1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cymevene 500 mg/10 ml polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di polvere contiene 500 mg di ganciclovir.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cymevene è indicato:

- nella prevenzione e nel trattamento delle infezioni da citomegalovirus gravi che mettono a rischio la vita o la vista dei pazienti immunocompromessi;
- nella prevenzione delle infezioni da citomegalovirus in pazienti trapiantati.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dosaggio standard nel trattamento delle retiniti da Citomegalovirus - pazienti con funzionalità renale normale
Terapia di induzione: 5 mg/kg mediante infusione venosa di 1 ora, ripetuta ogni 12 ore, per una durata di 14-21 giorni in pazienti con funzionalità renale normale.
Terapia di mantenimento: 5 mg/kg/die, mediante infusione venosa di 1 ora, per 7 giorni alla settimana oppure 6 mg/kg/die per 5 giorni alla settimana.

Dosaggio standard per la prevenzione in pazienti sottoposti a trapianto
Terapia di induzione: 5 mg/kg mediante infusione venosa di 1 ora, ripetuta ogni 12 ore, per una durata di 7-14 giorni in pazienti con funzionalità renale normale.
Terapia di mantenimento: 5 mg/kg/die, mediante infusione venosa di 1 ora, per 7 giorni alla settimana oppure 6 mg/kg/die per 5 giorni alla settimana.

Istruzioni per posologie particolari

A) PAZIENTI CON ALTERATA FUNZIONALITA' RENALE
I livelli di creatinina sierica o la clearance della creatinina devono essere attentamente controllati. In base alla clearance della creatinina sono richiesti aggiustamenti del dosaggio come riportato nella tabella sottostante (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Una stima della correlazione tra clearance della creatinina (mL/min) e creatinina sierica è data dalla seguente formula:

$$\text{Per gli uomini} = \frac{(140 - \text{età [anni]}) \times (\text{peso corporeo [kg]})}{\quad}$$

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

(72) x (0,011 x creatinina sierica [micromol/L])

Per le donne = 0,85 x valore degli uomini

	Terapia di induzione	**Terapia di mantenimento**
CLEARANCE CREATININA (ml/min)	DOSAGGIO	DOSAGGIO
≥ 70	5,0 mg/kg ogni 12 ore	5,0 mg/kg/die
50 – 69	2,5 mg/kg ogni 12 ore	2,5 mg/kg/die
25 – 49	2,5 mg/kg ogni 24 ore	1,25 mg/kg/die
10 – 24	1,25 mg/kg ogni 24 ore	0,625 mg/kg/die
< 10	1,25 mg/kg 3 volte alla settimana, dopo emodialisi	0,625 mg/kg 3 volte alla settimana

B) PAZIENTI CON LEUCOPENIA GRAVE, NEUTROPENIA, ANEMIA TROMBOCITOPENIA E PANCITOPENIA
Vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego prima di iniziare la terapia.

Se si verificasse una significativa riduzione della conta di cellule ematiche, durante la terapia con Cymevene, è opportuno prendere in considerazione il trattamento con fattori di crescita delle cellule emopoietiche e/o l'interruzione del trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

C) PAZIENTI ANZIANI
Dato che il paziente anziano ha sovente una riduzione della funzionalità renale, Cymevene deve essere somministrato in questi casi previo stretto controllo dello stato funzionale del rene (vedere istruzioni per posologie particolari in "Pazienti con alterata funzionalità renale").

D) BAMBINI
Al momento non sono state ancora accertate l'efficacia e la tollerabilità dell'uso di ganciclovir in pediatria, incluso il trattamento delle infezioni da citomegalovirus congenite o neonatali.
L'uso di Cymevene nei bambini deve essere estremamente cauto dato il potenziale potere cancerogeno del farmaco ed i suoi effetti a lungo termine sulla fertilità.
Per tali motivi la somministrazione nel bambino deve essere effettuata dopo attenta valutazione clinica del rapporto rischio-beneficio.

