom kapicom sa plastičnim zaštitnim („flip-off”) poklopcem. Spoljašnje pakovanje složiiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Potreban je oprez pri rukovanju lekom Cymevene

Budući da se Cymevene smatra potencijalno teratogenim i kancerogenim za ljude, pri rukovanju lekom potreban je oprez. Izbegavajte inhalaciju ili direktni kontakt sa prahom sadržanim u bočici, ili direktni

kontakt rekonstituisanog rastvora sa kožom ili mukoznim membranama. Rastvor Cymevene je bazan (pH~11). Ako do takvog kontakta dođe, temeljno operite sapunom i vodom, oči temeljno isperite običnom vodom.

Priprema rekonstituisanog koncentrata

Rekonstituciju liofilizata leka Cymevene treba raditi u aspetičnim uslovima

1. Ukloniti zaštitni poklopac kao bi se otkrio centralni deo gumenog zatvarača. Izvucite 10 mL vode za injekcije u špric i polako je ubrizgati kroz centar gumenog zatvarača u bočicu usmeravajući iglu ka zidovima bočice. **Ne sme se koristiti bakteriostatska voda za injekcije koja sadrži parabene (parahidroksibenzoate) jer su oni nekompatibilni sa lekom Cymevene**
2. Bočicu treba polako okretati kako bi se obezbedilo da se celokupna količina leka natopi tečnošću
3. Bočicu treba polako rotirati/okretati nekoliko minuta kako bi se dobio bistar rastvor.
4. Rekonstituisani rastvor treba pažljivo pregledati da se utvrdi eventualno prisustvo čestica pre nego što se razblaži kompatibilnim rastvaračem. Rekonstituisan rastvor leka Cymevene je bezbojan do svetložute boje.

Za uslove čuvanja rekonstituisanog koncentrata videti odeljak 6.3.

Priprema finalno razblaženog rastvora za infuziju

Na osnovu telesne mase pacijenta potrebno je uz pomoć šprica izvući odgovarajući volumen leka iz bočice i dodatno ga razblažiti u odgovarajućem rastvoru za infuziju. Dodati 100 mL diluenta u rekonstituisani rastvor. Ne preporučuju se primena infuzija u koncentraciji većoj od 10 mg/mL. Utvrđeno je da su i fizički i hemijski sa lekom Cymevene kompatibilni 0,9% rastvor natrijum-hlorida, 5% rastvor glukoze, Ringerov rastvor ili Ringerov rastvor sa laktatom.

Lek Cymevene se ne sme mešati sa drugim intravenskim proizvodima!

Razblaženi rastvor treba primenjivati kao intravensku infuziju u trajanju od 1 sata kao što je navedeno u odeljku 4.2. Ne sme se primenjivati kao intramuskularna ili supkutana injekcija jer to može dovesti do teške iritacije tkiva zbog visoke pH vrednosti (~11) rastvora ganciklovira.

Za uslove čuvanja razblaženog rastvora za infuziju videti odeljak 6.3.

Odlaganje

Samo za jednokratnu upotrebu.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadni materijal nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ROCHE D.O.O. BEOGRAD
Milutina Milankovića 11a, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00532-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 11.06.1996.

Datum poslednje obnove dozvole: 06.11.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2017.