SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Cymevene 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 bočica sadrži 500 mg ganciklovira (u obliku ganciklovirnatrija).

Nakon rekonstitucije s 10 ml vode za injekcije, jedan ml sadrži 50 mg ganciklovira.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: približno 43 mg (2 mEq) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).

Bijeli do bjelkasti kompaktni kolačić.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cymevene je indiciran u odraslih i adolescenata u dobi od ≥ 12 godina za:

- liječenje citomegalovirusne (CMV) bolesti u imunokompromitiranih bolesnika;
- prevenciju CMV bolesti uz primjenu preemptivne terapije u bolesnika koji su imunosuprimirani lijekovima (primjerice nakon presađivanja organa ili protutumorske kemoterapije).

Cymevene je također indiciran od rođenja za:

- prevenciju CMV bolesti uz primjenu univerzalne profilakse u bolesnika koji su imunosuprimirani lijekovima (primjerice nakon presađivanja organa ili protutumorske kemoterapije).

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o primjerenoj uporabi antivirusnih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje CMV bolesti
Odrasli i pedijatrijski bolesnici u dobi od ≥ 12 godina s normalnom bubrežnom funkcijom:
Uvodno liječenje: 5 mg/kg, primijenjeno intravenskom infuzijom u trajanju od jednog sata, svakih 12 sati tijekom 14 do 21 dana.
Terapija održavanja: U imunokompromitiranih bolesnika izloženih riziku od relapsa može se primijeniti terapija održavanja. Daje se 5 mg/kg intravenskom infuzijom u trajanju od jednog sata, jedanput dnevno tijekom 7 dana u tjednu ili 6 mg/kg jedanput dnevno tijekom 5 dana u

HALMED
03 - 03 - 2026
ODOBRENO

tjednu. Trajanje terapije održavanja treba odrediti individualno; potrebno je slijediti lokalne smjernice za liječenje.

Liječenje kod progresije bolesti: Svaki bolesnik u kojega dođe do progresije CMV bolesti, bilo tijekom terapije održavanja ili zbog prekida liječenja ganciklovirom, može se ponovno liječiti primjenom uvodnog režima liječenja.

Pedijatrijski bolesnici od rođenja do < 12 godina:
Trenutno dostupni podaci o primjeni u pedijatrijskih bolesnika opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Prevencija CMV bolesti uz primjenu preemptivne terapije
Odrasli i pedijatrijski bolesnici u dobi od ≥ 12 godina s normalnom bubrežnom funkcijom:
Uvodno liječenje: 5 mg/kg primijenjeno intravenskom infuzijom u trajanju od jednog sata, svakih 12 sati tijekom 7 do 14 dana.
Terapija održavanja: 5 mg/kg primijenjeno intravenskom infuzijom u trajanju od jednog sata, jedanput dnevno tijekom 7 dana u tjednu ili 6 mg/kg jedanput dnevno tijekom 5 dana u tjednu. Trajanje terapije održavanja temelji se na riziku od CMV bolesti; potrebno je slijediti lokalne smjernice za liječenje.

Pedijatrijski bolesnici od rođenja do < 12 godina:
Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Prevencija CMV bolesti uz primjenu univerzalne profilakse
Odrasli i adolescenti u dobi od > 16 godina:
Primjenjuje se 5 mg/kg intravenskom infuzijom u trajanju od jednog sata jedanput dnevno 7 dana u tjednu ili 6 mg/kg jedanput dnevno 5 dana u tjednu. Trajanje se temelji na riziku od CMV bolesti; potrebno je slijediti lokalne smjernice za liječenje.

Pedijatrijski bolesnici od rođenja do dobi od ≤ 16 godina:
Preporučena doza ganciklovira za primjenu jedanput dnevno u obliku intravenske infuzije u trajanju od jednog sata određuje se na temelju tjelesne površine (engl. *body surface area*, BSA) prema Mostellerovoj formuli i klirensu kreatinina prema Schwartzovoj formuli (CrCls), a izračunava se jednadžbama navedenima u nastavku. Trajanje univerzalne profilakse temelji se na riziku od CMV bolesti i treba ga odrediti za svakog bolesnika pojedinačno.

Doza za pedijatrijske bolesnike (mg) = 3 x BSA x CrCls (vidjeti Mostellerovu formulu za BSA i Schwartzovu formulu za klirens kreatinina u nastavku).

Ako je klirens kreatinina izračunat prema Schwartzovoj formuli veći od 150 ml/min/1,73 m^2, u jednadžbu treba uvrstiti najveću vrijednost od 150 ml/min/1,73 m^2:

$$\textit{BSA prema Mostelleru } (m^2) = \sqrt{\frac{\textit{visina (cm) x težina (kg)}}{3600}}$$

$$\textit{Klirens kreatinina prema Schwartzu } (\textit{ml/min/1,73 } m^2) = \frac{\textit{k x visina (cm)}}{\textit{kreatinin u serumu (mg/dl)}}$$

gdje je k = 0,33 za bolesnike u dobi od < 1 godine male porođajne težine, 0,45 za bolesnike u dobi od < 2 godine, 0,55 za dječake u dobi od 2 do < 13 godina i djevojčice u dobi od 2 do 16 godina te 0,7 za dječake u dobi od 13 do 16 godina. Za bolesnike starije od 16 godina vidjeti doziranje za odrasle.

Navedene k-vrijednosti izračunate su na temelju Jaffeove metode mjerenja kreatinina u serumu i mogu zahtijevati korekciju kod primjene enzimskih metoda.

Preporučuje se redovito kontrolirati razine kreatinina u serumu, visinu i tjelesnu težinu te prilagođavati dozu u skladu s time.

HALMED
03 - 03 - 2026
ODOBRENO

Posebne upute za doziranje

Oštećenje funkcije bubrega

Pedijatrijskim bolesnicima (od rođenja do ≤ 16 godina) s oštećenjem bubrežne funkcije koji primaju profilaktičku dozu ganciklovira izračunatu prema algoritmu za doziranje 3 x BSA x CrCls nije potrebno dodatno prilagođavati dozu jer je ona već prilagođena za klirens kreatinina.

