

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cymevene 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 500 mg ganciclovir (als ganciclovirnatrium).

Na reconstitutie met 10 ml water voor injecties bevat elke ml 50 mg ganciclovir.

Hulpstof met bekend effect: ongeveer 43 mg (2 mEq) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Witte tot gebroken witte compacte plak.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cymevene is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten ≥ 12 jaar voor de:

- behandeling van cytomegalovirus (CMV)-aandoening bij immuungecompromitteerde patiënten;
- preventie van CMV-aandoening als pre-emptieve therapie bij patiënten met een immuunsuppressie veroorzaakt door een geneesmiddel (bijvoorbeeld na een orgaantransplantatie of chemotherapie bij kanker).

Cymevene is ook geïndiceerd voor gebruik vanaf de geboorte voor de:

- preventie van CMV-aandoening als universele profylaxe bij patiënten met een immuunsuppressie veroorzaakt door een geneesmiddel (bijvoorbeeld na een orgaantransplantatie of chemotherapie bij kanker).

Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antivirale middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling van CMV-aandoening

Volwassenen en kinderen ≥ 12 jaar met een normale nierfunctie:

- Inductiebehandeling: 5 mg/kg toegediend per intraveneus infuus over 1 uur, om de 12 uur gedurende 14-21 dagen.
- Onderhoudsbehandeling: aan immuungecompromitteerde patiënten die risico lopen op een terugval kan onderhoudsbehandeling worden gegeven. 5 mg/kg toegediend per intraveneus infuus over 1 uur eenmaal per dag gedurende 7 dagen per week of 6 mg/kg eenmaal per dag gedurende 5 dagen per week. De duur van de onderhoudsbehandeling moet bepaald worden op individuele basis, lokale behandelrichtlijnen moeten worden geraadpleegd.
- Behandeling van ziekteprogressie: elke patiënt bij wie progressie van de CMV-aandoening optreedt, ofwel tijdens onderhoudsbehandeling ofwel omdat de behandeling met ganciclovir is gestopt, kan herbehandeld worden met het inductiebehandelingsschema.

Kinderen vanaf de geboorte tot < 12 jaar:

De beschikbare gegevens voor kinderen staan beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsaanbeveling worden gedaan.

Preventie van CMV-aandoening als pre-emptieve therapie

Volwassenen en kinderen ≥ 12 jaar met een normale nierfunctie:

Inductiebehandeling: 5 mg/kg toegediend per intraveneus infuus over 1 uur, om de 12 uur gedurende 7-14 dagen.

Onderhoudsbehandeling: 5 mg/kg toegediend per intraveneus infuus over 1 uur eenmaal per dag gedurende 7 dagen per week of 6 mg/kg eenmaal per dag gedurende 5 dagen per week. De duur van de onderhoudsbehandeling wordt bepaald op basis van het risico op CMV-aandoening, lokale behandelrichtlijnen moeten worden geraadpleegd.

Kinderen vanaf de geboorte tot < 12 jaar:

De beschikbare gegevens voor kinderen staan beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsaanbeveling worden gedaan.

Preventie van CMV-aandoening als universele profylaxe

Volwassenen en kinderen > 16 jaar:

5 mg/kg toegediend per intraveneus infuus over 1 uur eenmaal per dag gedurende 7 dagen per week, of 6 mg/kg eenmaal per dag gedurende 5 dagen per week. De duur wordt bepaald op basis van het risico op CMV-aandoening, lokale behandelrichtlijnen moeten worden geraadpleegd.

Kinderen vanaf de geboorte tot ≤ 16 jaar:

De aanbevolen eenmaal daagse dosis van ganciclovir toegediend per intraveneus infuus over 1 uur is gebaseerd op het lichaamsoppervlak (BSA) met behulp van de *Mosteller*-BSA-formule en de creatinineklaring (CrCl) afgeleid van de *Schwartz*-formule (CrCIS), en deze dosis wordt berekend met behulp van de vergelijkingen hieronder. De duur van de universele profylaxe wordt bepaald op basis van het risico op CMV-aandoening en moet bepaald worden op individuele basis.

Pediatrische dosis (mg) = $3 \times \text{BSA} \times \text{CrCIS}$ (zie *Mosteller*-BSA-formule en *Schwartz*-creatinineklaringformule hieronder).

Als de berekende *Schwartz*-creatinineklaring $150 \text{ ml/min/1,73m}^2$ overstijgt, dan moet een maximale waarde van $150 \text{ ml/min/1,73m}^2$ worden gebruikt in de vergelijking:

$$\text{Mosteller-BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{lengte (cm)} \times \text{gewicht (kg)}}{3600}}$$

$$\text{Schwartz-creatinineklaring (ml / min / 1,73m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{lengte (cm)}}{\text{serumcreatinine (mg / dl)}}$$

waarbij k = 0,33 voor patiënten < 1 jaar met een laag geboortegewicht, 0,45 voor patiënten < 2 jaar, 0,55 voor jongens van 2 tot < 13 jaar en meisjes van 2 tot 16 jaar, en 0,7 voor jongens van 13 tot 16 jaar. Gebruik de dosering voor volwassenen voor patiënten ouder dan 16 jaar.

De vermelde k-waarden zijn gebaseerd op de *Jaffe*-methode voor het meten van serumcreatinine en kunnen een correctie nodig hebben als enzymatische methoden worden gebruikt.

Het wordt aanbevolen om de serumcreatinineniveaus, de lengte en het lichaamsgewicht regelmatig te controleren en de dosis zo nodig aan te passen.

Speciale doseringsadviezen

Verminderde nierfunctie

Bij kinderen (vanaf de geboorte ≤ 16 jaar) met een verminderde nierfunctie die met een profylactische dosis ganciclovir worden behandeld die berekend is met behulp van het 3 x BSA x CrClS doseringsalgoritme, is doseringsaanpassing niet verder nodig aangezien deze dosering al gecorrigeerd is voor creatinineklaring.

