

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÉHO(LÉČIVÝCH) PŘÍPRAVKU(Ů), LÉKOVÁ(É) FORMA(Y),
KONCENTRACE, ZPŮSOB(Y) PODÁNÍ, DRŽITEL(É) ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V
ČLENSKÝCH STÁTECH**

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání	Obsah (koncentrace)⁶
Rakousko	Roche Austria GmbH Engelhorngasse 3 1211 Vienna Austria	Cymevene "Roche" 500 mg - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	500 mg	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Belgie	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 B-1070 Brussels Belgium	Cymevene	500 mg	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Bulharsko	Roche Bulgaria EOOD 16, Byalo pole Str. 1618 Sofia, Bulgaria	Симевен 500 mg прах за инфузионен разтвор	500 mg	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Chorvatsko	Roche d.o.o. Ulica grada Vukovara 269a 10 000 Zagreb Croatia	Cymevene 500 mg prašak za otopinu za infuziju	500 mg	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Kypr	G. A. Stamatis & Co. Ltd. 27, Andreas Araouzos P.O. Box 21305 1506 Nicosia Cyprus	Cymevene	500 mg	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Česká republika	Roche s.r.o. Dukelských hrdinů 567/52, 170 00 Praha 7 Czech Republic	Cymevene	500 mg	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Dánsko	Roche A/S Industriholmen 59 2650 Hvidovre Denmark	Cymevene	500 mg	Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání	Obsah (koncentrace)⁶
Estonsko	Roche Eesti OÜ Lõõtsa 2, 11415 Tallinn, Estonia	Cymevene	500 mg	Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Finsko	Roche Oy Klovinpellontie 3 P.O. Box 12 02181 Espoo Finland	Cymevene	500 mg	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Francie	Roche 30, cours de l'Île Seguin 92650 Boulogne Billancourt Cedex France	CYMEVAN 500 mg, lyophilisat pour usage parentéral (perfusion)	500 mg	Lyofilizát pro parenterální použití (infuze)	Intravenózní podání	50 mg/ml
Německo	Roche Pharma AG Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach- Wyhlen Germany	Cymeven® i. v.	500 mg	Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Řecko	Roche Hellas A.E. 4, Alamanas & Delfon str. 151 25 Maroussi Greece	Cymevene	500 mg	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Maďarsko	Roche (Hungary) Ltd. Edison str 1. Budaörs H-2040 Hungary	Cymevene	500 mg	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Island	Roche A/S Industriholmen 59 2650 Hvidovre Denmark	Cymevene	500 mg	Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání	Obsah (koncentrace)⁶
Irsko	Roche Products Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, United Kingdom	Cymevene 500 mg Powder for Concentrate for Solution for Infusion	500 mg	Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Itálie	Roche S.p.A., Piazza Durante 11 Milan Italy	Citovirax	500 mg	Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Litva	UAB "Roche Lietuva" J.Jasinskio str. 16B LT-03163 Vilnius Lithuania	Cymevene	500 mg	Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Lucembursko	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 B-1070 Brussels Belgium	Cymevene	500 mg	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Nizozemsko	Roche Nederland B.V. Beneluxlaan 2a 3446 GR Woerden The Netherlands	Cymevene	500 mg	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Norsko	Roche Norge AS Brynsengfareet 6B Postboks 6610 Etterstad 0607 Oslo Norway	Cymevene	500 mg	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Polsko	Roche Polska Sp. z o.o. ul. Domaniewska 39 B 02-672 Warsaw, Poland	Cymevene	500 mg	Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání	Obsah (koncentrace)⁶
Portugalsko	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 Amadora Portugal	Cymevene	500 mg	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Rumunsko	Roche România SRL Piata Presei Libere , Nr. 3-5, Clădirea City Gate -Turnul de Sud, Etajele 4A, 5 și 6, Sector 1, București, România	Cymevene 500 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă	500 mg	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Slovensko	Roche Slovensko s.r.o. Cintorínska 3/A Bratislava 811 08 Slovak Republic	Cymevene	500 mg	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Španělsko	Roche Farma, S.A. Eucalipto nº 33, 28016 Madrid Spain	Cymevene 500 mg polvo para solución para perfusión	500 mg	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Švédsko	Roche AB Liljeholmsstranden 5 Box 47327 100 74 Stockholm Sweden	Cymevene	500 mg	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Velká Británie	Roche Products Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, United Kingdom	Cymevene powder for infusion	500 mg	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Cymevene i.v. a souvisejících názvů (viz příloha I)

Evropská komise jménem všech držitelů rozhodnutí o registraci dne 15. září 2014 předložila Evropské agentuře pro léčivé přípravky podle článku 30 směrnice 2001/83/ES k přezkoumání tuto záležitost s cílem harmonizovat vnitrostátní souhrny údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace pro léčivý přípravek Cymevene i.v. a související názvy, v souvislosti s nimiž je držitelem rozhodnutí o registraci je společnost F. Hoffman – La Roche Ltd. Postup přezkoumání byl zahájen na zasedání, které se konalo v prosinci 2014.

Přípravek Cymevene i.v. byl poprvé schválen ve Spojeném království dne 15. června 1988, což je jeho mezinárodní datum narození. Na vnitrostátní úrovni byl schválen ve většině evropských zemí – byl schválen ve všech členských státech EU, kromě Lotyšska, Malty a Slovinska.

Přípravek Cymevene i.v. obsahuje ganciklovir, který je syntetickým analogem 2'-deoxyguanosinu inhibujícím replikaci herpetických virů. Mezi citlivé lidské herpetické viry patří lidský cytomegalovirus (HCMV), herpes simplex virus typu 1 a 2 (HSV-1 a HSV-2), lidský virus herpes typu 6, 7 a 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), virus Epstein-Barrové (EBV), virus varicella-zoster (VZV) a virus hepatitidy B.

Přípravek Cymevene i.v. se podává parenterálně intravenózní infuzí po dobu delší než 1 hodina. Léčivý přípravek je k dispozici v 10ml injekčních lahvičkách ve formě prášku pro koncentrát pro infuzní roztok. Je k dispozici pouze o síle 500 mg.