U bolesnika u dobi od 12 ili više godina s oštećenjem bubrežne funkcije, koji za preemptivnu terapiju i liječenje CMV bolesti primaju dozu određenu na temelju tjelesne težine (mg/kg), doza ganciklovira u mg/kg mora se prilagoditi sukladno klirensu kreatinina (CrCl), kao što je prikazano u sljedećoj tablici (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Prilagodbe doze za bolesnike s oštećenjem bubrežne funkcije koji primaju dozu izraženu u mg/kg:

CrCl	**Početna doza**	**Doza održavanja**
> 70 ml/min	5,0 mg/kg svakih 12 sati	5,0 mg/kg/dan
50 do 69 ml/min	2,5 mg/kg svakih 12 sati	2,5 mg/kg/dan
25 do 49 ml/min	2,5 mg/kg/dan	1,25 mg/kg/dan
10 do 24 ml/min	1,25 mg/kg/dan	0,625 mg/kg/dan
< 10 ml/min	1,25 mg/kg 3 x tjedno nakon hemodijalize	0,625 mg/kg 3 x tjedno nakon hemodijalize

Procijenjeni klirens kreatinina može se izračunati na temelju vrijednosti serumskog kreatinina prema sljedećoj formuli:

$$\text{Za muškarce} = \frac{(140 - \text{dob [godine]}) \times (\text{tjelesna težina [kg]})}{(72) \times (0{,}011 \times \text{serumski kreatinin [mikromol/l]})}$$

Za žene = 0,85 x vrijednost za muškarce

S obzirom na to da se preporučuje prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije, potrebno je pratiti razine serumskog kreatinina ili procijenjeni klirens kreatinina.
Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka Cymevene nisu se ispitivale u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Teška leukopenija, neutropenija, anemija, trombocitopenija i pancitopenija

Prije početka liječenja vidjeti dio 4.4.

Ako tijekom liječenja ganciklovirom dođe do značajnog pada broja krvnih stanica, potrebno je razmotriti liječenje hematopoetskim faktorima rasta i/ili prekid liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Starije osobe

Nisu provedena ispitivanja djelotvornosti ni sigurnosti ganciklovira u starijih osoba. Budući da bubrežna funkcija slabi sa starijom dobi, kod primjene ganciklovira starijim osobama potrebno je posebno razmotriti njihovu bubrežnu funkciju (vidjeti dio 5.2).

HALMED
03 - 03 - 2026
ODOBRENO

Način primjene

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka:

Budući da se ganciklovir smatra potencijalno teratogenim i kancerogenim za ljude, pri rukovanju lijekom potreban je oprez (vidjeti dio 6.6).

Oprez:
Ganciklovir se mora primjenjivati intravenskom infuzijom u trajanju od jednog sata, u koncentraciji koja ne prelazi 10 mg/ml. Ne smije se primijeniti brzom niti bolusnom intravenskom injekcijom jer prekomjerne razine lijeka u plazmi do kojih dolazi kod takve primjene mogu povećati toksičnost ganciklovira.

Ne smije se primijeniti intramuskularnom niti supkutanom injekcijom jer to može dovesti do teške iritacije tkiva zbog visoke pH vrijednosti (~11) otopine ganciklovira (vidjeti dio 4.8).

Preporučena doza, učestalost i brzina infuzije ne smiju se premašiti.

Cymevene je prašak za otopinu za infuziju. Nakon rekonstitucije, Cymevene je bezbojna do blago žućkasta otopina koja gotovo da ne sadrži vidljive čestice.

Infuzija se mora primijeniti u venu s dovoljnim protokom krvi, po mogućnosti putem plastične kanile.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, valganciklovir ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Križna preosjetljivost

Zbog sličnosti kemijske strukture ganciklovira sa strukturom aciklovira i penciklovira, moguća je križna reakcija preosjetljivosti između tih lijekova. Stoga je potreban oprez kada se Cymevene propisuje bolesnicima s poznatom preosjetljivošću na aciklovir ili penciklovir (ili njihove predlijekove: valaciklovir odnosno famciklovir).

Mutagenost, teratogenost, kancerogenost, plodnost i kontracepcija

Prije početka liječenja ganciklovirom bolesnike treba upozoriti na moguće rizike za plod. U ispitivanjima na životinjama ganciklovir je pokazao mutagena, teratogena i kancerogena svojstva te štetan utjecaj na plodnost. Na temelju kliničkih i nekliničkih ispitivanja, smatra se da ganciklovir vjerojatno uzrokuje privremenu ili trajnu inhibiciju spermatogeneze (vidjeti dijelove 4.6, 4.8 i 5.3). Stoga ganciklovir treba smatrati potencijalno teratogenim i kancerogenim za ljude te lijekom koji može uzrokovati prirođene mane i karcinome. Ženama reproduktivne dobi mora se preporučiti da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 30 dana nakon završetka liječenja. Muškarcima se mora savjetovati da tijekom liječenja i najmanje 90 dana nakon završetka liječenja koriste mehaničku kontracepciju, osim ako je sigurno da žena ne može zatrudnjeti (vidjeti dijelove 4.6, 4.8 i 5.3).

Primjena ganciklovira zahtijeva izuzetan oprez, osobito u pedijatrijskoj populaciji, zbog moguće dugoročne kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti. Koristi liječenja moraju se pomno razmotriti u svakom pojedinom slučaju i moraju jasno nadmašiti rizike (vidjeti dio 4.2). Potrebno je pridržavati se smjernica za liječenje.

HALMED
03 - 03 - 2026
ODOBRENO

Mijelosupresija

Cymevene se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s postojećom hematološkom citopenijom ili hematološkom citopenijom izazvanom lijekovima u anamnezi te u bolesnika koji primaju terapiju zračenjem.
U bolesnika liječenih ganciklovirom primijećene su teška leukopenija, neutropenija, anemija, trombocitopenija, pancitopenija i zatajenje koštane srži. Liječenje se ne smije započeti ako je apsolutni broj neutrofila manji od 500 stanica/µl ili ako je broj trombocita manji od 25 000 stanica/µl ili ako je razina hemoglobina manja od 8 g/dl (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Tijekom liječenja preporučuje se praćenje kompletne krvne slike, uključujući broj trombocita. U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom te novorođenčadi i dojenčadi (vidjeti dio 4.8) možda će biti potrebno pojačano hematološko praćenje. Tijekom prvih 14 dana primjene preporučuje se kontrolirati broj leukocita (po mogućnosti diferencijalnim leukogramom) svaki drugi dan; u bolesnika s niskim početnim brojem neutrofila (< 1000 stanica/µl), bolesnika u kojih se razvila leukopenija tijekom prethodnog liječenja drugim mijelotoksičnim tvarima i onih s oštećenom bubrežnom funkcijom, te je kontrole potrebno provoditi svakodnevno.

U bolesnika u kojih se javi teška leukopenija, neutropenija, anemija i/ili trombocitopenija preporučuje se razmotriti liječenje hematopoetskim faktorima rasta i/ili prekid liječenja ganciklovirom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije izloženi su povećanom riziku od toksičnosti (osobito hematološke toksičnosti). Potrebno je smanjenje doze (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Primjena s drugim lijekovima

U bolesnika koji su uzimali imipenem/cilastatin i ganciklovir prijavljeni su napadaji. Ganciklovir se ne smije primjenjivati istodobno s imipenemom/cilastatinom, osim ako moguća korist nadilazi moguće rizike (vidjeti dio 4.5).