Bij patiënten van 12 jaar en ouder met een verminderde nierfunctie die op basis van lichaamsgewicht in mg/kg met pre-emptieve therapie worden behandeld voor CMV-aandoening, moet de mg/kg dosis van ganciclovir worden aangepast op geleide van de creatinineklaring zoals weergegeven in de onderstaande tabel (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Doseringsaanpassingen bij patiënten met een verminderde nierfunctie die worden behandeld met mg/kg doseringen:

CrCl	Inductiedosering	Onderhoudsdosering
> 70 ml/min	5,0 mg/kg q12 uur	5,0 mg/kg/dag
50-69 ml/min	2,5 mg/kg q12 uur	2,5 mg/kg/dag
25-49 ml/min	2,5 mg/kg/dag	1,25 mg/kg/dag
10-24 ml/min	1,25 mg/kg/dag	0,625 mg/kg/dag
< 10 ml/min	1,25 mg/kg 3x/week na hemodialyse	0,625 mg/kg 3x/week na hemodialyse

Een geschatte creatinineklaring kan worden berekend aan de hand van het serumcreatinine met de volgende formule:

$$\text{Mannen} = \frac{(140 - \text{leeftijd [jaren]}) \times (\text{lichaamsgewicht [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{serumcreatinine [micromol/l]})}$$

$$\text{Vrouwen} = 0,85 \times \text{waarde voor mannen}$$

Omdat doseringsaanpassing wordt aanbevolen bij patiënten met een verminderde nierfunctie, moet de serumcreatininespiegel of de geschatte creatinineklaring gecontroleerd worden.

Verminderde leverfunctie

De veiligheid en werkzaamheid van Cymevene zijn niet onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Ernstige leukopenie, neutropenie, anemie, trombocytopenie en pancytopenie

Zie rubriek 4.4 vóór aanvang van de behandeling.

Als er een aanzienlijke daling van het aantal bloedcellen optreedt tijdens de behandeling met ganciclovir, moet een behandeling met hematopoëtische groeifactoren en/of onderbreking van de behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Ouderen

Er zijn geen onderzoeken gedaan naar de veiligheid of de werkzaamheid van ganciclovir bij ouderen. Aangezien de nierfunctie achteruit gaat met de leeftijd moet bij ouderen extra gelet worden op de gesteldheid van de nieren als ganciclovir wordt toegediend (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Waarschuwing:

Ganciclovir moet per intraveneus infuus over 1 uur worden toegediend waarbij de concentratie niet boven de 10 mg/ml mag komen. Vermijd toediening van een snelle intraveneuze injectie of intraveneuze bolusinjectie omdat de excessieve plasmaspiegels die ontstaan de toxiciteit van ganciclovir kunnen verhogen.

Niet toedienen als intramusculaire of subcutane injectie omdat dit ernstige weefselirritatie kan veroorzaken door de hoge pH (~11) van gancicloviro oplossingen (zie rubriek 4.8).

De aanbevolen dosering, frequentie en infusiesnelheid mag niet worden overschreden.

Cymevene is een poeder voor oplossing voor infusie. Na reconstitutie is Cymevene een kleurloze tot lichtgelige oplossing, vrijwel zonder zichtbare deeltjes.

De infusie dient toegediend te worden in een ader met toereikende bloedstroom, bij voorkeur via een plastic canule.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel:

Omdat ganciclovir wordt beschouwd als mogelijk teratogeen en carcinogeen voor de mens, moet voorzichtigheid betracht worden bij het hanteren ervan (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor valganciclovir of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Kruisovergevoeligheid

Door de overeenkomst in de chemische structuur van ganciclovir en die van aciclovir en penciclovir, is een kruisovergevoeligheid tussen deze geneesmiddelen mogelijk. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van Cymevene aan patiënten met overgevoeligheid voor aciclovir of penciclovir (of voor hun respectieve pro-drugs, valaciclovir of famciclovir).

Mutageniteit, teratogeniteit, carcinogeniteit, vruchtbaarheid en anticonceptie

Voor aanvang van de ganciclovirbehandeling moeten de patiënten op de mogelijke risico's voor de foetus worden gewezen. Uit dieronderzoek is gebleken dat ganciclovir mutageen, teratogeen en carcinogeen is en de vruchtbaarheid schaadt. Op basis van klinisch en preklinisch onderzoek wordt het ook als aannemelijk beschouwd dat ganciclovir tijdelijk of permanent de spermatogenese remt (zie rubriek 4.6, 4.8 en 5.3). Daarom moet ganciclovir voor de mens als potentieel teratogeen en carcinogeen worden beschouwd met de mogelijkheid dat het geboortefwijkingen en kanker veroorzaakt. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet daarom aangeraden worden tijdens de behandeling en gedurende ten minste 30 dagen daarna effectieve anticonceptie toe te passen. Mannen moet aangeraden worden een condoom te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 90 dagen daarna, tenzij het zeker is dat de vrouwelijke partner niet de kans loopt zwanger te worden (zie rubriek 4.6, 4.8 en 5.3).

Toepassing van ganciclovir vereist uiterste voorzichtigheid, met name bij pediatrische patiënten, vanwege de potentiële langetermijncarcinogeniteit en reproductietoxiciteit. De voordelen van de behandeling moeten in elk geval zorgvuldig worden afgewogen en duidelijk opwegen tegen de risico's (zie rubriek 4.2). Raadpleeg de behandelrichtlijnen.

Myelosuppressie

Cymevene moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met reeds bestaande hematologische cytopenie of met een geneesmiddelgerelateerde hematologische cytopenie in de anamnese en bij patiënten die behandeld worden met radiotherapie. Ernstige leukopenie, neutropenie, anemie, trombocytopenie, pancytopenie en beenmergfalen zijn waargenomen bij patiënten die met ganciclovir werden behandeld. Als het absolute neutrofielenaantal lager is dan 500 cellen/ μ l of als het trombocytenaantal lager is dan 25.000 cellen/ μ l of als het hemoglobinepeil lager is dan 8 g/dl, mag de therapie niet worden gestart (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Het wordt aanbevolen het complete bloedbeeld, waaronder het aantal trombocyten, te controleren tijdens de behandeling. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie en bij neonaten en zuigelingen (zie rubriek 4.8) kan een frequentere controle van het bloedbeeld geboden zijn. Het wordt aanbevolen om tijdens de eerste 14 dagen van de toediening het aantal witte bloedcellen om de dag te controleren (bij voorkeur met een differentiële telling). Deze controle moet dagelijks worden uitgevoerd bij patiënten met een laag neutrofielenaantal bij baseline (< 1.000 neutrofielen/ μ l), bij patiënten die leukopenie ontwikkelden tijdens een eerdere therapie met andere myelotoxische middelen en bij patiënten met verminderde nierfunctie.

Het wordt aanbevolen om bij patiënten met ernstige leukopenie, neutropenie, anemie en/of trombocytopenie de behandeling met hematopoëtische groeifactoren en/of onderbreking van de ganciclovirbehandeling te overwegen (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Verminderde nierfunctie

Patiënten met een verminderde nierfunctie hebben een hoger toxiciteitsrisico (met name hematologische toxiciteit). Dosisverlaging is vereist (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Insulten zijn gemeld bij patiënten die gelijktijdig imipenem-cilastatine en ganciclovir kregen toegediend. Ganciclovir mag niet gelijktijdig met imipenem-cilastatine worden gebruikt, tenzij de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's (zie rubriek 4.5).