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.1 – Terapeutické indikace

Držitel rozhodnutí o registraci předložil dokumentaci na podporu indikace léčby i prevence cytomegalovirového onemocnění.

Pokud jde o léčbu dospělých, držitel rozhodnutí o registraci provedl studie u pacientů s AIDS. Klinické studie u pacientů s AIDS se uskutečnily v letech 1986 až 1996. Většinou šlo o otevřené kontrolované studie. Účinnost dávek gancikloviru 2,5 mg/kg, 5 mg/kg a 6 mg/kg podávaných intravenózně dvakrát denně po dobu 2 týdnů (úvodní léčba) a poté udržovacích dávek 5 mg/kg nebo 6 mg/kg byla ve většině studií hodnocena v rámci léčby cytomegalovirové retinitidy u pacientů s AIDS. Z výsledků těchto studií vyplynul příznivý účinek na progresi onemocnění, relaps cytomegalovirových infekcí a výskyt onemocnění.

Léčba cytomegalovirového onemocnění u příjemců transplantátu kmenových buněk a transplantátu solidního orgánu je doporučena v pokynech, přičemž údaje podporující navrhovanou indikaci byly získány z publikované literatury.

Držitel rozhodnutí o registraci nezasadil žádné studie léčby cytomegalovirového onemocnění u příjemců transplantátu kmenových buněk. Různé klinické léčebné pokyny obsahují doporučení týkající se vhodné léčby a prevence cytomegalovirového onemocnění u příjemců transplantátu kmenových buněk. Byl vypracován jeden nesystematický přehled diagnózy, prevence a léčby cytomegalovirového onemocnění u příjemců transplantátu hematopoetických kmenových buněk. Z přehledu vyplynulo, že u příjemců alogenního transplantátu hematopoetických kmenových buněk by cytomegalovirové onemocnění mělo být léčeno antiviroty, jako jsou ganciklovir nebo foskarnet, po dobu 2–3 týdnů v rámci úvodní léčby a poté 3–4 týdny v rámci udržovací léčby.

Držitel rozhodnutí o registraci nežadal žádné studie léčby cytomegalovirového onemocnění u onkologických pacientů. V léčebných pokynech¹ se doporučuje použití gancikloviru v rámci profylaxe cytomegalovirového onemocnění u příjemců alogenního transplantátu kmenových buněk a u pacientů léčených alemtuzumabem.

Držitel rozhodnutí o registraci nežadal žádné studie léčby cytomegalovirového onemocnění u příjemců transplantátu kmenových buněk, různé klinické léčebné pokyny nicméně obsahují doporučení týkající se vhodné léčby a prevence cytomegalovirového onemocnění u těchto pacientů.

V rámci prevence cytomegalovirového onemocnění je ganciklovir indikován pouze u příjemců transplantátu a u pacientů léčených protinádorovou chemoterapií. Do klinických studií byli zařazeni pouze pacienti s hematologickou malignitou. Držitel rozhodnutí o registraci uvádí, že ostatní onkologičtí pacienti léčení chemoterapií nevyžadují rutinní profylaxi cytomegalovirového onemocnění, u některých vysoce rizikových pacientů, jako jsou pacienti asijského původu, a především ti, kteří jsou léčeni rituximabem nebo chemoterapeutickým režimem hyper-CVAD, však může být profylaxe přínosná.

U pacientů s AIDS se prevence cytomegalovirového onemocnění již nedoporučuje vzhledem k tomu, že vysoce aktivní antiretroviróvá terapie snížila riziko cytomegalovirového onemocnění u těchto pacientů. Před zavedením vysoce aktivní antiretroviróvé terapie trpělo přibližně 30 % pacientů s AIDS cytomegalovirovou retinitidou, proto byla profylaxe cytomegalovirového onemocnění nezbytná.

Držitel rozhodnutí o registraci neuskutečnil žádné formální studie u pediatrických pacientů. Pozměněná terapeutická indikace (a dávkování) u dospívajících od 12 let věku je založena na studiích týkajících se gancikloviru, které nežadala společnost, a na léčebných pokynech². Kritéria, pokud jde o věk pacientů způsobilých pro zařazení do studií týkajících se gancikloviru, jsou různá. Některé studie byly provedeny převážně u dospělých, ale zahrnovaly i děti. Navzdory nedostatku údajů lze podle výboru CHMP závěr ohledně přínosů a rizik a dávkování extrapolovat na dospívající od 12 let věku s ohledem na velmi závažnou povahu onemocnění, pro něž je přípravek indikován.

Současné směrodatné léčebné pokyny doporučují použití gancikloviru u pediatrických příjemců transplantátu a u pacientů s AIDS/HIV. Bezpečnost a účinnost gancikloviru u dětí mladších 12 let nebyly stanoveny. V budoucnu je prostřednictvím příslušného regulačního postupu nutné předložit další údaje pro tuto populaci.

Po vyhodnocení všech v současnosti dostupných údajů dospěl výbor CHMP k závěru, že harmonizovaná terapeutická indikace přípravku Cymevene i.v. by měla být pozměněna takto:

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

- k léčbě cytomegalovirového onemocnění u imunokompromitovaných pacientů,
- k prevenci cytomegalovirového onemocnění u pacientů s imunosupresí navozenou léčivými přípravky (například po transplantaci orgánu nebo protinádorové chemoterapii).

Je nutné věnovat pozornost oficiálním pokynům pro správné používání antivirotik.

¹ https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatrics.pdf.

² Department of Health and Human Services. Panel on Opportunistic Infections in HIV-exposed and HIV-Infected Children. 2013 [cited April 2014].

Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání

Držitel rozhodnutí o registraci předložil harmonizované informace o dávkování pro jednotlivé indikace, tj. standardní dávkování pro léčbu cytomegalovirového onemocnění u dospělých a dospívajících od 12 let věku s normální funkcí ledvin a standardní dávkování pro prevenci cytomegalovirového onemocnění u dospělých a dospívajících od 12 let věku s normální funkcí ledvin v rámci profylaxe nebo preemptivní léčby.