Bolesnike koji se liječe ganciklovirom i didanozinom, lijekovima koji su poznati kao mijelosupresivi ili koji utječu na bubrežnu funkciju treba pomno nadzirati kako bi se uočili mogući znakovi povećane toksičnosti (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 43 mg natrija po dozi od 500 mg, što odgovara 2% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Probenecid

Istodobna primjena probenecida s peroralnim oblikom ganciklovira rezultirala je statistički značajnim smanjenjem bubrežnog klirensa ganciklovira i dovela do klinički značajno povećane izloženosti. Takav se učinak očekuje i kod istodobne primjene intravenskog oblika ganciklovira s probenecidom. Stoga bolesnike koji uzimaju probenecid i Cymevene treba pomno nadzirati zbog moguće toksičnosti ganciklovira.

HALMED
03 - 03 - 2026
ODOBRENO

Didanozin

Utvrđeno je da su koncentracije didanozina u plazmi stalno povećane kada se didanozin primjenjuje s ganciklovirom. Pri intravenskoj primjeni u dozama od 5 i 10 mg/kg na dan primijećen je porast AUC-a (površina ispod krivulje) didanozina u rasponu od 38% do 67%. Nije bilo klinički značajnog učinka na koncentracije ganciklovira. Bolesnike treba pomno nadzirati zbog moguće toksičnosti didanozina (vidjeti dio 4.4).

Drugi antiretrovirusni lijekovi

Izoenzimi citokroma P450 nemaju ulogu u farmakokinetici ganciklovira. Kao rezultat toga, ne očekuju se farmakokinetičke interakcije s inhibitorima proteaze i nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze.

Farmakodinamičke interakcije

Imipenem/cilastatin

U bolesnika koji su istodobno uzimali ganciklovir i imipenem/cilastatin prijavljeni su napadaji. Ovi se lijekovi ne smiju primjenjivati istodobno, osim ako moguća korist ne nadilazi moguće rizike (vidjeti dio 4.4).

Zidovudin

I zidovudin i ganciklovir mogu uzrokovati neutropeniju i anemiju. Tijekom istodobne primjene ovih lijekova može doći do farmakodinamičke interakcije. Neki bolesnici možda neće podnositi istodobno liječenje punim dozama (vidjeti dio 4.4).

Ostale moguće interakcije s lijekovima

Toksičnost se može povećati kada se ganciklovir daje istodobno s drugim lijekovima za koje se zna da su mijelosupresivni ili remete bubrežnu funkciju. To uključuje antinfektivne lijekove (kao što su dapson, pentamidin, flucitozin, amfotericin B, trimetoprim/sufametoksazol), imunosupresive (npr. ciklosporin, takrolimus, mofetilmikofenolat), antineoplastične lijekove (npr. vinkristin, vinblastin, doksorubicin i hidroksiurea) kao i analoge nukleozida (uključujući zidovudin, stavudin i didanozin) te analoge nukleotida (uključujući tenofovir, adefovir). Stoga istodobnu primjenu tih lijekova s ganciklovirom treba razmotriti samo ako moguća korist nadilazi moguće rizike (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost primjene ganciklovira u trudnica nije utvrđena. Međutim, ganciklovir lako prolazi kroz ljudsku posteljicu. U ispitivanjima na životinjama ganciklovir je bio povezan s reproduktivnom toksičnošću i teratogenošću (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3). Stoga se ganciklovir ne smije primjenjivati trudnicama, osim ako klinička potreba za liječenjem žene ne nadmašuje moguće teratogene rizike za plod.

HALMED
03 - 03 - 2026
ODOBRENO

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ganciklovir u majčino mlijeko, ali se ne može isključiti mogućnost da se izlučuje i uzrokuje ozbiljne nuspojave za dojenče. Podaci iz ispitivanja na životinjama ukazuju na to da se ganciklovir izlučuje u mlijeko ženki štakora u laktaciji. Stoga se tijekom liječenja ganciklovirom dojenje mora prekinuti (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Malo kliničko ispitivanje provedeno u primatelja bubrežnog presatka koji su primali Valcyte za profilaksu CMV bolesti do 200 dana pokazalo je utjecaj valganciklovira / ganciklovira na spermatogenezu, uz smanjenu gustoću i pokretljivost sperme nakon završetka liječenja. Čini se da je taj učinak reverzibilan, pa se približno šest mjeseci nakon prekida primjene lijeka Valcyte srednja vrijednost gustoće i pokretljivosti sperme vratila na razinu usporedivu s onom opaženom u neliječenih kontrolnih ispitanika.
U ispitivanjima na životinjama ganciklovir je štetno utjecao na plodnost mužjaka i ženki miševa te se pokazalo da inhibira spermatogenezu i inducira atrofiju testisa u miševa, štakora i pasa pri dozama koje su se smatrale klinički važnima.
Na temelju kliničkih i nekliničkih ispitivanja, smatra se da bi ganciklovir vjerojatno mogao uzrokovati privremenu ili trajnu inhibiciju spermatogeneze u ljudi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

Kontracepcija u muškaraca i žena

Zbog potencijalne reproduktivne toksičnosti i teratogenosti, ženama reproduktivne dobi mora se savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 30 dana nakon završetka liječenja. Muškarcima se mora savjetovati da tijekom liječenja i najmanje 90 dana nakon završetka liječenja ganciklovirom koriste mehaničku kontracepciju, osim ako je sigurno da žena ne može zatrudnjeti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ganciklovir može značajno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Valganciklovir je predlijek ganciklovira pa se nuspojave povezane s primjenom valganciklovira mogu očekivati i kod primjene ganciklovira. Peroralni oblik ganciklovira više nije dostupan, ali se nuspojave zabilježene kod njegove primjene mogu očekivati i u bolesnika koji primaju intravenski oblik ganciklovira. Stoga su u tablicu nuspojava uključene nuspojave lijeka prijavljene kod primjene intravenskog ili peroralnog oblika ganciklovira kao i kod primjene valganciklovira.

U bolesnika liječenih ganciklovirom/valganciklovirom najozbiljnije i najčešće nuspojave su hematološke nuspojave, koje obuhvaćaju neutropeniju, anemiju i trombocitopeniju (vidjeti dio 4.4). Ostale nuspojave na lijek prikazane su u tablici u nastavku.