Patiënten die behandeld worden met ganciclovir en didanosine, geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze myelosuppressief zijn of die de nierfunctie beïnvloeden, dienen nauwgezet gecontroleerd te worden op tekenen van additieve toxiciteit (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 2 mmol (43 mg) natrium per dosis van 500 mg. Hiermee moet rekening gehouden worden bij patiënten die op een gecontroleerd natriumdiet staan.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Probenecide

Gelijktijdige toediening van probenecide en oraal ganciclovir resulteerde in een statistisch significante vermindering van de renale klaring van ganciclovir hetgeen leidde tot een klinisch significant toegenomen blootstelling. Een dergelijk effect wordt ook verwacht tijdens gelijktijdige toediening van intraveneus ganciclovir en probenecide. Daarom dienen patiënten die probenecide en Cymevene gebruiken, nauwgezet gecontroleerd te worden op ganciclovirtoxiciteit.

Didanosine

De plasmaconcentraties van didanosine waren consistent verhoogd wanneer het gelijktijdig met ganciclovir werd toegediend. Bij intraveneuze doses van 5 en 10 mg/kg/dag werd een toename van de AUC van didanosine waargenomen, variërend van 38% tot 67%. Er was geen klinisch significant effect op de ganciclovirconcentraties. Patiënten moeten nauwgezet gecontroleerd worden op didanosinetoxiciteit (zie rubriek 4.4).

Andere antiretrovirale middelen

Cytochroom P450-isoenzymen spelen geen rol bij de farmacokinetiek van ganciclovir. Daarom worden farmacokinetische interacties met proteaseremmers en non-nucleoside reverse transcriptaseremmers niet verwacht.

Farmacodynamische interacties

Imipenem-cilastatine

Insulten zijn gemeld bij patiënten die gelijktijdig imipenem-cilastatine en ganciclovir kregen toegediend. Deze geneesmiddelen moeten niet gelijktijdig worden toegediend tenzij de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's (zie rubriek 4.4).

Zidovudine

Zowel zidovudine als ganciclovir hebben de potentie om neutropenie en anemie te veroorzaken. Een farmacodynamische interactie kan optreden bij gelijktijdig gebruik van deze middelen. Sommige patiënten kunnen wellicht niet de volledige dosering van deze geneesmiddelen verdragen (zie rubriek 4.4).

Andere potentiële geneesmiddelinteracties

Toxiciteit kan toenemen wanneer ganciclovir gelijktijdig wordt toegediend met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze myelosuppressief zijn of die geassocieerd worden met verminderde nierfunctie. Hieronder vallen ook anti-infectieuze geneesmiddelen (waaronder dapson, pentamidine, flucytosine, amfotericine B, trimethoprim/sulfamethoxazol), immuunsuppressiva (bijvoorbeeld ciclosporine, tacrolimus, mycofenolaatmofetil), antineoplastische geneesmiddelen (bijvoorbeeld vincristine, vinblastine, doxorubicine en hydroxyureum) alsook nucleoside (waaronder zidovudine, stavudine en didanosine) en nucleotideanaloga (waaronder tenofovir, adefovir). Daarom mag gelijktijdig gebruik van ganciclovir met een van deze geneesmiddelen alleen worden overwogen als de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Een klein klinisch onderzoek bij patiënten die een niertransplantatie hadden ondergaan en die Valcyte kregen voor CMV-profylaxe gedurende maximaal 200 dagen liet zien dat valganciclovir/ganciclovir een effect had op de spermatogenese, met vermindering van het aantal en de beweeglijkheid van spermatozoa bij meting na het voltooien van de behandeling. Dit effect lijkt omkeerbaar te zijn; ongeveer 6 maanden na het stoppen met Valcyte waren het gemiddelde aantal en de beweeglijkheid van spermatozoa hersteld tot waarden vergelijkbaar met die bij de onbehandelde controlegroep.

In dieronderzoek leidde ganciclovir tot verminderde vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke muizen. Bij klinisch relevante doseringen van ganciclovir werd de spermatogenese geremd en werd testiculaire atrofie geïnduceerd bij muizen, ratten en honden.

Op basis van klinisch en preklinisch onderzoek wordt het waarschijnlijk geacht dat ganciclovir tijdelijk of permanent de humane spermatogenese remt (zie rubriek 4.4 en 5.3).

Zwangerschap

De veiligheid van ganciclovir voor gebruik bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld. Ganciclovir passeert echter gemakkelijk de humane placenta. In dieronderzoek met ganciclovir werden reproductietoxiciteit en teratogeniteit waargenomen (zie rubriek 4.4 en 5.3). Daarom mag ganciclovir niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische noodzaak om de moeder te behandelen opweegt tegen het potentiële teratogene risico voor de foetus.

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Als gevolg van de mogelijke reproductietoxiciteit en teratogeniteit moet vrouwen in de vruchtbare leeftijd aangeraden worden tijdens de behandeling en gedurende ten minste 30 dagen daarna effectieve anticonceptie toe te passen. Mannen moet aangeraden worden een condoom te gebruiken tijdens de ganciclovirbehandeling en gedurende ten minste 90 dagen daarna, tenzij het zeker is dat de vrouwelijke partner niet zwanger kan worden (zie rubriek 4.4 en 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of ganciclovir in de moedermelk wordt uitgescheiden, maar de mogelijkheid dat ganciclovir wordt uitgescheiden in de moedermelk en ernstige bijwerkingen veroorzaakt bij de zuigeling die borstvoeding krijgt, kan niet worden uitgesloten. Gegevens uit dieronderzoek tonen aan dat ganciclovir wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Daarom moet de borstvoeding worden gestopt tijdens de behandeling met ganciclovir (zie rubriek 4.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ganciclovir kan grote invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Valganciclovir is een prodrug van ganciclovir en bijwerkingen waarvan bekend is dat ze samenhangen met het gebruik van valganciclovir, kunnen naar verwachting ook optreden bij ganciclovir. De orale toedieningsvorm van ganciclovir is niet meer beschikbaar, maar bijwerkingen die werden gemeld bij het gebruik ervan kunnen naar verwachting ook optreden bij patiënten die intraveneus ganciclovir ontvangen. Daarom staan bijwerkingen die optraden bij intraveneus of oraal ganciclovir of bij valganciclovir vermeld in de tabel.