Pro dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin a starších a pediatrických pacientů jsou uvedeny speciální pokyny. Doporučené dávkování navržené držitelem rozhodnutí o registraci odpovídá indikacím. Přípravek Cymevene je indikován pro použití u dospělých a dospívajících od 12 let věku. Na podporu používání stejné dávky u dospělých a dospívajících k léčbě a prevenci cytomegalovirového onemocnění byly předloženy klinické studie, farmakodynamické údaje a léčebné pokyny.

Přípravek Cymevene musí být podáván pouze intravenózní infuzí po dobu delší než 1 hodina. Vysoké pH gancikloviru může způsobit závažné podráždění tkání, pokud je přípravek podán intramuskulární nebo subkutánní injekcí, přičemž v případě rychlého intravenózního podání se může zvýšit toxicita přípravku. Upozornění ohledně nutnosti podávat přípravek Cymevene intravenózní infuzí po dobu delší než 1 hodina a rizika v souvislosti s jinými cestami nebo rychlostí podání bylo uvedeno. Navíc bylo harmonizováno znění opatření pro zacházení s přípravkem.

Bod 4.3 – Kontraindikace

Stávající znění v jednotlivých členských státech se nijak výrazně nelišila. V tomto bodě byly nakonec uvedeny dvě kontraindikace týkající se zkřížené přecitlivělosti a kojení.

Bod 4.6 – Fertilita, těhotenství a kojení

Informace o těhotenství a kojení se v jednotlivých členských státech lišily. Výbor CHMP se shodl na jednotném znění.

Bezpečnost gancikloviru u těhotných žen nebyla stanovena. Ganciklovir nicméně snadno prostupuje lidskou placentou. Ve studiích na zvířatech byl ganciklovir asociován s reprodukční toxicitou a teratogenitou. Proto by se ganciklovir neměl používat u těhotných žen, pokud klinická nutnost léčby u ženy nepřeváží potenciální teratogenní riziko pro plod.

Není známo, zda se ganciklovir vylučuje do lidského mateřského mléka, ale možnost, že se ganciklovir do mateřského mléka vyloučí a způsobí závažné nežádoucí reakce u kojence, nelze vyloučit. Proto musí být kojení během léčby ganciklovirem přerušeno.

Bod 4.8 – Nežádoucí účinky

Rovněž byly předloženy údaje o bezpečnosti a účinnosti ze studií valgancikloviru provedených u dětí jako relevantní z hlediska bezpečnosti a účinnosti gancikloviru (klinické použití valgancikloviru, prekurzor gancikloviru, bylo schváleno v EU u pediatrických příjemců transplantátu solidního orgánu při prevenci cytomegalovirového onemocnění). Tyto dodatky k informacím o bezpečnosti byly považovány za podstatné a byly schváleny výborem CHMP.

Označení na obalu

V rámci tohoto postupu bylo hodnoceno označení na obalu a byly provedeny změny především s ohledem na přizpůsobení šabloně pracovní skupiny QRD.

Příbalová informace

V souladu se změnami v souhrnu údajů o přípravku byla pozměněna příbalová informace. Konečné znění příbalové informace bylo schváleno výborem CHMP.

KVALITA – MODUL 3

Držitel rozhodnutí o registraci předložil návrh na harmonizaci modulu kvality.

Na základě přezkoumání údajů přijal výbor CHMP sjednocený modul 3.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vyhodnocení návrhů a odpovědí držitele rozhodnutí o registraci a po diskusi v rámci výboru výbor CHMP závěrem schválil harmonizované znění souboru dokumentů s informacemi o přípravku pro přípravek Cymevene i.v. a související názvy.

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES,
- důvodem pro přezkoumání bylo sjednocení souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace,
- souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace navržené držiteli rozhodnutí o registraci byly posouzeny na základě předložené dokumentace a vědecké diskuse v rámci výboru,

výbor CHMP dospěl k názoru, že poměr přínosů a rizik přípravku Cymevene i.v. a souvisejících názvů je příznivý. Výbor CHMP přijal kladné stanovisko a doporučil změnu v registraci přípravku Cymevene i.v. a souvisejících názvů (viz příloha I), přičemž příslušný souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou uvedeny v příloze III.

PŘÍLOHA III

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Poznámka:

Tento souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou výsledkem referral procedury, která je platná v době rozhodnutí komise.

Informace o přípravku mohou být následně dle potřeby ve spolupráci s referenčním členským státem aktualizovány kompetentními úřady členských států v souladu s procesy popsány v kapitole 4, hlavy III, směrnice 2001/83/EC.

SOUHRN ÚDAJU O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cymevene a související názvy (viz Příloha I) 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok [viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

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

Popis přípravku: bílý nebo téměř bílý koláč.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Cymevene je indikován u dospělých a dospívajících starších 12 let:

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

Je třeba zvážit oficiální doporučení týkající se správného používání antivirotik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba CMV infekce u dospělých a dospívajících od 12 let s normální funkcí ledvin

- Indukční léčba: 5 mg/kg podaných každých 12 hodin v intravenózní jednodinové infuzi, po dobu 14 až 21 dnů.
- Udržovací léčba: U imunokompromitovaných pacientů s rizikem relapsu CMV infekce, lze použít v rámci udržovací léčby následující dávkování: 5 mg/kg v jednodinové intravenózní infuzi jednou denně 7 dní v týdnu nebo 6 mg/kg jednou denně, 5 dní v týdnu. Délku udržovací léčby je nutno stanovit individuálně s ohledem na místní doporučení pro léčbu.
- Léčba progresse onemocnění: U jakéhokoliv pacienta s progresí CMV infekce během udržovací léčby nebo po vysazení léčby ganciklovirem lze použít přeléčení v režimu indukční terapie.