Učestalosti navedene u tablici nuspojava određene su na temelju objedinjene populacije bolesnika s HIV infekcijom (n = 1704) koji su primali terapiju održavanja ganciklovirom ili valganciklovirom. Izuzetak su agranulocitoza, granulocitopenija i anafilaktička reakcija, čije su učestalosti određene na temelju praćenja nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Učestalost je definirana kako slijedi: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

HALMED
03 - 03 - 2026
ODOBRENO

Ukupan sigurnosni profil ganciklovira/valganciklovira dosljedan je u populaciji s HIV infekcijom i populaciji primatelja presadaka, izuzev odvajanja mrežnice, koje je prijavljeno samo u bolesnika s HIV infekcijom koji su imali CMV retinitis. Međutim, postoje određene razlike u učestalosti nekih nuspojava. Intravenski ganciklovir povezan je s manjim rizikom od proljeva nego peroralni valganciklovir. Vrućica, infekcije čiji je uzročnik *Candida*, depresija, teška neutropenija (apsolutni broj neutrofila < 500 /µl) i kožne reakcije češće su prijavljeni u bolesnika s HIV infekcijom. Bubrežna i jetrena disfunkcija češće su prijavljene u primatelja presadaka organa.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojava lijeka (MedDRA) Organski sustav	**Kategorija učestalosti**
Infekcije i infestacije:	
infekcije čiji je uzročnik *Candida*, uključujući oralnu kandidijazu	vrlo često
infekcija gornjih dišnih putova	
sepsa	često
gripa	
infekcija mokraćnih putova	
celulitis	
Poremećaji krvi i limfnog sustava:	
neutropenija	vrlo često
anemija	
trombocitopenija	često
leukopenija	
pancitopenija	
zatajenje koštane srži	manje često
aplastična anemija	rijetko
agranulocitoza*	
granulocitopenija*	
Poremećaji imunološkog sustava:	
preosjetljivost	često
anafilaktička reakcija*	rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane:	
smanjen tek	vrlo često
smanjena tjelesna težina	često
Psihijatrijski poremećaji:	
depresija	često
konfuzija	
anksioznost	
agitacija	manje često
psihotični poremećaj	
poremećeno rasuđivanje	
halucinacije	
Poremećaji živčanog sustava:	
glavobolja	vrlo često
nesanica	često
periferna neuropatija	
omaglica	
parestezija	
hipoestezija	
napadaji	

HALMED
03 - 03 - 2026
ODOBRENO

Nuspojava lijeka (MedDRA) Organski sustav	**Kategorija učestalosti**
disgeuzija (poremećaj okusa)	
tremor	manje često
Poremećaji oka:	
poremećaj vida	često
odvajanje mrežnice	
zamućenja u vidnom polju	
bol u oku	
konjunktivitis	
makularni edem	
Poremećaji uha i labirinta:	
bol u uhu	često
gluhoća	manje često
Srčani poremećaji:	
aritmija	manje često
Krvožilni poremećaji:	
hipotenzija	često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:	
kašalj	vrlo često
dispneja	
Poremećaji probavnog sustava:	
proljev	vrlo često
mučnina	
povraćanje	
bol u abdomenu	
dispepsija	često
flatulencija	
bol u gornjem dijelu abdomena	
konstipacija	
ulceracija u ustima	
disfagija	
distenzija abdomena	
pankreatitis	
Poremećaji jetre i žuči:	
povišena razina alkalne fosfataze u krvi	često
poremećaj funkcije jetre	
povišena razina aspartat aminotransferaze	
povišena razina alanin aminotransferaze	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva:	
dermatitis	vrlo često
noćno znojenje	često
pruritus	
osip	
alopecija	
suha koža	manje često
urtikarija	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:	
bol u leđima	često

HALMED
03 - 03 - 2026
ODOBRENO

Nuspojava lijeka (MedDRA) Organski sustav	**Kategorija učestalosti**
mialgija	
artralgija	
mišićni spazmi	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:	
poremećaj funkcije bubrega	često
smanjen bubrežni klirens kreatinina	
povišene razine kreatinina u krvi	
zatajenje bubrega	manje često
hematurija	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:	
neplodnost u muškaraca	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:	
vrućica	vrlo često
umor	
reakcija na mjestu primjene injekcije	često
bol	
zimica	
malaksalost	
astenija	
bol u prsištu	manje često

** Učestalost ovih nuspojava određena je na temelju praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, a sve ostale kategorije učestalosti temelje se na učestalosti zabilježenoj u kliničkim ispitivanjima.*

Opis odabranih nuspojava

Neutropenija

Rizik od neutropenije nije moguće predvidjeti na temelju broja neutrofila prije početka liječenja. Neutropenija obično nastupa tijekom prvog ili drugog tjedna uvodnog liječenja i nakon primjene kumulativne doze od ≤ 200 mg/kg. Broj stanica obično se normalizira unutar 2 do 5 dana nakon prekida primjene ganciklovira ili smanjenja doze (vidjeti dio 4.4).

Teška neutropenija

Teška neutropenija češće je prijavljena u bolesnika s HIV infekcijom (14%) koji su primali terapiju održavanja valganciklovirom ili peroralnim odnosno intravenskim ganciklovirom (n=1704) nego u bolesnika s presađenim organom koji su primali valganciklovir ili peroralni ganciklovir. U bolesnika koji su primali valganciklovir ili peroralni ganciklovir do 100. dana nakon presađivanja incidencija teške neutropenije iznosila je 5% odnosno 3%, dok je u bolesnika koji su primali valganciklovir do 200. dana nakon presađivanja incidencija teške neutropenije iznosila 10%.

Trombocitopenija

Bolesnici s niskim početnim brojem trombocita (< 100 000 /µl) imaju povećan rizik od razvoja trombocitopenije. Bolesnici s jatrogenom imunosupresijom izazvanom liječenjem imunosupresivima izloženi su većem riziku od trobocitopenije nego bolesnici oboljeli od AIDS-a (vidjeti dio 4.4). Teška trombocitopenija može biti povezana s krvarenjem koje može biti opasno po život.

HALMED
03 - 03 - 2026
ODOBRENO

Napadaji

Napadaji su prijavljeni u bolesnika koji su uzimali imipenem/cilastatin zajedno s ganciklovirom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Odvajanje mrežnice

Ova je nuspojava prijavljena samo u ispitivanjima provedenima u bolesnika zaraženih HIV-om liječenih lijekom Cymevene zbog citomegalovirusnog retinitisa.

Reakcije na mjestu injekcije

Reakcije na mjestu injekcije javljaju se često u bolesnika koji primaju ganciklovir. Cymevene se mora primjenjivati sukladno preporukama u dijelu 4.2 kako bi se smanjio rizik od lokalne iritacije tkiva.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena formalna ispitivanja sigurnosti primjene ganciklovira u djece u dobi od < 12 godina, ali na temelju iskustva s valganciklovirom, predlijekom ganciklovira, ukupan sigurnosni profil djelatne tvari sličan je u pedijatrijskih i u odraslih bolesnika. Neutropenija se javlja češće u pedijatrijskih bolesnika, ali ne postoji korelacija između neutropenije i infektivnih nuspojava u pedijatrijskoj populaciji. Povećan rizik od citopenija u novorođenčadi i dojenčadi zahtijeva pažljivo praćenje broja krvnih stanica u tim dobnim skupinama (vidjeti dio 4.4).