De ernstigste en vaakst voorkomende bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met ganciclovir/valganciclovir zijn hematologische reacties waaronder neutropenie, anemie en trombocytopenie (zie rubriek 4.4). Andere bijwerkingen staan weergegeven in onderstaande tabel. De frequenties van bijwerkingen weergegeven in de tabel zijn afkomstig van een gepoolde populatie van patiënten met hiv-infectie (n = 1704) die een onderhoudsbehandeling kregen met ganciclovir of valganciclovir. Een uitzondering hierop zijn de frequenties van agranulocytose, granulocytopenie en anafylactische reactie, welke afkomstig zijn uit ervaringen na het op de markt komen. De bijwerkingen worden weergegeven volgens MedDRA systeem/orgaanklasse. De frequentie categorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$).

Het totale veiligheidsprofiel van ganciclovir/valganciclovir is vergelijkbaar voor hiv- en transplantatiepopulaties, met uitzondering van loslaten van het netvlies dat alleen bij hiv-patiënten met CMV-retinitis is gemeld. Er zijn echter wat verschillen in de frequenties van bepaalde bijwerkingen. Intraveneus ganciclovir geeft een lager risico op diarree vergeleken met oraal valganciclovir. Koorts, candida-infecties, depressie, ernstige neutropenie (absolute neutrofielenaantal $< 500/\mu\text{l}$) en huidreacties worden vaker gemeld bij patiënten met hiv. Nier- en leveraandoeningen worden vaker gemeld bij patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan.

Tabel met bijwerkingen

Bijwerking (MedDRA) Systeem/orgaanklasse	Frequentiecategorie
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen:</i>	
candida-infecties waaronder orale candidiasis	Zeer vaak
bovenste luchtweginfectie	
sepsis	Vaak
influenza	
urine­weginfectie	
cellulitis	
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen:</i>	
neutropenie	Zeer vaak
anemie	
trombocytopenie	Vaak
leukopenie	
pancytopenie	
beenmergfalen	Soms
aplastische anemie	Zelden
agranulocytose*	
granulocytopenie*	
<i>Immuunsysteemaandoeningen:</i>	
overgevoeligheid	Vaak
anafylactische reactie*	Zelden
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen:</i>	
verminderde eetlust	Zeer vaak
gewichtsverlies	Vaak
<i>Psychische stoornissen:</i>	
depressie	Vaak
verwardheid	
angst	
agitatie	Soms
psychotische aandoening	
abnormaal denken	
hallucinaties	

Zenuwstelselaandoeningen:	
hoofdpijn	Zeer vaak
slapeloosheid	Vaak
perifere neuropathie	
duizeligheid	
paresthesie	
hypo-esthesie	
insult	
dysgeusie (smaakstoornis)	
tremor	Soms
Oogaandoeningen:	
verminderd zicht	Vaak
loslaten van het netvlies	
glasvochtinsluitels	
oogpijn	
conjunctivitis	
macula-oedeem	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:	
oorpijn	Vaak
doofheid	Soms
Hartaandoeningen:	
aritmie	Soms
Bloedvataandoeningen:	
hypotensie	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:	
hoesten	Zeer vaak
dyspneu	
Maagdarmsstelselaandoeningen:	
diarree	Zeer vaak
misselijkheid	
braken	
buikpijn	
dyspepsie	Vaak
flatulentie	
pijn in de bovenbuik	

obstipatie	
mondulceraties	
dysfagie	
opgezetten buik	
pancreatitis	
Lever- en galaandoeningen:	
verhoogd alkalisch fosfatase in het bloed	Vaak
abnormale leverfunctie	
verhoogd aspartaataminotransferase	
verhoogd alanineaminotransferase	
Huid- en onderhuidaandoeningen:	
dermatitis	Zeer vaak
nachtelijk zweten	Vaak
pruritus	
huiduitslag	
alopecia	
droge huid	Soms
urticaria	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:	
rugpijn	Vaak
myalgie	
artralgie	
spierkrampen	
Nier- en urinewegaandoeningen:	
verminderde nierfunctie	Vaak
verminderde renale creatinineklaring	
verhoogd creatinine in het bloed	
nierfalen	Soms
hematurie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:	
onvruchtbaarheid bij de man	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	
koorts	Zeer vaak
vermoeidheid	
reactie op de injectieplaats	Vaak

pijn	
rillingen	
malaise	
asthenie	
pijn op de borst	Soms

** De frequenties van deze bijwerkingen zijn afkomstig uit ervaringen na het op de markt komen; alle overige frequentiecategorieën zijn gebaseerd op de frequentie zoals vermeld in klinische onderzoeken.*

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Neutropenie

Het risico op neutropenie is niet voorspelbaar op basis van het neutrofielenaantal vóór behandeling. Neutropenie treedt normaal gesproken op tijdens de eerste of tweede week van de inductiebehandeling en na toediening van een cumulatieve dosis van ≤ 200 mg/kg. Het aantal cellen normaliseert normaal gesproken binnen 2 tot 5 dagen na stoppen met het geneesmiddel of dosisreductie (zie rubriek 4.4).

Ernstige neutropenie

Ernstige neutropenie werd vaker gemeld bij patiënten met hiv (14%) die een onderhoudsbehandeling kregen met valganciclovir of met oraal of intraveneus ganciclovir (n=1704) dan bij patiënten die een orgaantransplantatie hadden ondergaan en die valganciclovir of oraal ganciclovir kregen. Bij patiënten die valganciclovir of oraal ganciclovir kregen tot 100 dagen na de transplantatie was de incidentie van ernstige neutropenie respectievelijk 5% en 3%, terwijl de incidentie van ernstige neutropenie 10% was bij patiënten die valganciclovir kregen tot 200 dagen na de transplantatie.

Trombocytopenie

Patiënten met een laag trombocytenaantal bij baseline (< 100.000 cellen/ μ l) hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van trombocytopenie. Patiënten met iatrogene immuunsuppressie vanwege behandeling met immuunsuppressiva hebben een hoger risico op trombocytopenie dan patiënten met aids (zie rubriek 4.4). Ernstige trombocytopenie kan gepaard gaan met een mogelijk levensbedreigende bloeding.

Insulten

Insulten zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met imipenem-cilastatine en ganciclovir (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Loslaten van het netvlies

Deze bijwerking werd alleen gemeld in onderzoeken met patiënten met hiv die werden behandeld met Cymevene voor CMV-retinitis.