<u>Modo di preparazione e di somministrazione</u>

Ricostituzione della soluzione nel flaconcino.
1) La polvere (500 mg di ganciclovir per flaconcino) deve essere ricostituita al momento della preparazione dell'infusione iniettando 10 ml di ACQUA PER PREPARAZIONI INIETTABILI nel flaconcino.
Non usare soluzioni contenenti para-idrossi-benzoati in quanto possono causare precipitazione del principio attivo.
2) Il flaconcino deve essere agitato per permettere lo scioglimento della polvere.
3) Tale soluzione deve essere opportunamente controllata, per evitare la presenza di particelle in sospensione, e diluita prima di procedere alla somministrazione.
4) La soluzione ricostituita mantenuta nel flaconcino è stabile per 12 ore a temperatura ambiente; essa non deve essere tenuta in frigorifero.

Preparazione e somministrazione della soluzione di infusione.
In base al peso del paziente, il volume/dose appropriato deve essere prelevato dalla soluzione del flaconcino (che ha una concentrazione di ganciclovir pari a 50 mg/ml) ed aggiunto ad una soluzione compatibile con l'infusione. Le soluzioni compatibili con Cymevene sono: fisiologica, destrosio 5%, Ringer e Ringer-lattato.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non sono consigliate concentrazioni superiori a 10 mg/ml.
Cymevene non deve essere miscelato ad altri prodotti per uso endovenoso.
Poiché per la ricostituzione di Cymevene viene impiegata acqua sterile ma non batteriostatica, la soluzione deve essere infusa appena possibile e comunque entro 24 ore dalla preparazione per ridurre il rischio di contaminazione batterica.
La soluzione deve essere conservata in frigorifero; il congelamento non è consigliato.
La somministrazione endovena o in bolo o troppo rapida deve essere evitata dato il possibile incremento di tossicità di Cymevene dovuto al raggiungimento di livelli plasmatici troppo elevati.
La somministrazione intramuscolare o sottocutanea può provocare severa irritazione tissutale a causa del pH (circa 11) della soluzione di ganciclovir.
Il dosaggio raccomandato, la frequenza e le modalità di infusione devono essere rigorosamente rispettate.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale
Le fiale di Cymevene devono essere maneggiate con cura. Poiché Cymevene ha evidenziato analogie con farmaci antitumorali (mutagenicità, cancerogenicità) si raccomanda di adottare le precauzioni del caso nelle fasi di utilizzo e smaltimento del prodotto. In particolare devono essere evitati l'inalazione della polvere liofilizzata ed il suo contatto diretto con la pelle. Anche il contatto della soluzione ricostituita con la pelle e le mucose deve essere evitato. Se si verificasse un contatto del genere, lavare accuratamente con acqua e sapone o sciacquare con cura gli occhi con acqua sterilizzata o con acqua corrente in caso l'acqua sterilizzata non sia disponibile.
Le soluzioni di Cymevene sono alcaline con un pH di circa 11.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, al valganciclovir o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Data la stretta somiglianza di struttura chimica tra Cymevene, aciclovir e valaciclovir, è possibile una reazione di ipersensibilità crociata con questi farmaci. Quindi Cymevene è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità ad aciclovir o valaciclovir.
Cymevene è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prima di iniziare il trattamento con ganciclovir, i pazienti devono essere informati dei potenziali rischi per il feto. In studi animali ganciclovir è risultato mutageno, teratogeno, aspermatogeno, carcinogeno e soppressore della fertilità femminile.
Cymevene, pertanto, deve essere considerato per l'uomo un potenziale teratogeno e carcinogeno con la potenzialità di causare difetti alla nascita e neoplasie (vedere paragrafo 5.3). È molto probabile che Cymevene causi la temporanea o definitiva inibizione della spermatogenesi. Le donne in età fertile devono essere informate sulla necessità di utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento. Gli uomini devono utilizzare contraccettivi di barriera durante il trattamento e per almeno 90 giorni dopo la sospensione del farmaco, a meno di non avere l'assoluta certezza che la partner non sia a rischio di gravidanza (vedere paragrafi 4.6, 4.8 e 5.3).