Dostupni su samo ograničeni podaci o novorođenčadi i dojenčadi s HIV-om/AIDS-om ili simptomatskom kongenitalnom CMV infekcijom liječenih valganciklovirom ili ganciklovirom, no čini se da je sigurnosni profil u skladu s poznatim sigurnosnim profilom valganciklovira/ganciklovira.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Prijave o predoziranju intravenski primijenjenim ganciklovirom prikupljene su tijekom kliničkih ispitivanja i iskustava nakon stavljanja lijeka u promet. Neki su slučajevi završili smrtnim ishodom. U većini prijavljenih slučajeva nuspojave ili nisu nastupile ili su uključivale jednu ili više od sljedećih nuspojava:

- hematološka toksičnost: mijelosupresija, uključujući pancitopeniju, zatajenje koštane srži, leukopeniju, neutropeniju, granulocitopeniju
- hepatotoksičnost: hepatitis, poremećaj jetrene funkcije
- bubrežna toksičnost: pogoršanje hematurije u bolesnika s postojećim oštećenjem bubrega, akutno oštećenje bubrega, povišena razina kreatinina
- gastrointestinalna toksičnost: bol u abdomenu, proljev, povraćanje
- neurotoksičnost: generalizirani tremor, napadaji

Liječenje

Budući da se ganciklovir uklanja hemodijalizom, ona bi mogla biti korisna za smanjenje izloženosti lijeku u bolesnika koji prime preveliku dozu ganciklovira (vidjeti dio 5.2).

HALMED
03 - 03 - 2026
ODOBRENO

Dodatne informacije o posebnim populacijama bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega: Očekuje se da bi predoziranje ganciklovirom moglo dovesti do povećane bubrežne toksičnosti u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nema specifičnih informacija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje sustavnih virusnih infekcija, antivirotici koji djeluju direktno, nukleozidi i nukleotidi, isključujući inhibitore reverzne transkriptaze, ATK oznaka: J05AB06.

Mehanizam djelovanja

Ganciklovir je sintetski analog 2'-deoksigvanozina koji inhibira replikaciju virusa herpesa *in vitro* i *in vivo*. Osjetljivi ljudski virusi uključuju ljudski citomegalovirus (HCMV), herpes simpleks virus tip 1 i tip 2 (HSV-1 i HSV-2), ljudske herpes viruse 6, 7 i 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barrov virus (EBV), varičela-zoster virus (VZV) i virus hepatitisa B (HBV). Klinička ispitivanja bila su ograničena na ocjenjivanje djelotvornosti u bolesnika s CMV infekcijom.

U stanicama zaraženima CMV-om ganciklovir se u početku fosforilira u ganciklovirfosfat uz pomoć virusne proteinske kinaze UL97. Djelovanjem nekoliko staničnih kinaza odvija se daljnja fosforilacija u ganciklovir trifosfat, koji se zatim polako metabolizira unutar stanice. Dokazano je da poluvijek trifosfata u stanicama zaraženima HSV-om iznosi 18 sati, a u stanicama zaraženima HCMV-om od 6 do 24 sata nakon uklanjanja izvanstaničnog ganciklovira. Budući da fosforilacija uvelike ovisi o virusnoj kinazi, fosforilacija ganciklovira uglavnom se odvija u stanicama zaraženima virusom.

Virustatsko djelovanje ganciklovira posljedica je inhibicije sinteze virusne DNK putem: (1) kompetitivne inhibicije inkorporiranja deoksigvanozin trifosfata u DNK uz pomoć DNK polimeraze i (2) inkorporiranja ganciklovir trifosfata u virusnu DNK, što zaustavlja ili znatno ograničava daljnje produljivanje virusne DNK.

Antivirusna aktivnost

Antivirusna aktivnost *in vitro*, mjerena kao IC_{50} ganciklovira u djelovanju protiv CMV-a, kreće se u rasponu od 0,08 µM (0,02 µg/ml) do 14 µM (3,57 µg/ml).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Rezistencija virusa

U bolesnika koji opetovano ostvaruju slab klinički odgovor ili stalno izlučuju virus tijekom liječenja treba razmotriti mogućnost virusne rezistencije.

Rezistencija virusa na ganciklovir može se razviti putem niza mutacija gena virusne kinaze (UL97), odgovorne za monofosforilaciju ganciklovira, i/ili gena virusne polimeraze (UL54). Virusi s mutacijom gena UL97 rezistentni su samo na ganciklovir, dok su virusi s mutacijom gena UL54 rezistentni na ganciklovir, ali mogu pokazivati križnu rezistenciju na druge antivirotike koji također ciljno djeluju na virusnu polimerazu.

HALMED
03 - 03 - 2026
ODOBRENO

Pedijatrijska populacija

U prospektivnom je ispitivanju 36 teško imunokompromitiranih pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 mjeseci do 16 godina) s HIV i CMV infekcijom primalo intravenski oblik ganciklovira u dozi od 5 mg/kg na dan tijekom 2 dana, a zatim peroralni ganciklovir tijekom medijana od 32 tjedna. Ganciklovir je bio učinkovit, uz profil toksičnosti sličan onome u odraslih. Primjena ganciklovira bila je povezana sa smanjenom detekcijom CMV-a u kulturi ili lančanoj reakciji polimerazom. Jedina teška nuspojava primijećena tijekom ispitivanja bila je neutropenija; iako nijedno dijete nije moralo prekinuti liječenje, u 4 je djeteta bilo potrebno liječenje faktorom stimulacije kolonije granulocita (G-CSF) kako bi se apsolutni broj neutrofila održao na > 400 stanica/mm^3.

U retrospektivnom su ispitivanju 122 primatelja presatka jetre pedijatrijske dobi (16 dana do 18 godina, medijan dobi 2,5 godina) primala intravenski ganciklovir u dozi od 5 mg/kg dvaput na dan tijekom najmanje 14 dana, nakon čega je uslijedila preemptivna kontrola CMV-a putem testova lančane reakcije polimerazom (PCR). Za 43 bolesnika smatralo se da imaju visok rizik za CMV infekciju, dok ih je 79 imalo rutinski rizik. Asimptomatska CMV infekcija otkrivena je PCR-om u 34,4% ispitanika i bila je vjerojatnija u visokorizičnih primatelja nego u onih s rutinskim rizikom (58,1% naspram 21,8%, p = 0,0001). U 12 ispitanika (9,8%) razvila se CMV bolest (8 visokorizičnih naspram 4 s rutinskim rizikom, p = 0,03). U 3 ispitanika došlo je do akutnog odbacivanja presatka unutar 6 mjeseci od otkrivanja CMV-a, ali je odbacivanje nastupilo prije CMV-a u 13 ispitanika. Nije bilo smrtnih slučajeva koji bi bili posljedica CMV-a. Ukupno je 38,5% ispitanika bilo pošteđeno uzimanja antivirusnih lijekova osim inicijalne poslijeoperacijske profilakse.