Reacties op de injectieplaats

Reacties op de injectieplaats treden vaak op bij patiënten die behandeld worden met ganciclovir. Cymevene moet worden toegediend zoals in rubriek 4.2 wordt aanbevolen om de kans op lokale weefselirritatie te verminderen.

Pediatrische patiënten

Veiligheidsonderzoek met ganciclovir is niet uitgevoerd bij kinderen < 12 jaar oud. Op basis van ervaring met valganciclovir, een prodrug van ganciclovir, is het algehele veiligheidsprofiel van het actieve geneesmiddel vergelijkbaar tussen pediatrische en volwassen patiënten. Neutropenie komt ook vaker voor bij pediatrische patiënten, maar er is geen correlatie tussen neutropenie en bijwerkingen in de vorm van een infectie bij pediatrische patiënten. Een verhoogd risico op cytopenieën bij neonaten en zuigelingen vereist nauwlettende controle van het bloedbeeld bij deze leeftijdsgroepen (zie rubriek 4.4).

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar bij neonaten of zuigelingen met hiv/aids of symptomatische congenitale CMV-infectie die behandeld werden met valganciclovir of ganciclovir, maar het veiligheidsprofiel lijkt overeen te komen met het bekende veiligheidsprofiel van valganciclovir/ganciclovir.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem :

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/ 40

B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering met i.v. ganciclovir, waarvan sommige met fatale afloop, is gemeld in klinische onderzoeken en na het in de handel brengen. In de meerderheid van de gevallen werden geen bijwerkingen gemeld of werden een of meer van de volgende bijwerkingen gemeld:

- Hematologische toxiciteit: myelosuppressie waaronder pancytopenie, beenmergfalen, leukopenie, neutropenie, granulocytopenie
- Levertoxiciteit: hepatitis, leverfunctiestoornis
- Niertoxiciteit: verergering van hematurie bij een patiënt met een reeds bestaande verminderde nierfunctie, acuut nierletsel, verhoogd creatinine
- Maag-darmtoxiciteit: buikpijn, diarree, braken
- Neurotoxiciteit: gegeneraliseerde tremor, insulten

Behandeling

Ganciclovir wordt verwijderd via hemodialyse; daarom kan hemodialyse van waarde zijn bij het verlagen van de blootstelling aan het geneesmiddel bij patiënten die een overdosis ganciclovir hebben ontvangen (zie rubriek 5.2).

Verdere informatie over speciale populaties

Verminderde nierfunctie: bij patiënten met verminderde nierfunctie wordt verwacht dat overdosering met ganciclovir een verhoogde niertoxiciteit kan veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, direct werkende antivirale middelen, nucleosiden en nucleotiden, uitgezonderd reverse transcriptaseremmers, ATC-code: J05AB06.

Werkinsmechanisme

Ganciclovir is een synthetisch analoog van 2'-deoxyguanosine dat de replicatie remt van herpesvirussen *in vitro* en *in vivo*. Gevoelige humane virussen omvatten cytomegalovirus (HCMV), herpessimplexvirus-1 en -2 (HSV-1 en HSV-2), humaan herpesvirus-6, -7 en -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barrvirus (EBV), varicellazostervirus (VZV) en hepatitis B-virus. Klinisch onderzoek werd beperkt tot het beoordelen van de werkzaamheid bij patiënten met CMV-infectie.

In CMV-geïnfecteerde cellen wordt ganciclovir allereerst gefosforyleerd tot ganciclovirmonofosfaat door een viraal proteïnekinase, UL97. Verdere fosforylering door cellulaire kinasen resulteert in ganciclovirtrifosfaat dat vervolgens langzaam intracellulair wordt gemetaboliseerd. Het is aangetoond dat trifosfaatmetabolisering plaatsvindt in HSV- en HCMV-geïnfecteerde cellen met halfwaardetijden van respectievelijk 18 uur en 6 tot 24 uur na de verwijdering van het extracellulaire ganciclovir. Omdat de fosforylering in grote mate afhankelijk is van het virale kinase, vindt de fosforylering van ganciclovir preferentieel in viraal geïnfecteerde cellen plaats.

De virustatische activiteit van ganciclovir is het resultaat van de remming van de virale DNA-synthese door: (a) competitieve remming van de incorporatie van deoxyguanosinetrifosfaat in DNA door DNA-polymerase en (b) beëindiging of sterke beperking van de verdere virale DNA-elongatie door de incorporatie van ganciclovirtrifosfaat in viraal DNA.

Antivirale activiteit

De antivirale activiteit *in vitro*, gemeten als IC₅₀ van ganciclovir tegen CMV, ligt tussen 0,08 µM (0,02 µg/ml) en 14 µM (3,57 µg/ml).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Virusresistentie

Bij patiënten die herhaaldelijk een slechte klinische respons bereiken of continu virale uitscheiding ondervinden tijdens de behandeling, moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid van virusresistentie.

Virusresistentie tegen ganciclovir kan ontstaan door selectie van mutaties in het virale kinase-gen (UL97) dat verantwoordelijk is voor de monofosforylering van ganciclovir en/of in het virale polymerase-gen (UL54). Virussen met mutaties in het UL97-gen zijn alleen resistent tegen ganciclovir, terwijl virussen met mutaties in het UL54-gen resistent zijn tegen ganciclovir, maar kruisresistentie kunnen vertonen tegen andere

antivirale middelen die ook gericht zijn tegen de virale polymerase.

Pediatrische patiënten

In een prospectief onderzoek kregen 36 ernstig immuungecompromitteerde pediatrische patiënten (leeftijd 6 maanden-16 jaar) met hiv- en CMV-infectie gedurende 2 dagen een dosis van 5 mg/kg per dag intraveneus ganciclovir toegediend en vervolgens oraal ganciclovir gedurende een mediaantijd van 32 weken. Ganciclovir was effectief en het toxiciteitsprofiel was vergelijkbaar met dat van volwassenen. Ganciclovir werd geassocieerd met een afname in de detectie van CMV via kweek of polymerase-kettingreactie. De enige ernstige bijwerking die werd waargenomen tijdens het onderzoek, was neutropenie en hoewel geen enkel kind moest stoppen met de therapie, hadden er 4 behandeling nodig met granulocytkoloniestimulerende factor (G-CSF) om het absolute neutrofielenaantal van > 400 cellen/mm³ te behouden.