L'uso di Cymevene nei bambini e negli adolescenti necessita estrema cautela per la potenziale carcinogenicità e tossicità a livello riproduttivo a lungo termine. I benefici attesi dal trattamento devono superare i rischi.

In pazienti trattati con Cymevene sono state osservate grave leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, riduzione della funzionalità del midollo osseo e anemia aplastica. La terapia non deve essere iniziata se la conta dei neutrofili è inferiore a 500 cellule/µL o la conta delle piastrine è inferiore a 25000/µL o il livello di emoglobina è inferiore a 8 g/dL (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

Cymevene deve essere usato con cautela nei pazienti con emocitopenia preesistente o con storia pregressa di emocitopenia farmaco-correlata e in pazienti sottoposti a radioterapia.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Durante la terapia si raccomanda di effettuare un monitoraggio della conta completa delle cellule ematiche e delle piastrine. Nei pazienti con alterata funzionalità renale deve essere effettuato un più frequente monitoraggio della conta delle cellule ematiche. Nei pazienti che sviluppano grave leucopenia, neutropenia, anemia e/o trombocitopenia si raccomanda il trattamento con fattori di crescita emopoietici e/o l'interruzione della terapia (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

In pazienti con alterata funzionalità renale, sono necessari aggiustamenti della dose sulla base della clearance della creatinina (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

In pazienti in terapia con imipenem-cilastatina e ganciclovir sono stati riportati casi di convulsioni. Cymevene non deve essere usato insieme a imipenem-cilastatina a meno che il potenziale beneficio non superi i potenziali rischi (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti trattati con Cymevene e a) didanosina b) altri farmaci mielosoppressivi (es. zidovudina), o c) sostanze che interferiscono con la funzionalità renale, devono essere attentamente monitorati per segnali di ulteriore di tossicità (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Probenecid
Probenecid somministrato insieme a ganciclovir orale determina una riduzione (20%) statisticamente significativa della clearance renale di ganciclovir con conseguente aumento (40%) statisticamente significativo della concentrazione plasmatica. Questi cambiamenti sono legati ad un meccanismo di interazione che determina una competizione per la secrezione tubulare renale. Pertanto pazienti che assumono contemporaneamente probenecid e Cymevene devono essere strettamente monitorati per la tossicità da ganciclovir.

Zidovudina
Quando zidovudina è stata somministrata in presenza di ganciclovir orale si è osservato un lieve (17%) ma significativo incremento dell'AUC della zidovudina.
Si osservavano inoltre concentrazioni di ganciclovir tendenzialmente inferiori anche se non in modo significativo. Tuttavia, poiché sia ganciclovir che zidovudina hanno la potenzialità di causare neutropenia ed anemia, alcuni pazienti possono non tollerare la somministrazione concomitante di entrambi i farmaci a dosaggio pieno (vedere paragrafo 4.4).

Didanosina
Le concentrazioni plasmatiche di didanosina sono risultate costantemente aumentate quando questo farmaco è stato somministrato contemporaneamente a ganciclovir (sia per via orale che endovenosa).
Un aumento dell'AUC di didanosina compreso tra l'84 e il 124% è stato osservato con somministrazioni orali di ganciclovir di 3 e 6 g/die; e analogamente è stato osservato un aumento dell'AUC di didanosina tra il 38 e il 67% con dosi di 5 e 10 mg/kg/die di ganciclovir somministrato per via endovenosa. Non è stato osservato un effetto clinicamente significativo sulle concentrazioni di ganciclovir. I pazienti devono essere strettamente controllati per l'eventuale comparsa di tossicità da didanosina. (vedere paragrafo 4.4).

Imipenem-cilastatina
Sono state riportate convulsioni in pazienti che assumevano contemporaneamente ganciclovir e imipenem-cilastatina. Questi farmaci non devono essere utilizzati contemporaneamente a meno che i potenziali benefici non superino i potenziali rischi (vedere paragrafo 4.4).