Prevence CMV infekce u dospělých a dospívajících od 12 let s normální funkcí ledvin v režimu profylaxe nebo preemptivní terapie

- PROFYLAXE:

5 mg/kg podaných v intravenózní jednododinové infuzi jednou denně, 7 dní v týdnu nebo 6 mg/kg jednou denně, 5 dní v týdnu. Délka profylaxe závisí na riziku CMV infekce a musí být stanovena s ohledem na místní doporučení pro léčbu.

- Preemptivní terapie:

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

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

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba dávku gancikloviru upravit na základě clearance kreatininu dle následující tabulky (viz body 4.4 a 5.2).

Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin:

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

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

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

U žen = 0,85 x hodnota pro muže

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

Závažná leukopenie, neutropenie, anémie, trombocytopenie a pancytopenie

Před zahájením léčby si přečtěte bod 4.4.

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

Starší pacienti

Nebyly provedeny žádné studie účinnosti nebo bezpečnosti gancikloviru u starších lidí. Protože starší pacienti mají často sníženou funkci ledvin, ganciklovir má být podáván starším pacientům se zvláštním ohledem na aktuální stav funkce ledvin (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Informace o bezpečnosti a účinnosti gancikloviru u dětí do 12 let včetně novorozenců jsou omezené (viz body 4.4, 4.8 a 5.1). Dostupná pediatrická data jsou popsána v bodech 5.1 a 5.2, nelze ale poskytnout žádné doporučení týkající se dávkování. Je třeba zohlednit doporučení pro léčbu.

Způsob podání

Upozornění:

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

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

Nepřekračujte doporučené dávkování, frekvenci a rychlost infuze.

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

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

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

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

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

4.3 Kontraindikace

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

Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zkřížená hypersenzitivita

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

Mutagenita, teratogenita, karcinogenita, fertilita a antikoncepce

Před zahájením léčby ganciklovirem je třeba informovat pacienty o potenciálním riziku pro plod. Ve studiích gancikloviru na zvířatech byla prokázána mutagenita, teratogenita, aspermatogenita a karcinogenita a zhoršená fertilita. Ganciklovir pravděpodobně vyvolává přechodné nebo trvalé blokování spermatogeneze (viz body 4.6, 4.8 a 5.3).

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

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

Myelosuprese

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

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

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

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

Porucha funkce ledvin

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

Používání s jinými léky

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

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

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 2 mmol (43 mg) sodíku v 500 mg dávce. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Probenecid

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

Didanosin

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

Mofetil-mykofenolát, stavudin, trimethoprim a zidovudin

Nebyly zjištěny žádné farmakokinetické interakce při podání gancikloviru v kombinaci s mofetil-mykofenolátem, stavudinem, trimethoprimem nebo zidovudinem.

Ostatní antiretrovirové léky

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

Farmakodynamické interakce

Imipenem/cilastatin

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

Ostatní potenciální lékové interakce

Při souběžném podání gancikloviru s jinými léky, které mají myelosupresivní účinek nebo jsou spojeny s poruchou funkce ledvin, (jako je dapson, pentamidin, flucytosin, vinkristin, vinblastin, doxorubicin, amfotericin B, mofetil-mykofenolát, trimethoprim/sulfamethoxazol a hydroxyurea) a nukleosidovými analogy (včetně zidovudinu) může dojít ke zvýšení toxicity. O souběžném užívání těchto léků s ganciklovirem lze proto uvažovat pouze tehdy, jestliže potenciální přínosy převáží potenciální rizika (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Studie interakcí byly dosud provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Ve studiích na zvířatech ganciklovir snižoval fertilitu samců i samic myší. Na základě výskytu aspermatogeneze při expozicích gancikloviru pod terapeutickými hladinami ve studiích na zvířatech se má za to, že ganciklovir může pravděpodobně vyvolávat přechodné nebo trvalé blokování spermatogeneze u člověka (viz bod 4.4).

Těhotenství

Bezpečnost gancikloviru pro těhotné ženy nebyla prokázána. Ganciklovir ale bez problému prostupuje placentou u žen. Ve studiích na zvířatech byl ganciklovir spojen s reprodukční toxicitou a teratogenitou (viz body 4.4 a 5.3). Ganciklovir proto nesmí být podáván těhotným ženám, pokud klinická potřeba léčby pacientky nepřeváží potenciální teratogenní riziko pro plod.

Antikoncepce u mužů a žen

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

Kojení

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

K nejzávažnějším a nejčastějším nežádoucím účinkům gancikloviru patří hematologické účinky včetně neutropenie, anémie a trombocytopenie. Ostatní nežádoucí účinky jsou uvedeny v následující tabulce.

Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

<i>Infekce a infestace:</i> Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Sepse Celulitida Infekce močových cest Kvasinkové infekce včetně kandidózy ústní dutiny
<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i> Velmi časté ($\geq 1/10$): Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$): Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$):	Neutropenie Anémie Trombocytopenie Leukopenie Pancytopenie Útlum kostní dřeně Agranulocytóza* Aplastická anémie* Granulocytopenie*
<i>Poruchy imunitního systému:</i> Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$):	Anafylaktická reakce
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i> Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$):	Nechutenství Anorexie Pokles tělesné hmotnosti
<i>Psychiatrické poruchy:</i> Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$): Vzácné ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$):	Deprese Úzkost Zmatenost Poruchy myšlení Agitovanost Psychotické příznaky Halucinace*

<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$):	Bolest hlavy Insomnie Dysgeuzie Hypestezie Parestezie Periferní neuropatie Epileptické křeče Závratě
Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$):	Třes
<i>Poruchy oka:</i>	
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$):	Edém papily Odchlípení sítnice Zákal sklivce Bolesti očí
Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$):	Poruchy zraku Konjunktivitida
<i>Poruchy ucha a labyrintu:</i>	
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$):	Bolesti uší
Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$):	Hluchota
<i>Srdeční poruchy:</i>	
Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$):	Srdeční arytmie
<i>Cévní poruchy:</i>	
Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$):	Hypotenze
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>	
Velmi časté ($\geq 1/10$):	Dyspnoe
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$):	Kašel
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	
Velmi časté ($\geq 1/10$):	Průjem
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$):	Nauzea Zvracení Bolesti břicha Bolesti horní poloviny břicha Zácpa Nadýmání Dysfagie Dyspepsie
Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$):	Abdominální distenze Ulcerace ústní sliznice Pankreatitida
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$):	Porucha jaterní funkce Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy Zvýšená hladina alaninaminotransferázy
Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$):	
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</i>	
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$):	Dermatitida Noční pocení Svědění
Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$):	Alopecie Kopřivka Suchá kůže
Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$):	Vyrážka*

<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$):	Bolest zad Myalgie Artralgie Svalové křeče
<i>Poruchy ledvin a močových cest:</i>	
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$):	Pokles clearance kreatininu Porucha funkce ledvin Zvýšená hladina kreatininu v krvi
Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$):	Hematurie Selhání ledvin
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu:</i>	
Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$):	Mužská infertilita
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$):	Únava Horečka Zimnice Bolesti Bolesti na hrudi Malátnost Astenie Reakce v místě vpichu

Pozn.: Valganciklovir je pro léčivo gancikloviru a u gancikloviru lze proto očekávat výskyt nežádoucích účinků spojených s valganciklovirem. Perorální ganciklovir není již dostupný, ale u pacientů, kterým je ganciklovir podáván intravenózně, lze také očekávat nežádoucí účinky spojené s perorálním ganciklovirem. Nežádoucí účinky zjištěné pro intravenózní nebo perorální ganciklovir nebo pro valganciklovir jsou proto uvedeny v tabulce s nežádoucími účinky.

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Neutropenie

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

Trombocytopenie

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

Epileptické křeče

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

Odchlípení sítnice

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

Reakce v místě vpichu

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

Pediatrická populace

U dětí do 12 let nebyly prováděny formální studie bezpečnosti, ale na základě zkušenosti s valganciklovirem, proléčivem gancikloviru, je celkový bezpečnostní profil léčivé látky podobný u pediatrických i dospělých pacientů. Některé nežádoucí účinky, jako je horečka a bolest břicha, které mohou být charakteristické pro pediatrickou populaci, se ale vyskytují častěji u pediatrických pacientů než u dospělých pacientů. U pediatrických pacientů se vyskytuje častěji i neutropenie, ale u pediatrické populace neexistuje žádná korelace mezi neutropenií a infekčními nežádoucími účinky.

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Příznaky

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

- Hematologická toxicita: myelosuprese včetně pancytopenie, medulární aplazie, leukopenie, neutropenie, granulocytopenie
- Hepatotoxicitata: hepatitida, poruchy jaterní funkce
- Renální toxicita: zhoršení hematurie u pacienta s již existující poruchou funkce ledvin, akutní selhání ledvin, zvýšená hladina kreatininu
- Gastrointestinální toxicita: bolest břicha, průjem, zvracení
- Neurotoxicita: generalizovaný tremor, epileptické křeče

Léčba

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

Dodatečné informace o zvláštních populacích

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

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici žádné konkrétní informace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

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

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

Antivirový účinek

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Virová rezistence

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

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

Pediatrická populace

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti gancikloviru byly hodnoceny u HIV a CMV séropozitivních pacientů, pacientů s AIDS a s CMV retinitidou a u pacientů po transplantaci solidního orgánu.

Distribuce

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

Biotransformace

Ganciklovir není metabolizován ve významné míře.

Eliminace

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

Linearita/nelinearita

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Celková plazmatická clearance gancikloviru lineárně koreluje s clearancí kreatininu. U pacientů s mírnou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin byly zjištěny průměrné hodnoty systémové clearance 2,1, resp. 1, resp. 0,3 ml/min/kg. Pacienti s poruchou funkce ledvin mají zvýšený eliminační poločas, který se v závislosti na funkci ledvin pohybuje v rozmezí od 6 do 17 hodin (viz bod 4.2 s údaji o úpravě dávkování v případě pacientů s poruchou funkce ledvin).

Kreatinin v séru [µmol/l]	Clearance kreatininu (ml/min)	Průměrná systémová plazmatická clearance gancikloviru (ml/min)	Průměrná plazmatický poločas gancikloviru (hodin)
< 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

Pacienti s poruchou funkce ledvin na hemodialýze

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

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

Pediatrická populace

Farmakokinetika intravenózně podávaného gancikloviru byla hodnocena u novorozenců ve věku od 2 do 49 dnů po dávce 4 mg/kg (n = 14) a 6 mg/kg (n = 13). Průměrná C_{max} byla $5,5 \pm 6$ µg/ml při dávce 4 mg/kg a $7,0 \pm 1,6$ µg/ml při dávce 6 mg/kg. Průměrné hodnoty rovnovážného distribučního objemu ($0,7$ l/kg) a systémové clearance ($3,15 \pm 0,47$ ml/min/kg při dávce 4 mg/kg a $3,55 \pm 0,35$ ml/min/kg při dávce 6 mg/kg) byly srovnatelné s hodnotami u dospělých s normální funkcí ledvin.

Farmakokinetika intravenózně podávaného gancikloviru byla dále hodnocena u kojenců a dětí s normální funkcí ledvin ve věku od 9 měsíců do 12 let. Farmakokinetické charakteristiky gancikloviru byly stejné po jediné i po vícenásobné (každých 12 hodin) intravenózní dávce 5 mg/kg. Expozice měřené jako průměrná $AUC_{0-\infty}$ byly v den 1 $19,4 \pm 7,1$ a v den 14 $24,1 \pm 14,6$ µg.h/ml a odpovídající hodnoty C_{max} byly $7,59 \pm 3,21$ µg/ml (den 1) a $8,31 \pm 4,9$ µg/ml (den 14). Rozmezí expozičních bylo srovnatelné s rozmezím expozičních u dospělých. Odpovídající hodnoty průměrné systémové clearance byly $4,66 \pm 1,72$ ml/min/kg, průměrné renální clearance $3,49 \pm 2,40$ ml/min/kg a průměrného eliminačního poločasu $2,49 \pm 0,57$ hod. Farmakokinetika intravenózního gancikloviru u kojenců a dětí byla konzistentní s farmakokinetikou u novorozenců a dospělých.