In een retrospectief onderzoek kregen 122 pediatrische levertransplantatiepatiënten (leeftijd 16 dagen - 18 jaar, mediane leeftijd 2,5 jaar) minstens 14 dagen 5 mg/kg tweemaal daags intraveneus ganciclovir toegediend en vervolgens werd pre-emptief CMV gecontroleerd via PCR. Er waren 43 patiënten met een hoog risico op CMV en 79 met een standaard risico. Bij 34,4% van de patiënten werd via PCR asymptomatische CMV-infectie gemeten en dit kwam vaker voor bij hoogrisico- dan bij standaardrisicopatiënten (58,1% vs. 21,8%, $p = 0,0001$). Twaalf patiënten (9,8%) ontwikkelden een CMV-aandoening (8 hoog risico vs. 4 standaard risico, $p = 0,03$). Drie patiënten ontwikkelden een acute afstoting binnen 6 maanden na CMV-detectie, maar bij 13 patiënten was sprake van afstoting voorafgaand aan CMV-detectie. Er waren geen overlijdens secundair aan CMV. Bij in totaal 38,5% van de patiënten waren geen antivirale middelen nodig naast de postoperatieve profylaxe bij aanvang.

In een retrospectieve analyse werden de werkzaamheid en veiligheid van ganciclovir vergeleken met valganciclovir bij 92 pediatrische nier- en/of levertransplantatiepatiënten (leeftijd 7 maanden – 18 jaar, mediane leeftijd 9 jaar). Alle kinderen kregen gedurende de 2 weken na transplantatie 5 mg/kg tweemaal daags intraveneus ganciclovir toegediend. Kinderen die voor 2004 waren behandeld, kregen vervolgens een orale dosis ganciclovir van 30 mg/kg tot 1 g/dosis driemaal daags ($n = 41$), terwijl kinderen die na 2004 waren behandeld tot 900 mg eenmaal daags valganciclovir kregen ($n = 51$). De totale incidentie van CMV was 16% (15/92 patiënten). De tijd tot optreden van CMV-infectie was vergelijkbaar tussen beide groepen.

In een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek kregen 100 neonaten (leeftijd ≤ 1 maand) met symptomatische congenitale CMV-aandoening met CZS-betrokkenheid gedurende 6 weken 6 mg/kg iedere 12 uur intraveneus ganciclovir toegediend of geen behandeling. Van de in totaal 100 geïncludeerde patiënten voldeden er 42 aan alle onderzoeksriteria en hadden zowel bij baseline als bij de follow-up na 6 maanden een audiometrische beoordeling. Van deze patiënten kregen er 25 ganciclovir toegediend en 17 kregen geen behandeling. Bij 21 van de 25 patiënten die ganciclovir kregen toegediend, verbeterde het gehoor of bleef het gehoor hetzelfde tussen baseline en 6 maanden vergeleken met 10/17 controlepatiënten (respectievelijk 84% en 59%, $p = 0,06$). Bij geen enkele patiënt die ganciclovir kreeg toegediend verslechterde het gehoor tussen baseline en 6 maanden vergeleken met 7 van de controlepatiënten ($p < 0,01$). Een jaar na baseline hadden 5/24 patiënten die ganciclovir kregen toegediend en 13/19 controlepatiënten verslechtering van het gehoor ($p < 0,01$). Tijdens het hele onderzoek hadden 29/46 patiënten die ganciclovir kregen toegediend neutropenie vergeleken met 9/43 controlepatiënten ($p < 0,1$). Tijdens het onderzoek overleden 9 patiënten waarvan 3 in de arm met ganciclovir en 6 in de controlearm. Deze overlijdens waren niet gerelateerd aan de studiemedicatie.

In een gerandomiseerd, gecontroleerd fase III-onderzoek kregen 100 neonaten (leeftijd 3-33 dagen, mediane leeftijd 12 dagen) met ernstig symptomatisch congenitaal CMV met CZS-betrokkenheid, gedurende 6 weken 6 mg/kg tweemaal daags intraveneus ganciclovir ($n = 48$) toegediend of geen antivirale behandeling ($n = 52$). Bij zuigelingen die ganciclovir kregen toegediend, was de uitkomst van de neurale ontwikkeling verbeterd bij 6 en 12 maanden vergeleken met diegenen die geen antivirale behandeling kregen. Hoewel patiënten die behandeld werden met ganciclovir minder vertraagde en normalere neurologische uitkomsten hadden, liepen de meesten toch achter op wat een normale ontwikkeling wordt geacht bij een leeftijd van 6 weken, 6 maanden en 12 maanden. De veiligheid werd in dit onderzoek niet beoordeeld.

Een retrospectief onderzoek onderzocht het effect van antivirale behandeling op gehoorverlies ontstaan op een later moment bij zuigelingen met congenitale CMV-infectie (leeftijd 4-34 maanden, gemiddelde leeftijd $10,3 \pm 7,8$ maanden, mediane leeftijd 8 maanden). In het onderzoek werden 21 zuigelingen met normaal gehoor bij de geboorte geïncludeerd die op een later moment gehoorverlies ontwikkelden. Antivirale behandeling omvatte ofwel:

- gedurende 6 weken 5 mg/kg per dag intraveneus ganciclovir en vervolgens gedurende 6 weken 17 mg/kg tweemaal daags oraal valganciclovir en dan dagelijks tot de leeftijd van 1 jaar, of
- gedurende 12 weken 17 mg/kg tweemaal daags oraal valganciclovir en dan dagelijks gedurende 9 maanden.

Geen enkel kind had een cochleair implantaat nodig en het gehoorverlies verbeterde bij 83% van de oren die bij baseline aangetast waren door gehoorverlies. De enige bijwerking die gemeld werd, was neutropenie en voor geen enkele patiënt was het nodig om te stoppen met de behandeling.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De systemische blootstelling ($AUC_{0-\infty}$) die werd gemeld na een enkelvoudige dosis ganciclovir van 5 mg/kg toegediend per intraveneus infuus over 1 uur aan volwassen patiënten met een levertransplantatie was gemiddeld $50,6 \mu\text{g} \cdot \text{uur/ml}$ (CV% 40). Bij deze patiëntenpopulatie was de gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) $12,2 \mu\text{g/ml}$ (CV% 24).

Distributie

Het distributievolume van intraveneus toegediende ganciclovir is gecorreleerd aan het lichaamsgewicht. Vss varieerde van 0,54 tot 0,87 l/kg. De plasma-eiwitbinding is 1-2% bij ganciclovirconcentraties van 0,5 en $51 \mu\text{g/ml}$. Ganciclovir penetreert in het cerebrospinale vocht, waarbij concentraties werden waargenomen van 24-67% van de plasmaconcentraties.

Biotransformatie

Ganciclovir wordt niet in significante mate gemetaboliseerd.