Micofenolato mofetile
Sulla base dei risultati di uno studio condotto con somministrazione di dose singola tra quelle raccomandate per l'utilizzo di micofenolato mofetile (MMF) per via orale e di ganciclovir e.v., unitamente ai noti effetti dell'alterata funzionalità renale sulla farmacocinetica del MMF e del ganciclovir, ci si deve attendere che la contemporanea somministrazione di questi agenti (che potenzialmente competono per la secrezione tubulare renale) possa dar luogo ad un incremento di glicuronato dell'acido micofenolico (MPAG) e delle concentrazioni di ganciclovir. Non sono previste sostanziali alterazioni della farmacocinetica dell'acido micofenolico (MPA), pertanto non si rendono necessari aggiustamenti della dose del MMF. In pazienti con alterata funzionalità renale ai quali vengano somministrati

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

contemporaneamente MMF e ganciclovir, devono essere seguite le raccomandazioni circa le dosi di ganciclovir e i pazienti devono essere controllati attentamente.

Zalcitabina
Non sono state evidenziati cambiamenti clinicamente significativi della farmacocinetica dopo somministrazione contemporanea di zalcitabina e di ganciclovir. Sia valganciclovir che zalcitabina possono causare neuropatia periferica e i pazienti devono essere attentamente monitorati per l'insorgenza di tali eventi.

Trimetoprim
Non si sono osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative quando trimetoprim e ganciclovir orale sono stati somministrati in associazione. Tuttavia è possibile un potenziamento della tossicità poiché entrambi i farmaci sono noti per essere mielosoppressivi, e quindi entrambi i farmaci possono essere somministrati contemporaneamente solo se i potenziali benefici superano i rischi.

Stavudina
Non sono state osservate interazioni clinicamente significative tra stavudina e ganciclovir quando somministrati contemporaneamente.

Altri antiretrovirali
Appare improbabile a concentrazioni terapeutiche un effetto sinergico o antagonistico sulla inibizione dell'HIV in presenza di ganciclovir o del CMV in presenza di farmaci antiretrovirali. Ad esempio appaiono improbabili alterazioni metaboliche causate dagli inibitori della proteasi o dagli inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) a causa del mancato coinvolgimento del citocromo P450 nel metabolismo del ganciclovir.

Altre potenziali interazioni farmacologiche
La tossicità può essere aumentata quando ganciclovir è somministrato contemporaneamente, o assunto immediatamente prima o dopo altri farmaci che inibiscono la replicazione di popolazioni cellulari in rapida divisione come avviene nel midollo osseo, nei testicoli e negli strati germinali della pelle e della mucosa gastrointestinale. Esempio di tali farmaci sono dapsone, pentamidina, flucitosina, vincristina, vinblastina, adriamicina, anfotericina B, trimetoprim/sulfamidici, analoghi nucleosidici e idrossiurea.

Poiché il ganciclovir è escreto per via renale (vedere paragrafo 5.2), la sua tossicità può essere aumentata con la co-somministrazione di ganciclovir e farmaci che riducano la clearance renale del ganciclovir e ne aumentino quindi la concentrazione. La clearance renale del ganciclovir può essere inibita da due meccanismi: (a) la nefrotossicità causata da farmaci quali cidofovir e foscarnet e (b) l'inibizione competitiva della secrezione tubulare renale attiva causata da altri analoghi nucleosidici.

Perciò il concomitante uso di questi farmaci assieme al ganciclovir deve essere considerato solo nel caso in cui i potenziali benefici superino i rischi (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
La sicurezza di Cymevene in gravidanza non é stata ancora accertata.

Ganciclovir diffonde rapidamente attraverso la placenta umana. Sulla base del meccanismo d'azione farmacologico e della tossicità riproduttiva osservata negli studi con ganciclovir sugli animali (vedere paragrafo 5.3) vi è il rischio teorico di teratogenicità nell'uomo.
Il farmaco può essere somministrato in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio di danno teratogeno per il feto.