Starší pacienti

Nebyla provedena žádná studie, která by studovala farmakokinetiku gancikloviru u pacientů starších 65 let.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Ganciklovir vyvolává zhoršení fertility a teratogenitu u zvířat. Na základě studií na zvířatech, kde systémové expozice gancikloviru pod terapeutickými úrovněmi vyvolaly aspermatogenezi, je pravděpodobné, že ganciklovir vyvolává inhibici spermatogeneze u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxid sodný (pro úpravu pH)
Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po rekonstituci:

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

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

Po naředění:

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

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

K dispozici v baleních po 1 lahvičce nebo 5 lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při zacházení s přípravkem Cymevene je třeba postupovat s opatrností.

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

Příprava koncentrovaného roztoku

Během celé rekonstituce lyofilizátu Cymevene je třeba postupovat asepticky.

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

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

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

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

Podmínky uchovávání rekonstituovaného koncentrátu, viz bod 6.3.

Příprava konečného naředěného infuzního roztoku

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

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

Cymevene se nesmí mísit s jinými intravenózními přípravky.

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

Podmínky uchovávání naředěného infuzního roztoku viz bod 6.3.

Likvidace

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[Doplní se na národní úrovni]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: {DD měsíc RRRR}

Datum posledního prodloužení registrace: {DD měsíc RRRR}

[Doplní se na národní úrovni]

10. DATUM REVIZE TEXTU

<{MM.RRRR}>

<{DD.MM.RRRR}>

<{DD. měsíc RRRR}>

[Doplní se na národní úrovni]

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cymevene a související názvy (viz Příloha I) 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
[viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

Ganciclovirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje ganciclovirum natrium v množství odpovídajícím ganciclovirum 500 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Tento léčivý přípravek obsahuje sodík. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička

5 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Zabraňte přímému kontaktu nebo inhalaci prášku obsaženého v injekční lahvičce nebo přímému kontaktu roztoku s pokožkou nebo sliznicemi.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

{Název a adresa}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplní se na národní úrovni]

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplní se na národní úrovni]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplní se na národní úrovni]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

[Doplní se na národní úrovni]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Nálepka na injekční lahvičku

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Cymevene a související názvy (viz Příloha I) 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
[viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

Ganciclovirum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

500 mg

6. JINÉ

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Cymevene a související názvy (viz Příloha I) 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

[viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

Ganciclovirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Cymevene a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cymevene používat
3. Jak se přípravek Cymevene používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Cymevene uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Cymevene a k čemu se používá

Co je přípravek Cymevene

Přípravek Cymevene obsahuje léčivou látku ganciklovir. Ta patří do skupiny tzv. antivirotik.

K čemu se přípravek Cymevene používá

Přípravek Cymevene se používá k léčbě infekce způsobené cytomegalovirem (CMV) u pacientů s nedostatečnou funkcí imunitního systému. Dále se používá k prevenci CMV infekce po orgánové transplantaci nebo během chemoterapie.

Používá se u dospělých a dospívajících od 12 let .

- Virus může napadnout jakoukoliv část organismu včetně sítnice v zadní části oka - to znamená, že virus může způsobit zrakové problémy.
- Virus může napadnout kohokoliv, ale problém představuje obzvláště pro osoby s nedostatečnou funkcí imunitního systému. U těchto osob může CMV způsobit závažné onemocnění. Nedostatečnou funkci imunitního systému mohou vyvolávat jiná onemocnění (jako je AIDS) nebo léčba (jako je chemoterapie nebo léky potlačující imunitní reakci).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cymevene používat

Nepoužívejte přípravek Cymevene, jestliže:

- jste alergický(á) na ganciklovir, valganciklovir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- kojíte (viz bod Kojení).

Nepoužívejte přípravek Cymevene, jestliže se Vás týká cokoli z výše uvedeného. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před použitím přípravku Cymevene se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Cymevene se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- jste alergický(á) na aciklovir, valaciclovir, penciklovir nebo famciklovir - jedná se o jiné přípravky k léčbě virových infekcí
- máte nízký počet bílých krvinek, červených krvinek nebo krevních destiček - lékař Vám před zahájením léčby a během ní provede krevní vyšetření
- jste měl(a) v minulosti problémy s krevním obrazem vyvolané léky
- máte problémy s ledvinami – Váš lékař Vám bude muset dát nižší dávku a bude Vám muset během léčby častěji zkontrolovat krevní obraz
- absolvujete radioterapii.

Jestliže se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se před použitím přípravku Cymevene se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Sledujte nežádoucí účinky

Přípravek Cymevene může vyvolat některé závažné nežádoucí účinky, o kterých musíte neprodleně informovat lékaře. Sledujte jejich možný výskyt během používání přípravku Cymevene – Váš lékař Vám může nařídit, abyste přípravek Cymevene vysadil(a), a je možné, že budete potřebovat akutní lékařské ošetření:

- nízký počet bílých krvinek - se známkami infekce jako je bolest v krku, vředy v ústech nebo horečka
- nízký počet červených krvinek - ke známkám patří dušnost nebo únava, palpitace nebo zblednutí
- nízký počet krevních destiček - ke známkám patří snadnější než obvyklé krvácení nebo tvorba modřin, krev v moči nebo ve stolici nebo krvácení z dásní, krvácení může být závažné
- alergická reakce - ke známkám může patřit červená svědivá kůže, otok krku, obličej, rtů nebo ústní dutiny, obtížné polykání nebo dýchání.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených závažných nežádoucích účinků, sdělte to okamžitě svému lékaři. Další informace naleznete v odstavci Závažné nežádoucí účinky na začátku bodu 4.

Testy a vyšetření

Během používání přípravku Cymevene Vám bude Váš lékař provádět pravidelné krevní testy ke kontrole toho, zda je pro Vás dosavadní dávka správná. První 2 týdny se budou krevní testy provádět častěji. Pak se frekvence testů sníží.

Děti a dospívající

Informace o bezpečnosti a účinnosti přípravku Cymevene u dětí do 12 let jsou omezené.

Další léčivé přípravky a přípravek Cymevene

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka zejména tehdy, jestliže užíváte kterýkoli z následujících přípravků:

- imipenem/cilastatin - k léčbě bakteriálních infekcí,
- pentamidin - k léčbě parazitárních nebo plicních infekcí,
- flucytosin, amfotericin B - k léčbě plísňových infekcí,
- trimethoprim, trimethoprim/sulfamethoxazol, dapson - k léčbě bakteriálních infekcí,
- probenecid - k léčbě dny,
- mofetil-mykofenolát - po orgánové transplantaci,

- vinkristin, vinblastin, doxorubicin - k léčbě nádorového onemocnění,
- hydroxyurea - k léčbě polycytemie, srpkovité anémie a rakoviny,
- didanosin, stavudin, zidovudin nebo jakékoli jiné přípravky k léčbě infekce HIV.

Jestliže se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se před užitím přípravku Cymevene se svým lékařem nebo lékárníkem.

Těhotenství, kojení a plodnost

Těhotenství

Těhotné ženy nesmí přípravek Cymevene používat, jestliže přínosy pro matku nepřeváží možná rizika pro nenarozené dítě.

Pokud jste těhotná nebo kojíte nebo pokud se domníváte, že můžete být těhotná, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Přípravek Cymevene totiž může poškodit nenarozené dítě.

Antikoncepce

Během používání nemáte otěhotnět. Přípravek Cymevene totiž může poškodit nenarozené dítě.

Ženy

Jestliže jste žena, která by mohla otěhotnět - používejte během léčby přípravkem Cymevene antikoncepci. Pokračujte v jejím používání nejméně 30 dnů po vysazení přípravku Cymevene.

Muži

Jestliže jste muž a Vaše partnerka by mohla otěhotnět - používejte bariérovou antikoncepční metodu (jako jsou kondomy) během léčby přípravkem Cymevene. V používání antikoncepce pokračujte nejméně 90 dnů po vysazení přípravku Cymevene.

Jestliže Vy (pacientka) nebo Vaše partnerka otěhotní během léčby přípravkem Cymevene, sdělte to okamžitě svému lékaři.

Kojení

Pokud kojíte, přípravek Cymevene nepoužívejte. Jestliže Vám bude lékař chtít nasadit přípravek Cymevene, musíte před jeho nasazením přestat kojít. Přípravek Cymevene totiž může přecházet do mateřského mléka.

Plodnost

Přípravek Cymevene může ovlivňovat plodnost. Přípravek Cymevene může přechodně nebo trvale zabránit tvorbě spermií. Pokud plánujete otěhotnět, poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Během používání přípravku Cymevene se u Vás mohou vyskytnout ospalost, závratě, zmatenost nebo třes nebo můžete ztratit rovnováhu nebo mít epileptické záchvaty. V takovém případě neřídte ani neobsluhujte žádné nástroje nebo stroje.

Přípravek Cymevene obsahuje sodík

Přípravek Cymevene obsahuje 43 mg sodíku v jedné 500 mg dávce. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

3. Jak se přípravek Cymevene používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Používání tohoto přípravku

Přípravek Cymevene Vám podá lékař nebo zdravotní sestra. Zavede Vám jej kanylou do žíly. Jedná se o tzv. intravenózní infuzi, která obvykle trvá jednu hodinu.

Dávka přípravku Cymevene se u jednotlivých pacientů liší. Potřebnou dávku stanoví Váš lékař. Dávka bude záviset na:

- Vaší tělesné hmotnosti
- Vašem věku
- stavu funkce Vašich ledvin
- Vašem krevním obrazu
- onemocnění, kvůli kterému přípravek budete používat.

Liší se i četnost a doba používání přípravku Cymevene.

- Obvykle začnete jednou až dvěma infuzemi každý den.
- Jestliže budete dostávat dvě infuze denně, budete v nich pokračovat až 21 dní.
- Lékař pak může předepsat jednu infuzi denně.

Osoby s problémy s ledvinami nebo krví

Jestliže máte jakékoliv problémy s ledvinami nebo krví, lékař může navrhnout nižší dávku přípravku Cymevene a častější kontroly krevního obrazu během léčby.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Cymevene, než jste měl(a)

Jestliže se domníváte, že jste dostal(a) nadměrné množství přípravku Cymevene, sdělte to okamžitě svému lékaři nebo zdravotní sestře. Při předávkování se u Vás mohou vyskytnout následující příznaky:

- bolesti břicha, průjem nebo pocit na zvracení
- třes nebo epileptické záchvaty
- krev v moči
- problémy s ledvinami nebo játry
- změny krevního obrazu.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Cymevene

Před vysazením přípravku Cymevene se poraďte se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. U tohoto přípravku se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky:

Závažné nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, sdělte to okamžitě svému lékaři - lékař Vám může nařídit, abyste přípravek Cymevene vysadil(a), a je možné, že budete potřebovat akutní lékařské ošetření:

Velmi časté: mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob

- nízký počet bílých krvinek - se známkami infekce, jako je bolest v krku, vředy v ústech nebo horečka
- nízký červený krevní obraz - ke známkám patří dušnost nebo únava, bušení srdce nebo zblednutí.

Časté: mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob

- nízký počet krevních destiček - ke známkám patří snadnější než obvyklé krvácení nebo tvorba modřin, krev v moči nebo ve stolici nebo krvácení z dásní, krvácení může být závažné.

Méně časté: mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob

- alergická reakce - ke známkám může patřit červená svědivá kůže, otok krku, obličeje, rtů nebo ústní dutiny, porucha polykání nebo dýchání.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, sdělte to okamžitě svému lékaři.

Další nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, sdělte to okamžitě svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře:

Velmi časté: mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob

- průjem
- dušnost.