Eliminatie

De eliminatie van ganciclovir geschiedt voornamelijk door renale uitscheiding via glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie van onveranderd

ganciclovir. Bij patiënten met normale nierfunctie wordt meer dan 90% van het intraveneus toegediende ganciclovir binnen 24 uur onveranderd in de urine teruggevonden. De gemiddelde systemische klaring varieerde van $2,64 \pm 0,38$ ml/min/kg (n = 15) tot $4,52 \pm 2,79$ ml/min/kg (n = 6) en de renale klaring varieerde van $2,57 \pm 0,69$ ml/min/kg (n = 15) tot $3,48 \pm 0,68$ ml/min/kg (n = 20), overeenkomend met 90%-101% toegediend ganciclovir. De halfwaardetijd bij patiënten zonder verminderde nierfunctie varieerde van $2,73 \pm 1,29$ (n = 6) tot $3,98 \pm 1,78$ uur (n = 8).

Lineariteit/non-lineariteit

Intraveneus ganciclovir vertoont lineaire farmacokinetiek variërend van 1,6 tot 5,0 mg/kg.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

De totale lichaamsklaring van ganciclovir correleert lineair met de creatinineklaring. Bij patiënten met een licht, matig en ernstig verminderde nierfunctie werden gemiddelde systemische klaringen waargenomen van 2,1, 1 en 0,3 ml/min/kg. Patiënten met een verminderde nierfunctie hebben een verhoogde eliminatiehalfwaardetijd. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie nam de eliminatiehalfwaardetijd 10-voudig toe (zie rubriek 4.2 voor doseringsaanpassingen bij patiënten met verminderde nierfunctie).

Hemodialysepatiënten met een verminderde nierfunctie

Hemodialyse leidt tot een verlaging van plasmaconcentraties van ganciclovir met ongeveer 50% na intraveneuze toediening gedurende een hemodialysesessie van 4 uur.

Tijdens intermitterende hemodialyse varieerde de geschatte klaring van ganciclovir van 42 tot 92 ml/min, met bijbehorende intradialytische halfwaardetijden van 3,3 tot 4,5 uur. De fractie van ganciclovir die werd verwijderd tijdens één dialysesessie varieerde van 50% tot 63%. De geschatte klaring van ganciclovir bij continue dialyse was lager (4,0 tot 29,6 ml/min), maar resulteerde in aanzienlijkere verwijdering van ganciclovir gedurende één doseringsinterval.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

De veiligheid en werkzaamheid van Cymevene zijn niet onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Verminderde leverfunctie zou geen effect moeten hebben op de farmacokinetiek van ganciclovir omdat het renaal wordt uitgescheiden en daarom kan er geen specifiek doseringsadvies worden gegeven (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van intraveneus ganciclovir (toegediend in een dosering van 200 mg/m²) werd onderzocht in 2 onderzoeken bij pediatrische patiënten met een transplantatie van lever (n=18) en nier (n=25), in de leeftijd van 3 maanden tot 16 jaar en beoordeeld met behulp van een populatie-farmacokinetiekmodel. Creatinineklaring (CrCl) bleek een statistisch significante covariant te zijn voor ganciclovirkleding en het gewicht van de patiënt bleek een statistisch significante covariant te zijn voor ganciclovirkleding, steady-state volume en perifeer distributievolume. Als CrCl en gewicht werden geïncorporeerd in het model konden de schijnbare verschillen in de PK van ganciclovir van de verschillende leeftijdsgroepen worden verantwoord. Leeftijd, geslacht of type orgaantransplantaat bleken geen significante covarianten te zijn voor deze populaties. Tabel 1 geeft de geschatte farmacokinetische parameters weer per leeftijdsgroep.

Tabel 1 Farmacokinetische parameters na intraveneuze toediening van ganciclovir op basis van BSA (200 mg/m²) aan nier- en levertransplantatiepatiënten, uitgedrukt in medianen (minimum-maximum)

	< 6 jaar	6 tot < 12 jaar	≥ 12 tot ≤ 16 jaar
	n=17	n=9	n=17
Cl(l/uur)	4,23 (2,11-7,92)	4,03 (1,88-7,8)	7,53 (2,89-16,8)
Vcent (l)	1,83 (0,45-5,05)	6,48 (3,34-9,95)	12,1 (3,6-18,4)
Vperif (l)	5,81 (2,9-11,5)	16,4 (11,3-20,1)	27 (10,6-39,3)
Vss (l)	8,06 (3,35-16,6)	22,1 (14,6-30,1)	37,9 (16,5-57,2)
AUC _{0-24u} (µg · uur/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)

Verder werd de farmacokinetiek van intraveneus ganciclovir, gegeven volgens de goedgekeurde doseringsregimes bij volwassenen (5 mg/kg toegediend per intraveneuze infusie over 1 uur), onderzocht bij een kleine groep zuigelingen en kinderen met normale nierfunctie in de leeftijd van 9 maanden tot 12 jaar (n=10, gemiddelde leeftijd 3,1 jaar). Blootstelling volgens gemiddelde AUC_{0-∞} op dag 1 (n=10) en AUC₀₋₁₂ op dag 14 (n=7) van respectievelijk $19,4 \pm 7,1$ en $24,1 \pm 14,6$ µg·uur/ml, met overeenkomende C_{max} was $7,59 \pm 3,21$ µg/ml (dag 1) en $8,31 \pm 4,9$ µg/ml (dag 14). Bij jongere pediatrische patiënten werd een tendens naar lagere blootstellingen waargenomen bij een dosering op basis van lichaamsgewicht zoals in deze studie werd gebruikt. Bij pediatrische patiënten tot de leeftijd van 5 jaar was de gemiddelde AUC_{0-∞} op dag 1 (n=7) en de gemiddelde AUC_{0-12u} op dag 14 (n=4) respectievelijk $17,7 \pm 5,5$ en $17,1 \pm 7,5$ µg·uur/ml.

Het intraveneuze doseringsregime van ganciclovir op basis van BSA en nierfunctie (3 x BSA x CrClS) afkomstig van het pediatrische doseringsalgoritme voor valganciclovir, gaf vergelijkbare blootstellingen aan ganciclovir bij de pediatrische populatie vanaf de geboorte tot 16 jaar (zie tabel 2).