Allattamento
Non è noto se ganciclovir sia escreto con il latte materno, ma non è possibile escludere la possibilità che ganciclovir venga escreto con il latte materno e causi gravi reazioni avverse nel bambino allattato. Perciò l'allattamento al seno deve essere interrotto.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Fertilità
Le donne in età fertile devono essere informate sulla necessità di utilizzare durante il trattamento con ganciclovir metodi contraccettivi efficaci. Gli uomini devono essere informati sulla necessità di impiegare contraccettivi di barriera durante e per almeno 90 giorni successivi al trattamento con Cymevene, a meno di non avere l'assoluta certezza che la partner non sia a rischio di gravidanza (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Nei pazienti che ricevono Cymevene possono manifestarsi convulsioni, sedazione, capogiri, atassia e/o confusione. Tali reazioni, se accadono, possono disturbare le attività che richiedono vigilanza come la guida di automobili o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Neutropenia, anemia e trombocitopenia sono stati gli effetti indesiderati ematologici più frequenti in corso di terapia con ganciclovir.
Ulteriori reazioni avverse segnalate con l'uso di ganciclovir e.v. od orale sono riportate nella tabella qui di seguito.
I raggruppamenti per frequenza dei seguenti eventi avversi sono basati sulla frequenza registrata nell'insieme dei dati relativi a studi clinici in pazienti con AIDS e in pazienti sottoposti a trapianto di organo solido.

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune (≥1/10)**	**Comune (≥1/100, <1/10)**	**Non comune (≥1/1.000, <1/100)**
Infezioni ed infestazioni		Sepsi (batteriemia, viremia), cellulite, infezioni delle vie urinarie, candidosi orale	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (grave), anemia	Trombocitopenia (grave), leucopenia (grave), pancitopenia	Depressione del midollo osseo
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni anafilattiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito, anoressia	
Disturbi psichiatrici		Depressione, ansia, confusione, alterazioni del pensiero	Agitazione, disturbi psicotici
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, insonnia, disgeusia (alterazione del gusto), ipoestesia, parestesia, neuropatia periferica, convulsioni, capogiri (ad esclusione di vertigini)	Tremore
Patologie dell'occhio		Edema maculare, distacco di retina, macchie nere flottanti, dolore oculare	Alterazione della visione, congiuntivite
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Dolore auricolare	Sordità
Patologie cardiache			Aritmie
Patologie vascolari			Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Tosse	

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie gastrointestinali	Diarrea	Nausea, vomito, dolore addominale, dolore alla parte superiore dell'addome, costipazione, flatulenza, disfagia, dispepsia	Distensione addominale, ulcerazioni della bocca, pancreatite
Patologie epatobiliari		Anormalità della funzione epatica, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento dell'aspartato aminotransferasi	Aumento della alanina aminotransferasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Dermatite, sudorazione notturna, prurito	Alopecia, orticaria, secchezza della cute
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore alla schiena, mialgia, artralgia, crampi muscolari	
Patologie renali e urinarie		Diminuzione della clearance della creatinina renale, alterazione della funzionalità renale	Ematuria, insufficienza renale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Infertilità maschile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticabilità, febbre, rigidità, dolore, dolore toracico, malessere, astenia, reazioni al sito di iniezione (solo per ganciclovir e.v.)	
Esami diagnostici		Perdita di peso, aumento della creatininemia	

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Durante studi clinici e post-marketing sono stati riportati casi di sovradosaggio con ganciclovir per via endovenosa. In alcuni di questi casi non sono stati riferiti effetti indesiderati. La maggior parte dei pazienti ha presentato uno o più di questi eventi avversi:

- *tossicità ematologica:* depressione midollare, granulocitopenia, leucopenia, aplasia midollare, neutropenia, pancitopenia
- *tossicità epatica:* epatiti, alterazioni della funzionalità epatica
- *tossicità renale*: insufficienza renale acuta, aumento della creatinina, peggioramento dell'ematuria in un paziente con una preesistente alterazione della funzione renale
- *tossicità gastrointestinale*: dolore addominale, diarrea, vomito
- *tossicità neurologica:* tremore generalizzato, convulsioni

Emodialisi ed idratazione possono essere utili per ridurre i livelli plasmatici in pazienti in cui si è avuto sovradosaggio con Cymevene.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirale per uso sistemico, codice ATC: J05AB06 (antiinfettivi per uso sistemico, antivirali per uso sistemico, antivirali diretti nucleosidi e nucleotidi ad esclusione degli inibitori della trascrittasi inversa).