Časté: mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob

- bolest hlavy
- problémy se spaním
- horečka, zimnice nebo noční pocení
- únava, závratě, slabost nebo celkový pocit nemoci
- deprese, úzkost, zmatenost nebo porucha myšlení
- bolest
- bolest uší
- slabost nebo necitlivost v rukou nebo nohou, která může narušit Vaši rovnováhu
- bolesti nebo křeče svalů
- bolesti zad, na hrudi nebo kloubů
- poruchy zraku nebo bolesti v očích
- ekzém, kožní problémy, svědění
- změny hmatového cití, brnění, šimrání, bodání nebo pálení
- epileptické záchvaty
- kašel
- pocit na zvracení nebo zvracení
- problémy s polykáním
- změny chuti
- nechutenství nebo ztráta tělesné hmotnosti
- bolest břicha, zácpa, nadýmání, porucha zažívání
- infekce močových cest - ke známkám patří horečka, častější močení, bolestivé močení
- kvasinková infekce včetně kvasinkové infekce ústní dutiny
- bakteriální kožní infekce - ke známkám patří červená, bolestivá nebo oteklá kůže
- otrava krve (sepsy)
- změny krevního obrazu
- problémy s játry a ledvinami doložené testy
- reakce v místě vpichu - jako jsou zánět, bolest a otok.

Méně časté: mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob

- vypadávání vlasů
- hluchota
- vředy na sliznici dutiny ústní
- kopřivka, suchá kůže
- rozrušení nebo nervozita
- oční infekce (zánět spojivek)
- porucha myšlení nebo cítění, ztráta kontaktu s realitou
- krev v moči
- třes
- nadmutí břicha
- nepravidelný srdeční tep
- nízký krevní tlak, který může vyvolat pocit závratě nebo mdloby
- závažné problémy s ledvinami doložené testy
- nízký počet červených krvinek doložený testy

- neplodnost mužů - viz bod Plodnost
- zánět slinivky břišní - ke známkám patří krutá bolest břicha šířící se do zad.

Vzácné: mohou se vyskytnout až u 1 z 1 000 osob

- vyrážka
- halucinace - slyšení nebo vidění věcí, které nejsou skutečné.

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Následující nežádoucí účinky jsou pravděpodobnější u dětí:

- horečka
- bolest břicha
- nízký počet bílých krvinek.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Cymevene uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Prášek: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a nálepce lahvičky Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Po rekonstituci:

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

Z mikrobiologického má být přípravek po rekonstituci použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Po naředění do infuzního roztoku (chlorid sodný 0,9%, 5% glukosa, Ringerův roztok nebo Ringerův roztok s laktátem na injekci):

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

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Cymevene obsahuje

- Léčivou látkou je ganciclovirum. Jedna injekční lahvička obsahuje ganciclovirum 500 mg jako ganciclovirum natrium. Po rekonstituci prášku obsahuje 1 ml roztoku ganciclovirum 50 mg.
- Ostatními pomocnými látkami jsou hydroxid sodný a kyselina chlorovodíková.

Jak přípravek Cymevene vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Cymevene je bílý až téměř bílý prášek pro koncentrát pro infuzní roztok, dodávaný v jednodávkové skleněné lahvičce s pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhacím (flip-off) víčkem. Rekonstituované roztoky přípravku Cymevene jsou bezbarvé až světle žluté.

Lahvičky s přípravkem Cymevene se dodávají v baleních po 1 nebo 5 ks. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:

<{Název členského státu}> <{Název členského státu}>

<{Název členského státu}> <{Název členského státu}>

Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM.RRRR}> <{měsíc RRRR}>.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

NÁVOD K POUŽITÍ PŘÍPRAVKU A ZACHÁZENÍ S NÍM

Úplné informace pro předepisování naleznete v souhrnu údajů o přípravku.

Způsob podání

Upozornění:

Ganciklovir musí být podáván jednoduhodinou intravenózní infuzí v koncentraci nepřekračující 10 mg/ml. Nepodávejte v rychlé nebo bolusové intravenózní injekci, protože toxicita gancikloviru se může zvýšit jako následek nadměrných plazmatických hladin. Nepodávejte v intramuskulární nebo subkutánní injekci, které mohou vést k těžké iritaci tkání v důsledku vysokého pH (~ 11) roztoku gancikloviru. Nepřekračujte doporučené dávkování, frekvenci a rychlost infuze.

Přípravek Cymevene je prášek pro infuzní roztok. Po naředění je přípravek Cymevene bezbarvý až světle žlutý roztok prakticky bez viditelných částic. Infuzi je třeba podávat do žíly s odpovídajícím krevním průtokem, nejlépe plastickou kanylou.

Při zacházení s přípravkem Cymevene je třeba postupovat s opatrností.

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

Příprava koncentrovaného roztoku

Během celé rekonstituce lyofilizátu Cymevene je třeba postupovat asepticky.

1. Strhněte odtrhací (flip-off) víčko, abyste se dostal(a) ke středu pryžové zátky. Natáhněte 10 ml vody na injekci do injekční stříkačky, a pak ji zvolna vstříkněte středem pryžové zátky do injekční lahvičky; jehlu přitom směřujte proti stěně lahvičky. **K rekonstituci přípravku nepoužívejte bakteriostatickou vodu na injekci obsahující parabeny (para-hydroxybenzoáty), protože tyto látky nejsou kompatibilní s přípravkem Cymevene.**
2. Jemně zakružte lahvičkou, aby byla zajištěna kompletní rekonstituce prášku.
3. Dále několik minut jemně kružte lahvičkou, abyste získal(a) čirý rekonstituovaný roztok.
4. Před ředěním kompatibilním rozpouštědlem rekonstituovaný roztok pečlivě zkontrolujte, abyste zajistil(a), že došlo ke kompletní rekonstituci prášku v roztoku a že je roztok prakticky bez viditelných částic. Rekonstituované roztoky přípravku Cymevene jsou bezbarvé až světle žluté.

Příprava konečného naředěného infuzního roztoku

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

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

Cymevene se nesmí míchat s jinými intravenózními přípravky.

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

Likvidace

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