U retrospektivnoj je analizi sigurnost i djelotvornost ganciklovira uspoređena s valganciklovirom u 92 pedijatrijska primatelja presatka bubrega i/ili jetre (u dobi od 7 mjeseci do 18 godina, medijan dobi 9 godina). Sva su djeca primala intravenski ganciklovir u dozi od 5 mg/kg dvaput na dan tijekom 2 tjedna nakon presađivanja. Djeca liječena prije 2004. godine primala su peroralni ganciklovir od 30 mg/kg po dozi do najviše 1 g po dozi triput na dan (n = 41), dok su djeca liječena nakon 2004. godine primala valganciklovir u dozi do najviše 900 mg jedanput na dan (n = 51). Ukupna incidencija CMV-a bila je 16% (15/92 bolesnika). Vrijeme do nastupa CMV infekcije bilo je usporedivo u obje skupine.

U randomiziranom kontroliranom ispitivanju, 100 novorođenčadi (u dobi od ≤ 1 mjeseca) sa simptomatskom kongenitalnom CMV bolešću koja je zahvaćala SŽS primalo je 6-tjedno liječenje intravenskim ganciklovirom u dozi od 6 mg/kg svakih 12 sati ili nije primalo nikakvo liječenje. Od 100 uključenih bolesnika, njih 42 su ispunjavala sve kriterije za ispitivanje i kod njih su provedene i početna i kontrolna audiometrijska procjena nakon 6 mjeseci. Od tih je bolesnika njih 25 primalo ganciklovir, a 17 ih nije primalo liječenje. Poboljšanje sluha ili održan normalan sluh od početka ispitivanja do 6. mjeseca zabilježeni su u 21/25 primatelja ganciklovira u odnosu na 10/17 kontrolnih bolesnika (84% odnosno 59%, p = 0,06). Pogoršanje sluha od početka ispitivanja do 6. mjeseca nije nastupilo niti u jednog primatelja ganciklovira u odnosu na 7 kontrolnih bolesnika (p < 0,01). Godinu dana nakon početka ispitivanja pogoršanje sluha razvilo se u 5/24 primatelja ganciklovira i 13/19 kontrolnih bolesnika (p < 0,01). Tijekom ispitivanja, neutropenija je nastupila u 29/46 bolesnika liječenih ganciklovirom u odnosu na 9/43 kontrolnih bolesnika (p < 0,1). Zabilježeno je 9 smrtnih slučajeva tijekom ispitivanja, 3 u skupini liječenoj ganciklovirom i 6 u kontrolnoj skupini. Niti jedan smrtni slučaj nije bio povezan s ispitivanim lijekom.

U randomiziranom kontroliranom ispitivanju faze III, 100 novorođenčadi (u dobi od 3 do 33 dana, medijan dobi 12 dana) s teškom simptomatskom kongenitalnom CMV bolešću koja je zahvaćala SŽS primalo je intravenski ganciklovir u dozi od 6 mg/kg dvaput na dan tijekom 6 tjedana (n = 48) ili nije primalo nikakvo antivirusno liječenje (n = 52). Dojenčad koja je primala ganciklovir imala je poboljšane neurorazvojne ishode nakon 6 i 12 mjeseci u usporedbi s onom koja nije primala antivirusno liječenje. Iako su primatelji ganciklovira imali manje zastoja i normalnije neurološke ishode, većina ih je i dalje zaostajala za onim što se smatra normalnim razvojem u dobi od 6 tjedana, 6 mjeseci i 12 mjeseci. Sigurnost se u ovom ispitivanju nije ocjenjivala.

HALMED
03 - 03 - 2026
ODOBRENO

U jednom retrospektivnom ispitivanju istraživao se učinak antivirusnog liječenja na kasni gubitak sluha u dojenčadi s kongenitalnom CMV infekcijom (dob: 4 do 34 mjeseca, srednja vrijednost dobi: 10,3 ± 7,8 mjeseci, medijan dobi 8 mjeseci). U ispitivanje je bilo uključeno 21 dojenče s normalnim sluhom po rođenju koje je razvilo kasni gubitak sluha. Antivirusno liječenje uključivalo je:

- intravenski ganciklovir u dozi od 5 mg/kg na dan tijekom 6 tjedana, a nakon toga peroralni valganciklovir u dozi od 17 mg/kg dvaput na dan tijekom 6 tjedana, a zatim jedanput na dan do navršene 1. godine života, ili
- peroralni valganciklovir u dozi od 17 mg/kg dvaput na dan tijekom 12 tjedana, a zatim jedanput na dan tijekom 9 mjeseci

Niti jednom djetetu nije bila potrebna ugradnja umjetne pužnice, a gubitak sluha popravio se u 83% ušiju zahvaćenih gubitkom sluha na početku ispitivanja. Jedina prijavljena nuspojava bila je neutropenija, a prekid liječenja nije bio potreban niti u jednog bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sistemska izloženost ($AUC_{0-\infty}$) prijavljena nakon primjene jedne jednosatne intravenske infuzije ganciklovira u dozi od 5 mg/kg odraslim primateljima jetrenog presatka u prosjeku je iznosila 50,6 µg · h/ml (CV% 40). Vršna plazmatska koncentracija (C_{max}) u toj populaciji bolesnika u prosjeku je iznosila 12,2 µg/ml (CV% 24).

Distribucija

Volumen distribucije ganciklovira primijenjenog intravenski u korelaciji je s tjelesnom težinom. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže kreće se u rasponu od 0,54 do 0,87 l/kg. Vezivanje za proteine plazme iznosilo je 1 do 2% pri koncentracijama ganciklovira od 0,5 i 51 µg/ml. Ganciklovir prodire u cerebrospinalnu tekućinu, gdje opažene koncentracije dosežu 24% do 67% koncentracije u plazmi.

Biotransformacija

Ganciklovir se ne metabolizira u značajnoj mjeri.

Eliminacija

Ganciklovir se pretežno uklanja izlučivanjem kroz bubrege glomerularnom filtracijom i aktivnom tubularnom sekrecijom nepromijenjenog lijeka. U bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom više od 90% intravenski primijenjene doze ganciklovira izluči se u mokraći u nepromijenjenom obliku tijekom 24 sata. Srednja vrijednost sistemskog klirensa kretala se u rasponu od 2,64 ± 0,38 ml/min/kg (N = 15) do 4,52 ± 2,79 ml/min/kg (N = 6), a bubrežni klirens u rasponu od 2,57 ± 0,69 ml/min/kg (N = 15) do 3,48 ± 0,68 ml/min/kg (N = 20), što odgovara 90% do 101% primijenjenog ganciklovira. Poluvijek u bolesnika bez oštećenja bubrega kretao se u rasponu od 2,73 ± 1,29 (N = 6) do 3,98 ± 1,78 sati (N = 8).

Linearnost/nelinearnost

Intravenski primijenjen ganciklovir ima linearnu farmakokinetiku u rasponu doza od 1,6 do 5,0 mg/kg.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Ukupan klirens ganciklovira iz tijela u linearnoj je korelaciji s klirensom kreatinina. U bolesnika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem bubrežne funkcije zabilježene su srednje vrijednosti sistemskog klirensa od 2,1 ml/min/kg, 1 ml/min/kg odnosno 0,3 ml/min/kg. U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom produljen je poluvijek eliminacije. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije poluvijek eliminacije bio je deseterostruko dulji (vidjeti dio 4.2 za prilagodbe doze potrebne u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije).

HALMED
03 - 03 - 2026
ODOBRENO

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega na hemodijalizi

Hemodijaliza smanjuje koncentracije ganciklovira u plazmi za oko 50% nakon intravenske primjene tijekom 4-satne hemodijalize.
Tijekom povremene hemodijalize, procjene klirensa ganciklovira kretale su se u rasponu od 42 do 92 ml/min, što rezultira poluvijekom od 3,3 do 4,5 sati u razdobljima između dijaliza. Udio ganciklovira koji se ukloni tijekom jedne dijalize varira od 50% do 63%. Procijenjen klirens ganciklovira tijekom kontinuirane dijalize bio je niži (4,0 do 29,6 ml/min), ali je rezultirao većim uklanjanjem ganciklovira u doznom intervalu.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka Cymevene nisu se ispitivale u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Oštećenje jetrene funkcije ne bi trebalo utjecati na farmakokinetiku ganciklovira jer se on izlučuje kroz bubrege, pa stoga nema posebne preporuke za doziranje (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika intravenski primijenjenog ganciklovira (u dozi od 200 mg/m^2) ocjenjivala se u dvama ispitivanjima provedenima u pedijatrijskih primatelja presatka jetre (n=18) i bubrega (n=25) u dobi od 3 mjeseca do 16 godina korištenjem populacijskog farmakokinetičkog modela. Utvrđeno je da je klirens kreatinina (CrCl) statistički značajna varijabla za klirens ganciklovira, a bolesnikova visina statistički značajna varijabla za klirens ganciklovira, volumen u stanju dinamičke ravnoteže i periferni volumen distribucije. Kada su u model uvršteni CrCl i visina, objašnjene su primjetne razlike u farmakokinetici ganciklovira u različitim dobnim skupinama, dok ni dob, ni spol ni vrsta presađenog organa nisu bile značajne varijable u tim populacijama. U Tablici 1 navode se procijenjene vrijednosti farmakokinetičkih parametara prema dobnoj skupini.

Tablica 1 Farmakokinetički parametri nakon intravenske primjene ganciklovira u dozi određenoj prema tjelesnoj površini (200 mg/m^2) u primatelja presatka solidnog organa (bubrega i jetre), izraženi kao medijani (najmanja vrijednost – najveća vrijednost).

	< 6 godina	6 do < 12 godina	≥ 12 do ≤ 16 godina
	n=17	n=9	n=17
CL (l/h)	4,23 (2,11 – 7,92)	4,03 (1,88 – 7,8)	7,53 (2,89 – 16,8)
V_{cent} (l)	1,83 (0,45 – 5,05)	6,48 (3,34 – 9,95)	12,1 (3,6 – 18,4)
V_{periph} (l)	5,81 (2,9 – 11,5)	16,4 (11,3 – 20,1)	27 (10,6 – 39,3)
V_{ss} (l)	8,06 (3,35 – 16,6)	22,1 (14,6 – 30,1)	37,9 (16,5 – 57,2)
AUC_{0-24h} (μg · h/ml)	24,3 (14,1 – 38,9)	40,4 (17,7 – 48,6)	37,6 (19,2 – 80,2)
C_{max} (μg/ml)	12,1 (9,17 – 15)	13,3 (4,73 - 15)	12,4 (4,57 – 30,8)

Nadalje, farmakokinetika ganciklovira primijenjenog intravenski prema režimu doziranja odobrenom za odrasle (5 mg/kg intravenskom infuzijom tijekom jednog sata) ispitana je u maloj skupini dojenčadi i djece s normalnom bubrežnom funkcijom u dobi od 9 mjeseci do 12 godina (n=10, prosjek: 3,1 godina). Izloženost izražena kao srednja vrijednost $AUC_{0-\infty}$ 1. dana (n=10) i AUC_{0-12h} 14. dana (n=7) iznosila je 19,4 ± 7,1 μg · h/ml odnosno 24,1 ± 14,6 μg · h/ml, dok su odgovarajuće vrijednosti C_{max} iznosile 7,59 ± 3,21 μg/ml (1. dan) i 8.31 ± 4.9 μg/ml (14. dan). Primijećen je trend manje izloženosti u mlađih pedijatrijskih bolesnika kod doziranja prema tjelesnoj težini koje se koristilo u tom ispitivanju. U pedijatrijskih bolesnika u dobi do 5 godina prosječna vrijednost $AUC_{0-\infty}$ 1. dana (n=7) i AUC_{0-12h} 14. dana (n=4) iznosila je 17,7 ± 5,5 μg · h/ml odnosno 17,1 ± 7,5 μg h/ml.

Režim intravenske primjene ganciklovira u dozama određenima na temelju tjelesne površine i bubrežne funkcije (3 x BSA x CrCls), koji proizlazi iz algoritma za doziranje valganciklovira u

HALMED
03 - 03 - 2026
ODOBRENO

pedijatrijskoj populaciji, dovodi do slične izloženosti ganciklovirу u pedijatrijskoj populaciji od rođenja do dobi od 16 godina (vidjeti Tablicu 2).

Tablica 2 Simulirani* AUC_{0-24h} (µg • h/ml) ganciklovira za pedijatrijske bolesnike liječene dozom ganciklovira (mg) određenom prema algoritmu 3 x BSA x CrCls i primijenjenom u obliku jednosatne infuzije

	< 4 mjeseca	≥ 4 mjeseca do ≤ 2 godine	> 2 do < 6 godina	≥ 6 do < 12 godina	≥ 12 do ≤ 16 godina	Svi bolesnici
Broj simuliranih bolesnika	781	384	86	96	126	1473
Medijan	55,6	56,9	54,4	51,3	51,4	55,4
Srednja vrijednost	57,1	58,0	55,1	52,6	51,8	56,4
Najmanja vrijednost	24,9	24,3	16,5	23,9	22,6	16,5
Najveća vrijednost	124,1	133,0	105,7	115,2	94,1	133,0
Bolesnici AUC < 40 µg • h/ml	89 (11%)	38 (10%)	13 (15%)	23 (24%)	28 (22%)	191 (13%)
Bolesnici AUC 40 – 60 µg • h/ml	398 (51%)	195 (51%)	44 (51%)	41 (43%)	63 (50%)	741 (50%)
Bolesnici AUC > 60 µg • h/ml	294 (38%)	151 (39%)	29 (34%)	32 (33%)	35 (28%)	541 (37%)

AUC = područje ispod krivulje koncentracije u plazmi tijekom vremena; CrCl = klirens kreatinina.

* *Simulacije su provedene uz pomoć validiranog modela farmakokinetike u pedijatrijskoj populaciji i demografskih podataka prikupljenih u pedijatrijskih bolesnika liječenih valganciklovirom ili ganciklovirom u kliničkim ispitivanjima (n =1473 podatkovna zapisa)*

Starije osobe

Nisu provedena ispitivanja u odraslih bolesnika starijih od 65 godina (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ganciklovir se pokazao mutagenim u stanicama limfoma miševa i klastogenim u stanicama sisavaca. Takvi su rezultati u skladu s pozitivnim ishodom ispitivanja kancerogenosti ganciklovira u miševa. Ganciklovir je potencijalno kancerogen.

Ganciklovir uzrokuje poremećaje plodnosti i teratogen je u životinja. S obzirom na to da se u ispitivanjima na životinjama javila inhibicija spermatogeneze pri sistemskim razinama izloženosti ganciklovirу nižima od terapijskih razina, smatra se vjerojatnim da bi ganciklovir mogao uzrokovati inhibiciju spermatogeneze u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
kloridna kiselina (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6. Ne smije se koristiti bakteriostatska voda za injekcije koja sadrži parabene (parahidroksibenzoate) jer oni nisu kompatibilni s lijekom Cymevene i mogu uzrokovati precipitaciju.

HALMED
03 - 03 - 2026
ODOBRENO

6.3 Rok valjanosti

5 godina

Nakon rekonstitucije:
Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituiranog lijeka tijekom 12 sati na temperaturi od 25 °C nakon otapanja s vodom za injekcije. Ne čuvati u hladnjaku i ne zamrzavati.
S mikrobiološkog gledišta, rekonstituiranu otopinu treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, za vrijeme i uvjete čuvanja prije uporabe odgovoran je korisnik.

Nakon razrjeđivanja:
Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost tijekom 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C (ne zamrzavati).
S mikrobiološkog gledišta, Cymevene otopinu za infuziju treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, za vrijeme i uvjete čuvanja prije uporabe odgovoran je korisnik. Vrijeme čuvanja ne smije biti dulje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako su rekonstitucija i razrjeđivanje provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jednodozne staklene bočice volumena 10 ml sa silikoniziranim gumenim čepom obloženim slojem fluoro smole i aluminijskim zatvaračem sa zaštitnom kapicom.
Pakiranje od 1 bočice i 5 bočica.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Potreban je oprez pri rukovanju lijekom Cymevene
Budući da se Cymevene smatra potencijalno teratogenim i kancerogenim za ljude, pri rukovanju lijekom potreban je oprez. Izbjegavajte udisanje ili izravan kontakt s praškom u bočicama ili izravan kontakt rekonstituirane otopine s kožom i sluznicama. Otopine lijeka Cymevene su lužnate (pH ~11). Ako ipak dođe do kontakta, kožu temeljito operite sapunom i vodom, a oči dobro isperite običnom vodom.

Priprema rekonstituiranog koncentrata

Tijekom cijelog postupka rekonstitucije liofiliziranog lijeka Cymevene potrebno je primjenjivati aseptičnu tehniku.

1. Zaštitnu kapicu treba ukloniti kako bi se oslobodio središnji dio gumenog čepa. Izvucite 10 ml vode za injekcije u štrcaljku te je polako ubrizgajte kroz sredinu gumenog čepa u bočicu, usmjeravajući iglu prema stijenci bočice. **Ne koristite bakteriostatsku vodu za injekcije koja sadrži parabene (parahidroksibenzoate) jer oni nisu kompatibilni s lijekom Cymevene.**

2. Bočicu treba lagano vrtjeti kako bi se sav sadržaj natopio.

3. Bočicu treba lagano vrtjeti nekoliko minuta da dobijete bistru rekonstituiranu otopinu.

HALMED
03 - 03 - 2026
ODOBRENO

4. Prije razrjeđivanja s kompatibilnim sredstvom za razrjeđivanje, rekonstituiranu otopinu treba pažljivo pregledati da se uvjerite da se lijek otopio i da gotovo ne sadrži vidljive čestice. Boja rekonstituirane otopine lijeka Cymevene može varirati od bezbojne do svijetložute.

Uvjete čuvanja rekonstituiranog koncentrata vidjeti u dijelu 6.3.

Priprema konačne razrijeđene otopine za infuziju

Na temelju tjelesne težine bolesnika potrebno je štrcaljkom izvući odgovarajući volumen lijeka iz bočice i dodatno ga razrijediti u odgovarajućoj infuzijskoj otopini. Rekonstituiranoj otopini dodajte volumen od 100 ml sredstva za razrjeđivanje. Ne preporučuju se infuzije u koncentraciji većoj od 10 mg/ml. Utvrđeno je da su otopina natrijeva klorida, otopina dekstroze od 5%, Ringerova otopina i Ringerova otopina s laktatom kemijski ili fizikalno kompatibilne s lijekom Cymevene.

Cymevene se ne smije miješati s drugim intravenskim lijekovima.

Razrijeđenu otopinu tada treba primijeniti intravenskom infuzijom u trajanju od jednog sata, sukladno uputama navedenima u dijelu 4.2. Ne smije se primijeniti intramuskularnom niti supkutanom injekcijom jer to može dovesti do teške iritacije tkiva zbog visoke pH vrijednosti (~11) otopine ganciklovira.

Uvjete čuvanja razrijeđene otopine za infuziju vidjeti u dijelu 6.3.

Zbrinjavanje

Samo za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-230718931

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. lipnja 1998.
Datum posljednje obnove odobrenja: 28. lipnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04. veljače 2026.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode http://www.halmed.hr

HALMED
03 - 03 - 2026
ODOBRENO