Meccanismo d'azione
Ganciclovir è un analogo sintetico della 2'-deossiguanosina che inibisce la replicazione degli herpes-virus *in vitro* e *in vivo*.
Lo spettro antivirale sensibile comprende i seguenti patogeni umani: Citomegalovirus (CMV), virus Herpes simplex I e II (HSV-1 e HSV-2), virus Herpes umano tipo 6 (HHV-6), virus Hepstein Barr (EBV), virus Varicella Zoster (VZV) e virus dell'epatite B.
Gli studi clinici si sono limitati alla dimostrazione dell'efficacia in pazienti affetti da infezioni da CMV.
Nella cellula infettata ganciclovir viene inizialmente fosforilato a ganciclovir monofosfato; successivamente per l'azione di diverse chinasi cellulari si forma ganciclovir trifosfato.
In cellule infettate da citomegalovirus ritroviamo in concentrazioni più elevate sia le chinasi cellulari che il ganciclovir trifosfato, rispetto a cellule non infettate; quindi i processi di fosforilazione avvengono preferenzialmente nelle cellule infettate da virus.
Nelle cellule infettate da virus il ganciclovir trifosfato viene metabolizzato lentamente: il 60 - 70% di ganciclovir è ancora nella cellula 18 ore dopo la sua rimozione dal liquido extracellulare.

Si ritiene che l'attività antivirale di ganciclovir sia il risultato della inibizione della sintesi del DNA virale che avviene in due modi:
1- inibendo competitivamente l'incorporazione di deossiguanina trifosfato nel DNA tramite l'enzima DNA-polimerasi;
2- venendo incorporato come trifosfato nel DNA del virus ed in tal modo bloccando o limitando molto l'allungamento del DNA virale.

L'attività anti-virale *in vitro* misurata come IC_{50} di ganciclovir contro il CMV è compresa tra 0,08 µM (0,02 µg/mL) e 14 µM (3,5 µg/mL).

Resistenza virale
Nei pazienti che rispondono con un modesto risultato clinico o per i quali persiste l'escrezione virale durante la terapia, deve essere presa in considerazione la possibilità di una resistenza del virus al farmaco.
Una resistenza del virus al farmaco è stata osservata anche in pazienti affetti da retinite da citomegalovirus trattati con Cymevene e.v.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Con la dose di 5 mg/kg di ganciclovir, dopo 1 ora di infusione venosa si ottengono i seguenti valori: AUC (totale) da 22,1 ± 3,2 a 26,8 ± 6,1 mcg•ora/ml; C_{max} da 8,27 ± 1,02 a 9,0 ± 1,4 mcg/ml.

Distribuzione
Il legame alle proteine plasmatiche è dell'1-2% per concentrazioni di ganciclovir di 0,5 e 51 mcg/ml.
Dopo ganciclovir somministrato per infusione il volume di distribuzione allo stato stazionario è risultato pari a 0,74 ± 0,15 l/kg.
Nel fluido cerebrospinale si sono ottenute concentrazioni di 0,31 - 0,68 mcg/ml pari al 24 - 70% delle rispettive concentrazioni plasmatiche, misurate dopo 0,25 e 5,67 ore dalla somministrazione di una dose di 2,5 mg/kg e.v. di ganciclovir (3 pazienti che hanno ricevuto la dose a intervalli di 8 o 12 ore).

Biotrasformazione
Nessuno dei metaboliti presenti nelle feci e nelle urine supera l'1-2% della radioattività totale.

Eliminazione

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La maggior quantità di ganciclovir non metabolizzato viene escreta attraverso la via renale dopo filtrazione glomerulare e secrezione tubulare.
Somministrato per via venosa il ganciclovir presenta una farmacocinetica lineare nell'intervallo di dosi di 1,6-5,0 mg/kg.
Nei pazienti con funzione renale normale, il 91,3 ± 5,0% di ganciclovir dato per via venosa si ritrova immodificato nelle urine. Il valore di clearance sistemica per ganciclovir dato per e.v. è stata di 3,52 ± 0,80 ml/min/kg mentre quella renale è stata di 3,20 ± 0,80 ml/min/kg pari, quest'ultima, al 91 ± 11% di quella sistemica. L'emivita plasmatica dopo somministrazione venosa è stata di 3,5 ± 0,9 ore.