Tabel 2 Gesimuleerde* ganciclovir AUC_{0-24u} (µg • uur/ml) bij pediatrische patiënten die werden behandeld met een ganciclovirdosis (mg)

	< 4 maanden	≥ 4 maanden tot ≤ 2 jaar	> 2 tot < 6 jaar	≥ 6 tot < 12 jaar	≥ 12 tot ≤ 16 jaar	Alle patiënten
Aantal simulatie-patiënten	781	384	86	96	126	1473
Mediaan	55.6	56.9	54.4	51.3	51.4	55.4
Gemiddelde	57.1	58.0	55.1	52.6	51.8	56.4
Min	24.9	24.3	16.5	23.9	22.6	16.5
Max	124.1	133.0	105.7	115.2	94.1	133.0
Patiënten AUC < 40 µg • uur/ml	89 (11%)	38 (10%)	13 (15%)	23 (24%)	28 (22%)	191 (13%)
Patiënten AUC 40–60 µg • uur/ml	398 (51%)	195 (51%)	44 (51%)	41 (43%)	63 (50%)	741 (50%)
Patiënten AUC > 60 µg • uur/ml	294 (38%)	151 (39%)	29 (34%)	32 (33%)	35 (28%)	541 (37%)

AUC = oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijdscurve; BSA = lichaamsoppervlak; CrCl = creatinineklaring; max = maximum; min = minimum.

* Simulaties werden uitgevoerd met behulp van een gevalideerd PK-model voor de pediatrische populatie en demografische gegevens van pediatrische patiënten die werden behandeld met valganciclovir of ganciclovir in klinische onderzoeken (n = 1473 datadossiers)

Ouderen

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij volwassenen boven de 65 jaar (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Ganciclovir was mutageen in muizenlymfoomcellen en clastogeen in zoogdiercellen. Dergelijke resultaten komen overeen met de positieve resultaten van een carcinogeniteitsonderzoek met ganciclovir bij muizen. Ganciclovir is potentieel carcinogeen.

Ganciclovir veroorzaakt verminderde vruchtbaarheid en teratogeniteit bij dieren. Op basis van dieronderzoek waarin remming van de spermatogenese geïnduceerd werd bij systemische blootstelling aan subtherapeutische hoeveelheden ganciclovir, wordt aannemelijk geacht dat ganciclovir een remming van de spermatogenese bij de mens veroorzaakt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoeken naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6. Gebruik geen bacteriostatisch water voor injecties dat parabenen (parahydroxybenzoaten) bevat, aangezien deze onverenigbaar zijn met Cymevene en precipitatie kunnen veroorzaken.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na reconstitutie:

Voor het gereconstitueerde product is chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond gedurende 12 uur bij 25 °C na het oplossen in water voor injecties. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

De gereconstitueerde oplossing moet direct worden gebruikt vanuit microbiologisch oogpunt. Als deze niet direct wordt gebruikt, ligt de verantwoordelijkheid voor de bewaartijd en bewaarcondities vóór gebruik bij de gebruiker.

Na verdunning:

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 2-8 °C (niet in de vriezer bewaren).

De gereconstitueerde Cymevene-infusieoplossing moet direct worden gebruikt vanuit microbiologisch oogpunt. Als deze niet direct wordt gebruikt, ligt de verantwoordelijkheid voor de bewaartijd en bewaarcondities vóór gebruik bij de gebruiker en mogen deze niet langer zijn dan 24 uur bij 2-8 °C, tenzij reconstitutie en verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities hebben plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel heeft geen speciale bewaarcondities.

Voor bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacons van 10 ml met enkelvoudige dosis met een met fluorhars gelamineerde / gesiliconiseerde rubberen stop en een aluminium sluiting met 'flip-off'-dop.

Verkrijgbaar in verpakkingen van 1 of 5 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voorzichtigheid is geboden bij het hanteren van Cymevene

Omdat Cymevene wordt beschouwd als mogelijk teratogeen en carcinogeen voor de mens, is voorzichtigheid geboden bij het hanteren ervan. Vermijd inhalatie van of direct contact met het poeder in de injectieflacons of direct contact van de gereconstitueerde oplossing met de huid of slijmvliezen.

Cymevene oplossingen zijn alkalisch (pH~11). Indien er contact is geweest, moet direct grondig met water en zeep worden gewassen en moeten de ogen zorgvuldig met water worden gespoeld.

Bereiding van het gereconstitueerde concentraat

Gelyofiliseerd Cymevene moet altijd onder aseptische condities worden gereconstitueerd.

1. Verwijder de 'flip-off'-dop om het centrale deel van de rubberen stop vrij te maken. Zuig 10 ml water voor injecties op in een spuit en injecteer dit langzaam door het centrale deel van de rubberen stop in de injectieflacon met de naald gericht op de wand van de flacon. **Gebruik geen bacteriostatisch water voor injecties dat parabenen (parahydroxybenzoaten) bevat, aangezien deze onverenigbaar zijn met Cymevene.**
2. De flacon rustig zwenken om het geneesmiddel volledig op te lossen.
3. De flacon moet enkele minuten rustig worden gedraaid/gezwenkt om een heldere gereconstitueerde oplossing te verkrijgen.
4. De gereconstitueerde oplossing moet vóór verdunning met een geschikt oplosmiddel nauwkeurig worden gecontroleerd om te waarborgen dat het middel is opgelost en vrijwel geen zichtbare deeltjes bevat. De kleur van de gereconstitueerde Cymevene-oplossing varieert van kleurloos tot lichtgeel.

Voor de bewaarcondities van het gereconstitueerde concentraat, zie rubriek 6.3.

Bereiding van de uiteindelijke verdunde infusieoplossing

Gebaseerd op het gewicht van de patiënt moet het geschikte volume met een injectiespuit worden opgetrokken uit de injectieflacon en verder worden verdund met een geschikte infusievloeistof. Voeg een volume van 100 ml oplosmiddel toe aan de gereconstitueerde oplossing. Infusieconcentraties boven de 10 mg/ml worden niet aanbevolen.

Natriumchloride, dextrose 5%, Ringer's of Ringer's lactaat-infusieoplossing worden chemisch en fysisch verenigbaar geacht met Cymevene.

Cymevene mag niet met andere intraveneuze middelen gemengd worden.

De verdunde oplossing moet vervolgens intraveneus worden toegediend over 1 uur zoals beschreven in rubriek 4.2. Niet toedienen als intramusculaire of subcutane injectie omdat dit ernstige weefselirritatie kan veroorzaken door de hoge pH (~11) van gancicloviro oplossingen.

Voor de bewaarcondities van de verdunde infusieoplossing, zie rubriek 6.3.

Vernietiging

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

N.V. Roche S.A., Dantestraat 75, B-1070 Brussel

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE143157

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 juni 1988
Datum van laatste verlenging: 28 april 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST/ DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

16 mei 2018 – 05/2018

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG): <https://www.fagg-afmps.be/nl>.