Farmacocinetica in situazioni cliniche particolari

Funzionalità renale compromessa
La farmacocinetica di Cymevene è stata valutata in 10 pazienti con immuno-deficienza e funzionalità renale compromessa che hanno ricevuto dosi del farmaco variabili da 1,25 mg/kg a 5,0 mg/kg.
L'emodialisi riduce le concentrazioni plasmatiche di ganciclovir di circa il 50%.

Bambini
La farmacocinetica di ganciclovir è stata studiata anche in 10 bambini di età tra i 9 mesi e i 12 anni trattati per via e.v. Le caratteristiche cinetiche sono risultate le stesse sia dopo dose singola che dopo dose ripetuta ogni 12 ore (5 mg/kg): volume di distribuzione allo stato stazionario 0,64 ± 0,22 l/kg; C_{max} 7,9 ± 3,9 mcg/ml; clearance sistemica 4,7 ± 2,2 ml/min/kg ed emivita plasmatica di 2,4 ± 0,7 ore.
La farmacocinetica di ganciclovir per via e.v. nel neonato e nel bambino è risultata simile a quella osservata nell'adulto.

Anziani
Non sono stati eseguiti studi clinici nell'adulto con oltre 65 anni di età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia
La DL_{50} di Cymevene per via endovenosa è di circa 900 mg/kg nel topo e tra 150 e 500 mg/kg nel cane.
Il trattamento per via endovenosa con Cymevene in topi e cani per 30 giorni ha prodotto effetti tossici particolarmente nel tessuto riproduttivo maschile. Ad eccezione degli effetti sul sistema emopoietico e sugli annessi cutanei, le modificazioni indotte da Cymevene occorrono a dosaggi maggiori di quelli utilizzati nella pratica clinica.

Mutagenesi e Cancerogenesi - Fertilità
Cymevene ha indotto mutazioni puntiformi e danno cromosomico nelle cellule di mammifero in vitro e in vivo ma non mutazioni puntiformi in cellule batteriche od ospiti nel ratto.
Sebbene non si siano manifestate modificazioni morfologiche in vitro, Cymevene deve essere considerato un potenziale cancerogeno.
Dati di farmacologia animale indicano che Cymevene ha indotto riduzione della fertilità ed incremento di morti fetali nel ratto trattato con dosaggi di 90 mg/kg endovena.
Dosaggi giornalieri di 20 mg/kg endovena non hanno modificato la fertilità del ratto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Flaconcino di polvere: sodio idrossido.
Fiala solvente: acqua per preparazioni iniettabili 10 ml.

6.2 Incompatibilità

Si raccomanda di ricostituire la polvere con le soluzioni esclusivamente riportate al paragrafo 4.2.
Non usare soluzioni contenenti para-idrossi-benzoati in quanto possono causare precipitazione del

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

principio attivo.

6.3 Periodo di validità

3 anni per la polvere in confezionamento integro, correttamente conservata.
24 ore per la soluzione diluita per l'infusione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

La soluzione ricostituita, mantenuta nel flaconcino, è stabile per 12 ore a temperatura ambiente; essa non deve essere conservata in frigorifero.
La soluzione diluita per l'infusione deve essere infusa appena possibile entro le 24 ore e deve essere conservata in frigorifero; il congelamento non è consigliato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere: flaconcino di vetro tipo I, sigillato con tappo di gomma butilica siliconata e ghiera metallica.
Solvente: fiala di vetro tipo I, incolore.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Cymevene deve essere maneggiato con cura (vedere paragrafo 4.2).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche S.p.A Piazza Durante , 11 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cymevene "500 mg/10 ml polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino di polvere da 500 mg + 1 fiala solvente da 10 ml A.I.C. n. 027427018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 aprile 1990
Data del rinnovo più recente: 31 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco