Cymevene®

Ganciclovir

Antiviral

Composition

Active ingredient: ganciclovir

Pharmaceutical form and quantity of active substance per unit

Each rubber-stoppered glass vial contains 500 mg ganciclovir as ganciclovir sodium.
Powder for concentrate for solution for infusion.

Indications and potential uses

Cymevene is indicated for the treatment of life-threatening or sight-threatening CMV infections in immunocompromised patients. These infections include retinitis, colitis, pneumonia, other visceral involvement and systemic infections without documented visceral involvement. The efficacy and tolerability of Cymevene have been established only in severe CMV infections, but not in congenital or neonatal CMV disease or in CMV infections in non-immunocompromised patients.
Cymevene is indicated for the prevention of CMV disease following heart, lung and heart-lung transplantation.
In order to confirm the etiological diagnosis, suitable laboratory tests (culture, demonstration of antigens, etc.) should be performed. Where retinitis is suspected, the diagnosis should be based on the presence of typical retinal damage in combination with positive cultures in blood, urine or other specimens. A diagnosis of CMV infection should not be made purely on the basis of the presence of antibodies or histological lesions such as viral inclusions in a biopsy sample.

Dosage and administration

Standard dosage
Initial therapy
Adults: 5 mg/kg given as an i.v. infusion over one hour, every 12 hours (10 mg/kg/day) for 14–21 days in patients with normal renal function.

Maintenance therapy
Adults: Patients whose immune system has not recovered and who are therefore at risk of relapse may be given a dosage of 6 mg/kg/day on 5 days per week.

Special dosage instructions
Patients with renal impairment
Depending on their creatinine clearance, patients with renal impairment receive the doses shown in the following table:

Creatinine clearance (ml/min)	Initial dose (mg/kg)	Maintenance dose (mg/kg)
≥ 70	5.0 (twice daily)	5.0 (once daily)
50–69	2.5 (twice daily)	2.5 (once daily)
25–49	2.5 (twice daily)	1.25 (once daily)
10–24	1.25 (once daily)	0.625 (once daily)
< 10	1.25 (three times weekly after hemodialysis)	0.625 (three times weekly)

Creatinine clearance is calculated as follows:

Men:
$Cl_{cr} = \{(140 - \text{age [in years]} \times \text{bodyweight [kg]}) : \{72 \times (0.011 \times \text{serum creatinine [mmol/l]})\}$.

Women:
$Cl_{cr} = 0.85 \times$ value in men.

As dose adjustment is recommended in patients with renal impairment, serum creatinine or creatinine clearance should be closely monitored.
Data from dialysis patients indicate that ganciclovir plasma levels are reduced by approximately 50% after hemodialysis.

Patients with leukopenia, severe neutropenia, anemia and thrombocytopenia
Granulocytopenia (neutropenia), anemia, thrombocytopenia, bone marrow depression and aplastic anemia have been observed in patients treated with ganciclovir.
Treatment should not be initiated if the absolute neutrophil count is less than 500 cells/µl or the platelet count is less than 25,000/µl or the hemoglobin level is less than 8 g/dl (see *Warnings and precautions* and *Undesirable effects*).

Geriatric patients
The efficacy and tolerability of Cymevene have not been investigated in geriatric patients.
As geriatric patients often exhibit renal impairment, ganciclovir should be administered with particular attention to their renal function (see *Special dosage instructions, Patients with renal impairment*).

Pediatric Patients
Ganciclovir is not as yet approved for treatment of pediatric patients under 18 years of age because of lack of clinical experience (see *Warnings and precautions*).
The safety and efficacy of ganciclovir in pediatric patients, including the treatment of congenital or neonatal CMV infections, has not been established. The use of ganciclovir in pediatrics requires extreme caution because of its potential for long-term carcinogenicity and reproductive toxicity. The possible benefit of the treatment should justify the risks (see *Pharmacokinetics in special patient groups*).

Method of administration
Do not administer by rapid intravenous injection, since the toxicity of Cymevene may be increased as a result of excessive plasma levels.
Intramuscular or subcutaneous injection may result in severe tissue irritation due to the high pH (9–11) of Cymevene solution.

Contraindications

Cymevene is contraindicated in patients who are hypersensitive to ganciclovir, valganciclovir or any of the excipients.
Cymevene must not be given in neutropenia below 500/µl or in thrombocytopenia below 25,000/µl.
Cymevene is contraindicated during pregnancy and lactation and in men who wish to father a child.

Warnings and precautions

Cross-allergy
Due to the similarity of the chemical structures of ganciclovir, aciclovir and penciclovir, a cross-allergy to these substances is possible. Therefore caution is indicated when Cymevene is prescribed for patients with known hypersensitivity to aciclovir or penciclovir (or their respective prodrugs valaciclovir and famciclovir).
Because of its relatively high toxicity, ganciclovir may be used only in severe CMV infections and not in other viral diseases. Nursing staff should observe particular caution when handling ganciclovir, since it is a potential carcinogen.

Mutagenicity, teratogenicity, carcinogenicity, fertility and contraception
In animal studies, ganciclovir was found to be mutagenic, teratogenic and carcinogenic, and had an adverse effect on fertility.
Cymevene should therefore be considered a potential teratogen and carcinogen in humans, with the potential to cause birth defects and cancers. Based on clinical and preclinical studies, Cymevene may cause temporary or permanent inhibition of spermatogenesis (see *Preclinical data*, *Pregnancy and lactation, Undesirable effects* and *Additional information, Instructions for use and handling*).
Before treatment with ganciclovir is initiated, patients should therefore be warned of the potential risks to the unborn child. Women of childbearing age must be advised to use a reliable method of contraception, preferably two methods, during and for at least 30 days after the treatment. Sexually active men must be warned to use barrier methods of contraception during treatment with Cymevene and for at least 90 days afterwards (see *Pregnancy and lactation*).

Bone marrow suppression
Cymevene should be used with caution in patients with pre-existing hematological cytopenia or a history of drug-related hematological cytopenia, or in patients receiving radiotherapy.
Neutropenia (less than 1000/mm³) occurs in 38% of patients treated with Cymevene and is generally observed during the first or second week of initial treatment and before administration of a cumulative dose of 200 mg/kg. The leukocyte count generally returns to normal within 3 to 7 days after cessation of treatment or after dose reduction. Since no relationship has been found between the frequency of neutropenia and the leukocyte count before treatment, this risk cannot be predicted. Nevertheless, caution is advised in patients with a previous neutropenic reaction to other drugs.
Thrombocytopenia (less than 50,000/mm³) is observed in 19% of patients. This form of toxicity occurs more commonly in patients who have been treated with immunosuppressants than in AIDS patients. The risk of thrombocytopenia is greater if the initial platelet count is less than 100,000/mm³.
Severe leukopenia, neutropenia, anemia, thrombocytopenia, pancytopenia, bone marrow failure and aplastic anemia have been observed in patients treated with Cymevene. Therefore, treatment should not be initiated if the absolute neutrophil count is less than 500 cells/µl or the platelet count is less than 25,000/µl or the hemoglobin level is less than 8 g/dl (see *Undesirable effects*).
In patients with severe leukopenia, neutropenia, anemia and/or thrombocytopenia, it is recommended that treatment with hematopoietic growth factors and/or dose interruption be considered (see *Undesirable effects*).
It is recommended that full blood count including platelet count be monitored during therapy in all patients, particularly in those with renal impairment (see *Undesirable effects, Laboratory abnormalities)*.
Renal function should be regularly monitored. In patients with impaired renal function, dosage adjustments based on creatinine clearance are required (see *Dosage and administration* and *Pharmacokinetics in special patient groups*).

Co-administration with other medicinal products
Convulsions have been reported in patients taking imipenem-cilastatin and ganciclovir. Therefore, Cymevene should not be used concomitantly with imipenem-cilastatin unless the potential benefits outweigh the potential risks (see *Interactions*).
Both zidovudine and Cymevene can cause neutropenia and anemia. Some patients may not tolerate concomitant full-dose therapy with these two drugs (see *Interactions*).
Since plasma concentrations of didanosine can rise during concomitant therapy with Cymevene, patients must be closely monitored for toxic effects of didanosine (see *Interactions*).
Concomitant treatment with Cymevene and medicines that are known to be myelosuppressive or that can impair renal function can result in increased toxic effects (see *Interactions*).
Since Cymevene is eliminated via the kidneys, adequate hydration should be ensured during treatment.
Cymevene solutions have a high pH (9–11) and can cause phlebitis and/or pain at the infusion site. Therefore, in order to permit rapid dilution and distribution, they should be injected only into veins with adequate blood flow.

Geriatric Patients
As the efficacy and tolerability of Cymevene have not been investigated in elderly patients, the drug should be administered cautiously and with special consideration of renal function.

Pediatric patients
The safety and efficacy of ganciclovir in pediatric patients, including use for the treatment of congenital or neonatal CMV infections, have not been established. The use of ganciclovir in pediatrics warrants extreme caution because of the potential for long-term carcinogenicity and reproductive toxicity. The potential benefits of treatment should justify the risks (see *Pharmacokinetics in special patient groups*).

Precautions for preparation of the ganciclovir solution
Because of its high pH (9–11) and carcinogenic potential, the ganciclovir solution must be prepared with caution. Use of rubber gloves and protective goggles is recommended.
Skin or mucous membrane that has come into accidental contact with the product should be washed thoroughly with soap and water; the eyes should be rinsed with water for 15 minutes. In addition, the precautions that apply to cytotoxic drugs are recommended for Cymevene.

Interactions

Imipenem-cilastatin
Convulsions have been observed in patients taking imipenem-cilastatin concomitantly with ganciclovir, and a pharmacodynamic interaction between these two substances seems possible. Therefore, these drugs should not be used concomitantly unless the potential benefits outweigh the potential risks (see *Warnings and precautions*).

Potential drug interactions
Toxicity may be enhanced when ganciclovir is administered concomitantly with other drugs that are known to be myelosuppressive or to impair renal function. These include nucleoside analogues (e.g. zidovudine, didanosine, stavudine), immunosuppressants (e.g. ciclosporin, tacrolimus, mycophenolate mofetil) antineoplastic agents (e.g. doxorubicin, vincristine, vinblastine, hydroxyurea) and anti-infectives (e.g. trimethoprim/sulphonamide, dapsone, amphotericin B, flucytosine, pentamidine). These substances should therefore be considered for co-administration with ganciclovir only if the potential benefit outweighs the potential risks (see *Warnings and precautions, Co-administration with other medicinal products*). If co-administration is unavoidable, patients should be monitored for an increase in the occurrence of undesirable effects.

Zidovudine (AZT)
Both zidovudine and Cymevene can cause neutropenia and anemia, and when these two substances are co-administered, a pharmacodynamic interaction can occur. Some patients may not tolerate concomitant full-dose therapy with these two drugs (see *Warnings and precautions, Co-administration with other medicinal products*).

Didanosine
Didanosine plasma concentrations were found to be consistently raised when the drug was given with i.v. ganciclovir. At intravenous doses of 5 and 10 mg/kg/day an increase in the AUC of didanosine ranging from 38 to 67% was observed, which confirms a pharmacokinetic interaction when these substances are co-administered. There was no significant effect on ganciclovir concentrations. In view of the increase in didanosine plasma concentration in the presence of ganciclovir, patients should be closely monitored for toxic effects of didanosine (e.g. pancreatitis) (see *Warnings and precautions*).

Probenecid
Concomitant administration of probenecid and oral ganciclovir resulted in statistically significantly decreased renal clearance of ganciclovir (20%) leading to statistically significantly increased exposure (40%). These changes were consistent with a mechanism of interaction involving competition for renal tubular secretion.
Therefore, patients taking probenecid and Cymevene should be closely monitored for ganciclovir toxicity.
Since ganciclovir is excreted through the kidneys (see *Pharmacokinetics*), toxicity may also be enhanced when Cymevene is administered concomitantly with drugs that could reduce the renal clearance of ganciclovir and thereby increase its concentration in the body. The renal clearance of ganciclovir could be inhibited by two mechanisms: (a) nephrotoxicity, caused by drugs such as cidofovir and foscarnet, and (b) competitive inhibition of active tubular secretion in the kidney by, for example, other nucleoside analogues.
Therefore, these drugs should not be administered concomitantly with ganciclovir unless the potential benefits outweigh the potential risks (see *Warnings and precautions*).

Pregnancy and lactation

No data are available on the use of Cymevene in pregnant women. Ganciclovir readily crosses the human placenta.
Based on the pharmacological mechanism of action of the substance and the reproductive toxicity and teratogenicity observed in animal experiments with ganciclovir (see *Preclinical data*), there is a risk of teratogenic effects in humans.

Females and males of reproductive potential
Fertility
In animal studies, ganciclovir was found to impair fertility (see *Preclinical data*). In a clinical study, renal transplant patients receiving Valcyte (a prodrug of Cymevene) for CMV prophylaxis for up to 200 days were compared to an untreated control group. Spermatogenesis was inhibited during treatment with Valcyte. At follow-up, approximately six months after treatment discontinuation, the mean sperm density in treated patients was comparable to that observed in the untreated control group. In Valcyte-treated patients, all patients with normal sperm density (n=7) and 8/13 patients with low sperm density at baseline had normal sperm counts after treatment cessation. In the control group, all patients with normal sperm density (n=6) and 2/4 patients with low sperm density at baseline had normal sperm density at the end of follow-up.

Contraception
Before treatment with ganciclovir is initiated, female patients should therefore be warned of the potential risks to the unborn child and advised to use a reliable method of contraception, preferably two methods, during treatment and for at least 30 days afterwards.
Cymevene can cause temporary or permanent inhibition of spermatogenesis in men.
Sexually active men must be advised to use barrier methods of contraception during treatment with Cymevene and for at least 90 days afterwards (see *Preclinical data*).

Pregnancy
Cymevene must not be used during pregnancy unless the therapeutic benefit to the mother outweighs the potential risk of teratogenic damage to the child.
The safe use of Cymevene during labour and delivery has not been studied.

Lactation
It is not known whether ganciclovir is secreted in human breast milk. Data from animal studies show that ganciclovir is excreted in the milk of lactating rats. It is therefore likely that ganciclovir passes into breast milk and may cause serious side effects in breastfed infants. Therefore breastfeeding should be stopped (see *Contraindications*).

Effects on ability to drive and operate machinery

There have been no studies of the effects of this product on the ability to drive or use machines.
Patients receiving Cymevene may experience adverse reactions such as seizures, fatigue, dizziness and confusion (see *Undesirable effects*). Such effects impair the performance of tasks that require alertness, such as driving vehicles and operating machinery.

Undesirable effects

Valganciclovir is a prodrug of ganciclovir, and it can be assumed that undesirable effects of valganciclovir also occur when ganciclovir is administered. Therefore, the adverse reactions that have occurred with intravenous or oral administration of ganciclovir (no longer available) or with administration of valganciclovir are listed in the table of undesirable effects (see Table 2).
In patients on treatment with ganciclovir/valganciclovir, hematological reactions such as neutropenia, anemia and thrombocytopenia are the most serious and most common adverse drug reactions.
The frequencies stated with the undesirable effects in the table come from a combined group of HIV-infected patients (n=1704) on maintenance treatment with ganciclovir (GAN1697, GAN1653, GAN2304, GAN1774, GAN2226, AVI034, GAN041) or valganciclovir (WV1537, WV15705). The exceptions to this are the frequency data for agranulocytopenia, granulocytopenia and anaphylactic reaction, which come from postmarketing experience. The frequencies are stated as percentages and as CIOMS frequency categories, defined as very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1000) and very rare (< 1/10,000).
The safety profile of ganciclovir/valganciclovir is overall consistent in HIV patients and transplant patients, except that retinal detachment has been described only in HIV patients with CMV retinitis. There are however certain differences in the frequency of specific reactions. Intravenously administered ganciclovir is associated with a lower risk of diarrhea than orally administered valganciclovir. Fever, Candida infections, depression, severe neutropenia (ANC < 500 µl) and skin reactions are reported more frequently in patients with HIV. Kidney and liver function disorders, on the other hand, are reported more frequently in organ transplant patients.

Table 2: Frequency of adverse drug reactions (ADRs) of ganciclovir/valganciclovir in HIV patients on maintenance treatment (n=1704).

ADR (MedDRA) System organ class	Percentage	Frequency category
Infections and infestations:		
Candida infections, including oral candidiasis	22%	Very common
Upper respiratory tract infection	16%	
Sepsis	7%	Common
Influenza	3%	
Urinary tract infection	2%	
Cellulitis	1%	
Blood and lymphatic system disorders:		
Neutropenia	26%	Very common
Anemia	20%	
Thrombocytopenia	7%	Common
Leukopenia	4%	
Pancytopenia	1%	
Bone marrow failure	0.3%	Uncommon
Aplastic anemia	0.1%	Rare
Agranulocytosis*	0.02%	
Granulocytopenia*	0.02%	
Prothrombin level decreased#		
Immune system disorders:		
Hypersensitivity	1%	Common
Anaphylactic reaction*	0.02%	Rare
Metabolism and nutrition disorders:		
Reduced appetite	12%	Very common
Weight loss	6%	Common
Psychiatric disorders:		
Depression	7%	Common
Confusion	3%	
Anxiety disorder	3%	
Agitation	1%	Uncommon
Psychotic disorder	0.2%	
Abnormal thoughts	0.2%	
Hallucinations	0.2%	
Nervous system disorders:		
Headache	17%	Very common
Insomnia	7%	Common
Peripheral neuropathy	6%	
Dizziness	6%	
Paresthesia	4%	
Hypoesthesia	3%	
Seizure	2%	
Dysgeusia (change in sense of taste)	1%	
Tremor	1%	Uncommon
Eye disorders:		
Retinal detachment**	6%	Common
Visual disturbances	7%	
Floaters	4%	
Eye pain	3%	
Retinitis	2%	
Macular edema	1%	
Ear and labyrinth disorders:		
Earache	1%	Common
Deafness	1%	Uncommon
Cardiac disorders:		
Arrhythmia	0.5%	Uncommon
Vascular disorders:		
Hypotension	2%	Common
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:		
Cough	18%	Very common
Dyspnea	12%	
Gastrointestinal disorders:		
Diarrhea	34%	Very common
Nausea	26%	
Vomiting	15%	
Abdominal pain	11%	
Constipation	4%	Common
Dyspepsia	5%	
Flatulence	5%	
Upper abdominal pain	5%	
Mouth ulcers	3%	
Dysphagia	3%	
Abdominal distension	2%	
Pancreatitis	2%	
Hepatobiliary disorders:		
Elevated alkaline phosphatase in the blood	4%	Common
Liver function disorder	3%	
Elevated aspartate aminotransferase	2%	
Elevated alanine aminotransferase	1%	
Skin and subcutaneous tissue disorders:		
Dermatitis	12%	Very common
Night sweats	8%	Common
Pruritus	5%	
Rash	3%	
Alopecia	1%	
Dry skin	1%	Uncommon
Urticaria	1%	
Musculoskeletal and connective tissue disorders:		
Back pain	4%	Common
Myalgia	4%	
Arthralgia	3%	
Muscle cramps	3%	
Renal and urinary disorders:		
Renal impairment	3%	Common
Reduced creatinine clearance	2%	
Elevated serum creatinine	2%	
Renal failure	1%	Uncommon
Hematuria	1%	
Acute kidney injury*		
Oliguria*		
Anuria*		
Reproductive system and breast disorders:		
Male infertility	0.2%	Uncommon
General disorders and administration site conditions:		
Fever	34%	Very common
Severe tiredness	19%	
Injection site reaction	7%	Common
Pain	6%	
Chills	5%	
Malaise	2%	
Asthenia	2%	
Chest pain	1%	Uncommon

** The frequencies of these adverse reactions are derived from postmarketing experience.*

*** Retinal detachment was reported only in studies with AIDS patients on treatment with Cymevene for CMV retinitis.*

Description of selected adverse reactions
Neutropenia
It is not possible to predict the risk of neutropenia on the basis of the neutrophil count before treatment. Neutropenia usually occurs in the first or second week of induction therapy. After discontinuation of the medicinal product or dose reduction, the cell count usually returns to normal within 2 to 5 days (see *Warnings and precautions*).

Thrombocytopenia
Patients with a low initial platelet count (<100,000/ml) have a higher risk of developing thrombocytopenia. Patients with iatrogenic immunosuppression due to treatment with immunosuppressants have a higher risk of thrombocytopenia than AIDS patients (see *Warnings and precautions*). Severe thrombocytopenia can be associated with potentially life-threatening hemorrhage.
The changes in laboratory values that occurred in association with treatment with valganciclovir in the two clinical studies (n=370) are listed in Table 3.

Change in laboratory values
The changes in laboratory values documented in adult patients with CMV retinitis and in adult recipients of solid organ transplants who received valganciclovir up to the 100th day after transplant are listed in Table 3. The incidence of changes in laboratory values was similar to that in prophylaxis prolonged up to 200 days in high-risk renal transplant recipients.

Table 3: Changes in laboratory values

Changes in laboratory values	Patients with CMV retinitis	Patients after solid organ transplants	
	Valganciclovir n = 370 %	Valganciclovir n = 244 %	Oral ganciclovir n = 126 %
Neutropenia: ANC/µl			
<500	16	5	3
500 – <750	17	3	2
750 – <1000	17	5	2
Anemia: hemoglobin g/dl			
<6.5	7	1	2
6.5 – <8.0	10	5	7
8.0 – <9.5	14	31	25
Thrombocytopenia: platelets/µl			
<25,000	3	0	2
25,000 – <50,000	5	1	3
50,000 – <100,000	21	18	21
Serum creatinine mg/dl:			
>2.5	2	14	21
>1.5 – 2.5	11	45	47

Overdosage

Overdose experience with intravenous ganciclovir
Reports of overdoses with intravenous ganciclovir, sometimes with a fatal outcome, have been received from clinical trials and during postmarketing experience.
In some of these cases no adverse events were reported. The majority of patients experienced one or more of the following adverse events:
- *Hematological toxicity:* bone marrow suppression, including pancytopenia, bone marrow failure, leukopenia, neutropenia, granulocytopenia;
- *Hepatotoxicity:* hepatitis, hepatic impairment;
- *Renal toxicity:* worsening of hematuria in a patient with pre-existing renal impairment, acute kidney injury, elevated creatinine;
- *Gastrointestinal toxicity:* abdominal pain, diarrhea, vomiting;
- *Neurotoxicity:* generalised tremor, seizure.

Hemodialysis and hydration may be of benefit in reducing blood plasma levels in patients who have received an overdose of oral ganciclovir (see *Pharmacokinetics in special patient groups*).

Overdose experience with valganciclovir
One adult developed fatal bone marrow depression (medullary aplasia) after several days of dosing that was at least tenfold greater than recommended for the patient's degree of renal impairment (decreased creatinine clearance).
Hemodialysis and hydration may be of benefit in reducing blood plasma levels in patients who have received an overdose of valganciclovir (see *Pharmacokinetics in special patient groups – Dialysis patients*).

Properties and effects

ATC code: J05AB06

Mechanism of action and pharmacodynamics
Ganciclovir is a synthetic nucleoside analogue of 2'-deoxyguanosine that inhibits replication of herpes viruses *in vitro* and *in vivo*.
In CMV-infected cells ganciclovir is initially phosphorylated to ganciclovir monophosphate by the viral protein kinase UL97. Further phosphorylation occurs by cellular kinases to produce ganciclovir triphosphate, which is then slowly metabolised intracellularly.
This has been shown to occur in HSV- and HCMV-infected cells with half-lives of 18 and between 6 and 24 hours respectively after removal of extracellular ganciclovir. As the phosphorylation is largely dependent on the viral kinase, phosphorylation of ganciclovir occurs preferentially in virus-infected cells.
The virustatic activity of ganciclovir is due to inhibition of viral DNA synthesis by two mechanisms:
a) competitive inhibition of incorporation of deoxyguanosine triphosphate into DNA by viral DNA polymerase and
b) incorporation of ganciclovir triphosphate into viral DNA causing termination of, or very limited, viral DNA elongation.

Antiviral activity
Sensitive human viruses include human cytomegalovirus (HCMV), *herpes simplex* virus-1 and -2 (HSV-1 and HSV-2), human herpes virus 6, 7 and 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barr virus (EBV), *varicella zoster* virus (VZV) and hepatitis B virus.
In vitro antiviral activity, measured as IC_{50} of ganciclovir against CMV, is in the range of 0.08 µM (0.02 µg/ml) to 14.32 µM (3.58 µg/ml).

Viral resistance
Viruses resistant to ganciclovir can arise after chronic administration of ganciclovir or valganciclovir by selection of mutations in the viral kinase gene (UL97) responsible for ganciclovir monophosphorylation or in the viral polymerase gene (UL54). Mutations in the UL97 gene occur earlier and more frequently than mutations in UL54. Viruses with mutations in the UL97 gene are resistant to ganciclovir alone, M460V/I, H520Q, C592G, A594V/I, L595S and C603W being the most frequently described substitutions in connection with ganciclovir resistance. Viruses with mutations in the UL54 gene may show cross-resistance to other antivirals that target viral polymerase and vice versa. Amino acid substitutions in UL54 which confer cross-resistance to ganciclovir and cidofovir are generally located in the exonuclease domains and in region V, whereas amino acid substitutions which confer cross-resistance to foscarnet occur at various locations, but mainly at and between regions II (codon 696-742) and III (codon 805-845).

Treatment of CMV retinitis
A genotypic analysis of CMV in polymorphonuclear leukocyte (PMNL) isolates from 148 patients enrolled in a clinical study on CMV retinitis found that 2.2%, 6.5%, 12.8% and 15.3% of isolates contain UL97 mutations after 3, 6, 12 and 18 months, respectively, of treatment with valganciclovir. Phenotypic resistance was not identified, however very few CMV culture isolates were available for analysis.

Clinical efficacy
Treatment of CMV retinitis
Clinical studies with Valcyte were performed in patients with AIDS and CMV retinitis. The efficacy of Valcyte in induction therapy of CMV retinitis was found to be similar to that of intravenous ganciclovir. In a randomised, controlled study, 160 patients with AIDS and newly diagnosed CMV retinitis were randomised to receive treatment with either Valcyte tablets (900 mg twice daily for 21 days, then 900 mg once daily for 7 days) or intravenous ganciclovir solution (5 mg/kg twice daily for 21 days, then 5 mg/kg once daily for 7 days). Median age was 39 years, median HIV-1 RNA level at baseline was 4.9 $\log_{10}$ and median CD4 cell count was 23 cells/mm³. CMV retinitis progression as determined by masked assessment of fundus photographs at baseline and at week 4 formed the primary assessment criterion for the three-week induction therapy. Table 4 shows the results at week 4.

Table 4: Masked assessment of fundus photographs at week 4 of study WV15376

	Cymevene® i.v.	Valcyte
Assessment of CMV retinitis progression at week 4	n=80	n=80
Progression	7	7
No progression	63	64
Death	2	1
Treatment stopped because of adverse events	1	2
Did not attend for review	1	1
CMV not confirmed at baseline examination or photographs not assessable at baseline examination	6	5

Maintenance therapy of CMV retinitis
No comparative clinical data are available regarding the efficacy of Valcyte in the maintenance therapy of CMV retinitis, since in study WV15376 Valcyte was administered in open fashion to all patients after week 4. Nevertheless, the area under the plasma-concentration-versus-time curve (AUC) of ganciclovir after administration of 900 mg valganciclovir (Valcyte) once daily is similar to that after intravenous administration of 5 mg/kg ganciclovir (Cymevene®) once daily. Although the C_{min} of ganciclovir after administration of valganciclovir is lower than that after intravenous administration of ganciclovir, it is higher than the C_{min} achieved after oral administration of ganciclovir. The use of valganciclovir for maintenance therapy is thus supported by a plasma-concentration-versus-time profile that is similar to that of two products that are licensed for use in the maintenance therapy of CMV retinitis.
The mean (median) time from randomisation to progression of CMV retinitis was 226 (180) days in the group receiving induction and maintenance therapy with Valcyte and 219 (126) days in the group receiving induction therapy with intravenous ganciclovir and maintenance therapy with Valcyte.
Although no directly comparable data are available, use of Valcyte can achieve a systemic exposure to ganciclovir similar to that achieved with recommended doses of intravenous ganciclovir, which has been shown to be effective in the treatment of CMV retinitis. The AUC of ganciclovir has been shown to correlate with time to progression of CMV retinitis.

Pharmacokinetics

Because of the relatively high toxicity, no pharmacokinetic studies have been performed in healthy volunteers. Consequently, all data are from patients.
The systemic exposure (AUC_{0-24}) reported following dosing with a single 1-hour intravenous infusion of 5 mg/kg ganciclovir in HIV+/CMV+ patients or in adult AIDS patients ranged from 18.8 to 26.0 µg·h/ml. In this patient population peak plasma concentrations (C_{max}) ranged from 7.59 to 9.03 µg/ml.

Absorption
Not applicable.

Distribution
After intravenous administration of ganciclovir the volume of distribution is correlated with body weight. Values for the steady-state volume of distribution ranged from 0.54 to 0.87 l/kg. Ganciclovir enters the cerebrospinal fluid and crosses the placenta. The precise distribution to the various tissues and body fluids in man is not known. At autopsy ganciclovir has been found to be concentrated in the kidneys, with smaller quantities in the liver, lungs and testes. Binding to plasma proteins was 1–2% for ganciclovir concentrations between 0.5 and 51 µg/ml.

Metabolism and elimination
Ganciclovir is barely metabolised.
Renal excretion of unchanged drug by glomerular filtration and active tubular secretion is the major route of elimination of ganciclovir. In patients with normal renal function, more than 90% of intravenously administered ganciclovir was recovered unmetabolised in the urine within 24 hours. In patients with normal renal function, systemic clearance ranged from 2.64 ± 0.38 ml/min/kg (n=15) to 4.52 ± 2.79 ml/min/kg (n=6) and renal clearance ranged from 2.57 ± 0.69 ml/min/kg (n=15) to 3.48 ± 0.68 ml/min/kg (n=20), corresponding to 90%–101% of administered ganciclovir. Half-lives in patients without renal impairment ranged from 2.73 ± 1.29 (n=6) to 3.98 ± 1.78 hours (n=8).

Pharmacokinetics in special patient groups
Patients with renal impairment
Renal impairment resulted in decreased clearance of ganciclovir from valganciclovir and a corresponding increase in terminal half-life.

Creatinine clearance (ml/min)	Number of subjects	AUC_{0-inf} (µg·h/ml)	C_{max} (µg/ml)	$t_{½}$ (h)
> 70	8	27.8 ± 7.0	5.56 ± 1.61	3.46 ± 0.66
51–70	6	50.5 ± 23.2	6.88 ± 2.54	4.85 ± 1.36
21–50	6	99.7 ± 54.8	7.08 ± 1.62	10.2 ± 4.4
11–20	6	252 ± 63	8.54 ± 1.20	21.8 ± 5.2

Therefore, dosage adjustment is required for renally impaired patients (see *Dosage and administration* and *Warnings and precautions*).
Whole body clearance of ganciclovir shows a linear correlation with creatinine clearance. Mean system clearance values of 2.1, 1.0 and 0.3 ml/min/kg, respectively, were observed in patients with mild, moderate and severe renal impairment. The elimination half-life is increased in patients with renal impairment. In patients with severe renal impairment, the elimination half-life was increased 10-fold (see *Dosage and administration, Special dosage instructions, Patients with renal impairment).*

Liver transplant recipients
The pharmacokinetics of valganciclovir in stable liver transplant recipients were investigated in an open-label four-part crossover study (n=28). The absolute bioavailability of ganciclovir from valganciclovir following a single dose of 900 mg valganciclovir taken with a meal was approximately 60%, in agreement with estimates obtained in other patient populations. Ganciclovir AUC_{0-24} was comparable to that achieved by 5 mg/kg intravenous ganciclovir in liver transplant recipients.

Dialysis patients
In a 4-hour hemodialysis, plasma concentrations of ganciclovir are reduced by about 50% (see *Overdosage*).
During intermittent hemodialysis, estimates for the clearance of ganciclovir ranged from 42 to 92 ml/min, resulting in intra-dialytic half-lives of 3.3 to 4.5 hours. Estimates of ganciclovir clearance for continuous dialysis were lower (4.0 to 29.6 ml/min) but resulted in greater removal of ganciclovir over a dose interval. For intermittent hemodialysis, the fraction of ganciclovir removed in a single dialysis session varied from 50% to 63%.

Patients with liver failure
No pharmacokinetic studies have been conducted in patients with hepatic impairment on treatment with ganciclovir, and no population-pharmacokinetic data on such patients have been obtained. Hepatic impairment should not influence the pharmacokinetics of ganciclovir, as ganciclovir is excreted renally (see *Pharmacokinetics, Elimination*).

Neonates
The pharmacokinetics of ganciclovir were investigated in 27 neonates aged from 2 to 49 days after intravenous administration of 4 mg/kg (n=14) and 6 mg/kg (n=13). Mean C_{max} was 5.5 ± 6 µg/ml and 7.0 ± 1.6 µg/ml with the low and the high dose, respectively. The mean steady-state volume of distribution (0.7 l/kg) and the systemic clearance (3.15 ± 0.47 ml/min/kg with 4 mg/kg and 3.55 ± 0.35 ml/min/kg with 6 mg/kg) were comparable to those of adults with normal renal function.

Children
Ganciclovir pharmacokinetics were also studied in 10 children with normal renal function aged between 9 months and 12 years.
The pharmacokinetic parameters of ganciclovir were the same after single and multiple (every 12 hours) intravenous doses (5 mg/kg). Exposure as measured by mean AUC_τ on days 1 and 14 was 19.4 ± 7.1 and 24.1 ± 14.6 µg·h/ml, respectively. The corresponding C_{max} values were 7.59 ± 3.21 µg/ml (day 1) and 8.31 ± 4.9 µg/ml (day 14). This range of exposure is comparable to that observed in adults. The steady-state volume of distribution after a single dose on day 1 and at the end of the period of multiple-dose administration (day 14) was 0.68 ± 0.20 l/kg. Systemic clearance on the same days of this study was 4.66 ± 1.72 ml/min/kg (day 1) and 4.86 ± 2.96 ml/min/kg (day 14). The corresponding mean values for renal clearance (0–12 h) were 3.49 ± 2.40 (day 1) and 3.49 ± 1.19 ml/min/kg (day 14). The corresponding mean values for $t_{½}$ were 2.49 ± 0.57 hours (day 1) and 2.22 ± 0.76 hours (day 14). The pharmacokinetics of ganciclovir in this study corresponded to those of neonates and adults.

Elderly patients
No studies on the pharmacokinetics of ganciclovir were performed in adults over 65 years of age. However, as ganciclovir is excreted mainly through the kidneys, and as renal clearance decreases with age, there will probably be reduced whole body clearance of ganciclovir and a prolonged elimination half-life of ganciclovir in elderly patients (see *Dosage and administration, Special dosage instructions, Elderly patients).*

Preclinical data

Toxicity, mutagenicity and carcinogenicity
The toxicity observed in preclinical studies consisted of irreversible gonadotoxicity (testicular cell loss) and nephrotoxicity (uremia, cell degeneration) and reversible myelotoxicity (anemia, neutropenia, lymphocytopenia) and gastrointestinal toxicity (mucosal cell necrosis).
Further preclinical studies have shown ganciclovir to be mutagenic, carcinogenic, teratogenic, embryotoxic and aspermatogenic (i.e. temporarily or permanently impairs male fertility) and to impair female fertility.

Additional information

Incompatibilities
Ganciclovir precipitates in paraben-containing solutions.

Stability
This product must not be used after the expiry date (EXP) shown on the pack. The medicinal product must be kept out of the sight and reach of children.

Stability and storage conditions of the reconstituted solution
After dissolution of the dry substance, the solution kept in the vial at 25°C is chemically and physically stable for 12 hours. Do not refrigerate or freeze. For microbiological reasons, the reconstituted solution should be used immediately after reconstitution.

Stability and storage conditions of the infusion solution
The chemical and physical in-use stability of the ready-to-use infusion solution has been demonstrated for 24 hours at 2-8°C. Do not freeze. For microbiological reasons, the ready-to-use infusion solution should be used immediately after dilution.

Special precautions for storage
Do not store the product (dry substance) above 30°C.

Instructions for use and handling
Because of its carcinogenic and mutagenic potential, Cymevene should be handled with care. Avoid inhalation or direct contact of the powder or direct contact of the reconstituted solution with the skin or mucous membranes. Cymevene solutions are alkaline (pH approximately 11). Use of rubber gloves and protective goggles is recommended. In the event of contact with the skin or mucous membranes, wash thoroughly at once with soap and water. For eye exposure rinse thoroughly with plain water for 15 minutes.
It is recommended that disposable gloves be worn during reconstitution and when wiping down the outer surfaces of the vial/lid and the table after reconstitution.

Incompatibilities
Cymevene must not be mixed with other intravenous medicines.

Formulation of the reconstituted Cymevene solution
Stock solution:
1. Dissolve the contents of one vial of lyophilised Cymevene (500 mg) in 10 ml of water for injection by vigorous shaking. Check the clarity of the reconstituted solution. Do not use paraben-containing bacteriostatic water for injection, since it is incompatible with the sterile lyophilised active substance of Cymevene and may cause precipitation.
2. Carefully swing the vial to ensure complete wetting of the medicinal product. Continue to swing until a clear reconstituted solution is present. Inspect the reconstituted solution for the presence of solid particles before continuing with the preparation of the mixture.
3. For microbiological reasons, the reconstituted solution should be used immediately. If it is not used immediately, the duration and conditions of the storage of the ready-to-use solution before use are the responsibility of the user.

Infusion solution:
Withdraw the required volume of reconstituted solution (50 mg/ml) and add it to the infusion solution (usually 100 ml, concentration no higher than 10 mg/ml) for administration over the course of one hour. The following infusion fluids are compatible with Cymevene: physiological saline, 5% dextrose, Ringer's injection and lactated Ringer's injection.
The infusion solution is to be administered as soon as possible. If it is not administered immediately after preparation, the duration and conditions of the storage of the infusion solution before use are the responsibility of the user. However, the infusion solution should be stored for no longer than 24 hours at 2 to 8°C.

Disposal of unused/expired medicinal products
Release of medicines into the environment should be kept to a minimum. Medicinal products should not be disposed of via wastewater, and disposal in household waste should be avoided. With regard to the use and disposal of syringes and other sharp medical items, the following points must be strictly adhered to:
- Never re-use needles and syringes.
- Dispose of all used needles and syringes in a dedicated pierce-proof disposable container.
- Dispose of the full container and the system for administering the product in accordance with local requirements.

Packs

Vial containing 500 mg of the sterile lyophilised drug 1

THIS IS A MEDICAMENT
- A Medicament is a product which affects your health and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.
- Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament.
- The doctor and the pharmacist are experts in medicines, their benefits and risks.
- Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed.
- Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.
- Keep all medicaments out of reach of children.

Council of Arab Health Ministers,
Union of Arab Pharmacists

Current at May 2020
Made for CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Germany
by BSP Pharmaceutcals S.p.A., Latina Scalo, Italy

Cymevene®

Ganciclovir

Composition

Principe actif: Ganciclovirum.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Un flacon-ampoule contient 500 mg de ganciclovir sous forme de ganciclovir sodique.
Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Indications/Possibilités d'emploi

Cymevene est indiqué dans le traitement des infections à CMV qui compromettent le pronostic vital ou la vision des immunodéprimés. De telles infections sont notamment la rétinite, la colite, la pneumonie et d'autres atteintes viscérales, ou encore une infection systémique sans lésion viscérale établie. L'efficacité et la tolérance de Cymevene n'ont été démontrées qu'en présence d'infections sévères à CMV et non lors de maladies à CMV congénitales ou néonatales, pas plus que lors d'infections à CMV chez le patient non immunodéprimé.
Cymevene est indiqué dans la prévention des maladies à CMV après transplantation cardiaque, pulmonaire et cœur-poumon.
Afin de confirmer le diagnostic étiologique, il convient de faire pratiquer les tests biologiques appropriés (culture, mise en évidence d'antigènes, etc.). Si une rétinite est suspectée, le diagnostic doit être confirmé par la présence de lésions typiques de la rétine avec culture positive dans le sang, l'urine ou d'autres prélèvements. Le diagnostic d'une infection à CMV ne doit pas uniquement reposer sur la présence d'anticorps ou de lésions histologiques telles que des inclusions virales dans un échantillon de biopsie.

Posologie/Mode d'emploi

1. Posologie usuelle
● *Traitement initial*
Adultes: chez les patients dont la fonction rénale est normale, 5 mg par kg en perfusion i.v. pendant une heure toutes les 12 heures (10 mg/kg/jour) pendant 14 à 21 jours.

Traitement d'entretien
Adultes: chez les patients dont le système immunitaire demeure affaibli et qui sont donc exposés à un risque de rechute, une dose de 6 mg/kg/jour peut être administrée 5 jours par semaine.

Instructions spéciales pour la posologie
Insuffisants rénaux
Les patients présentant une insuffisance rénale doivent recevoir, en fonction de la clairance de la créatinine, les doses indiquées dans le tableau suivant:

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose initiale (mg/kg)	Dose d'entretien (mg/kg)
≥ 70 ml	5,0 (2 x/jour)	5,0 (1 x/jour)
50-69	2,5 (2 x/jour)	2,5 (1 x/jour)
25–49	2,5 (1 x/jour)	1,25 (1 x/jour)
10-24	1,25 (1 x/jour)	0,625 (1 x/jour)
<10	1,25 (3 x/semaine après l'hémodialyse)	0,625 (3 x/semaine)

La clairance de la créatinine se calcule de la manière suivante:

Hommes:
Cl_{cr} = [(140 – âge [en années] x poids corporel [kg])] : {72 x (0,011 x créatinine sérique [mmol/l])}.

Femmes:
Cl_{cr} = 0,85 x valeur chez l'homme.
Etant donné qu'une adaptation de la posologie est recommandée chez l'insuffisant rénal, il convient de contrôler soigneusement le taux sérique ou la clairance de la créatinine.
Les données recueillies chez des patients dialysés montrent que le taux plasmatique de ganciclovir est abaissé de 50% environ après hémodialyse.

Patients présentant une leucopénie, une neutropénie sévère, une anémie ou une thrombopénie
Granulopénie (neutropénie), anémie, thrombopénie, dépression médullaire et anémie aplasique ont été observées chez des patients traités par le ganciclovir.
Le traitement ne doit pas être instauré lorsque le nombre absolu de neutrophiles est inférieur à 500 cellules/µl, le nombre de thrombocytes inférieur à 25'000/µl ou le taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl (voir «Mises en garde et précautions» et «Effets indésirables»).

Patients gériatriques
L'efficacité et la tolérance de Cymevene n'ont pas été déterminées chez les patients gériatriques.
Les personnes âgériatriques étant souvent atteints d'une insuffisance rénale, ne leur administrer le ganciclovir qu'après avoir pris connaissance de leur bilan rénal (voir «Instructions spéciales pour la posologie/Insuffisants rénaux»).

Patients pédiatriques
Le ganciclovir n'est pas homologué pour le traitement des patients pédiatriques de moins de 18 ans, faute d'expérience clinique (voir «Mises en garde et précautions»).
La sécurité et l'efficacité du ganciclovir n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques ainsi que dans le traitement des infections à CMV congénitales et néonatales. L'utilisation du ganciclovir en pédiatrie requiert une prudence extrême en raison du potentiel de cancérogénicité et de toxicité de reproduction à long terme.
Le bénéfice éventuel du traitement doit l'emporter sur les risques encourus (voir «Cinétique pour certains groupes de patients»).

Mode d'administration
Ne pas administrer en injection intraveineuse rapide, car la toxicité de Cymevene pourrait s'en trouver accrue par suite de concentrations plasmatiques excessives.
L'injection intramusculaire ou sous-cutanée peut entraîner une sévère irritation tissulaire en raison du pH élevé (9 - 11) de la solution de Cymevene.

Contre-indications

Cymevene est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au ganciclovir, au valganciclovir ou à l'un des excipients.
En cas de neutropénie (< 500/µl) et/ou de thrombopénie (< 25'000/µl), Cymevene ne doit pas être administré.
Pendant la grossesse et l'allaitement ainsi que chez l'homme désireux d'avoir un enfant, Cymevene est contre-indiqué.

Mise en garde et précautions

Allergie croisée
Compte tenu de la similarité de la structure chimique du ganciclovir, de l'aciclovir et du penciclovir, une allergie croisée entre ces substances est possible. La prudence est donc recommandée lorsque Cymevene est prescrit à des patients présentant une hypersensibilité connue à l'aciclovir ou au penciclovir (ou à leurs prodrogues le valaciclovir et le famciclovir).
En raison de sa toxicité relativement élevée, le ganciclovir ne doit être utilisé que dans les cas d'infections à CMV sévères, et pas lors d'autres maladies virales. Le personnel soignant qui manipule le ganciclovir doit faire preuve d'une prudence particulière en raison de la cancérogénicité potentielle de la substance.

Mutagénicité, tératogénicité, carcinogénicité, fertilité et contraception
Au cours de l'expérimentation animale, le ganciclovir s'est avéré mutagène, tératogène et cancérogène et a altéré la fertilité. Cymevene doit de ce fait être considéré comme une substance potentiellement tératogène et cancérogène chez l'homme, de nature à provoquer des malformations à la naissance et des affections cancéreuses. Sur la base d'études cliniques et précliniques. Cymevene peut entraîner une inhibition passagère ou permanente de la spermatogenèse (voir «Données précliniques», «Grossesse/Allaitement» et «Effets indésirables», «Remarques particulières, Remarques concernant la manipulation»).
Avant l'instauration d'un traitement par le ganciclovir, les patients doivent donc être avertis des risques éventuels pour l'enfant à naître. Les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser une ou, de préférence, deux méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et au moins 30 jours après la fin de celui-ci. Les hommes sexuellement actifs doivent être informés de la nécessité d'utiliser une méthode de contraception barrière pendant le traitement par Cymevene et au moins 90 jours après celui-ci (voir «Grossesse, allaitement»).

Myélosuppression
Cymevene doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une cytopénie préexistante ou des antécédents de cytopénie d'origine médicamenteuse, ainsi que chez les patients recevant une radiothérapie.
Une neutropénie (< 1000/mm³) est observée chez 38% des patients traités par Cymevene, généralement pendant la première ou la deuxième semaine du traitement initial et avant administration d'une dose cumulée de 200 mg/kg. Le plus souvent, le nombre de leucocytes se normalise en 3 à 7 jours après arrêt du traitement ou réduction de dose. Etant donné qu'aucun lien n'a été constaté entre la fréquence de la neutropénie et le nombre de leucocytes avant traitement, ce risque ne peut pas être anticipé. La prudence est toutefois de rigueur chez les patients avec antécédents de réaction neutropénique à d'autres médicaments.
Une thrombopénie (< 50'000/mm³) est observée chez 19% des patients. Cette toxicité touche davantage les patients ayant été traités par des immunosuppresseurs que les sidéens. Le risque de thrombopénie est plus élevé lorsque le nombre initial de thrombocytes est inférieur à 100'000/mm³.
Leucopénie, neutropénie, anémie, thrombopénie, pancytopénie, insuffisance médullaire et anémie aplasique sévères ont été observées chez des patients traités par Cymevene. Le traitement ne doit donc pas être instauré lorsque le nombre absolu de neutrophiles est inférieur à 500 cellules/µl, le nombre de thrombocytes inférieur à 25'000/µl ou le taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl (voir «Effets indésirables»).
Chez les patients avec leucopénie, neutropénie, anémie et/ou thrombopénie sévères, il est recommandé d'envisager un traitement par des facteurs de croissance hématopoïétiques et/ou une interruption du traitement (voir «Effets indésirables»).
Pendant le traitement, il est recommandé de surveiller la numération-formule sanguine, y compris le nombre de thrombocytes, chez tous les patients, notamment chez ceux présentant une insuffisance rénale (voir «Effets indésirables, Anomalies biologiques»).
La fonction rénale doit être contrôlée régulièrement. Chez les patients avec insuffisance rénale, une adaptation de la dose est nécessaire en fonction de la clairance de la créatinine (voir «Posologie/Mode d'emploi» et «Cinétique pour certains groupes de patients»).

Utilisation avec d'autres médicaments
Des cytopénies sévères ont été observées chez des patients prenant l'association imipénem-cilastatine et le ganciclovir. Aussi Cymevene ne doit-il être administré en même temps que l'association imipénem-cilastatine que si le bénéfice potentiel l'emporte sur les risques encourus (voir «Interactions»).
Tant la zidovudine que Cymevene peuvent entraîner une neutropénie et une anémie. Certains patients ne tolèrent pas l'administration simultanée de ces deux médicaments à pleine posologie (voir «Interactions»).
Etant donné que les concentrations plasmatiques de didanosine peuvent augmenter sous traitement concomitant par Cymevene, l'apparition éventuelle d'effets toxiques de la didanosine doit être étroitement surveillée (voir «Interactions»).
Un traitement simultané par Cymevene et des médicaments connus pour leur effet myélosuppressif ou néphrotoxique peut entraîner un renforcement des effets toxiques (voir «Interactions»).
Etant donné que Cymevene est éliminé par les reins, une hydratation suffisante doit être garantie pendant le traitement.
Les solutions de Cymevene ont un pH élevé (9 – 11) et peuvent provoquer une phlébite et/ou une douleur au site de perfusion. Aussi convient-il de procéder à l'injection dans des veines à débit sanguin permettant une dilution et une distribution rapides de la substance.

Patients gériatriques
Chez les patients gériatriques, l'efficacité et la tolérance de Cymevene n'ont pas été établies, de sorte que le médicament ne doit leur être administré que sous surveillance, en tenant tout particulièrement compte de la fonction rénale.

Patients pédiatriques
L'innocuité et l'efficacité du ganciclovir n'ont pas été établies en pédiatrie, pas plus que lors d'infections à CMV congénitales ou néonatales. Compte tenu du potentiel toxique pour la reproduction et cancérogène à long terme, l'utilisation du ganciclovir en pédiatrie requiert la plus extrême prudence. Le bénéfice potentiel du traitement doit justifier les risques encourus (voir «Cinétique pour certains groupes de patients»).

Précautions pour la préparation de la solution de ganciclovir
La solution de ganciclovir doit être préparée avec précaution en raison de son pH élevé (9 – 11) et de son potentiel cancérogène. Il est recommandé de porter des gants de caoutchouc et des lunettes de protection.
En cas de contact accidentel avec le produit, laver soigneusement à l'eau et au savon la zone de peau ou la muqueuse concernée; rincer les yeux à l'eau durant 15 minutes. Par ailleurs, il convient d'appliquer à Cymevene les précautions valant pour les cytostatiques.

Interactions

Imipénem-cilastatine
Chez des patients ayant pris simultanément le ganciclovir et l'association imipénem-cilastatine, des crises convulsives ont été signalées et une interaction pharmacodynamique entre ces deux substances semble possible. Ces médicaments ne doivent donc être administrés conjointement que lorsque le bénéfice potentiel l'emporte sur les risques encourus (voir «Mises en garde et précautions»).

Interactions médicamenteuses potentielles
Les effets toxiques peuvent être renforcés lorsque le ganciclovir est administré en même temps que d'autres médicaments dont on sait qu'ils ont un effet myélosuppressif ou qu'ils compromettent la fonction rénale. Ceux-ci comprennent: analogues nucléosidiques (p. ex. zidovudine, didanosine, stavudine), immunosuppresseurs (p. ex. ciclosporine, tacrolimus, mycophénolate mofétil), principes actifs antinéoplasiques (p. ex. doxorubicine, vincristine, vinblastine, hydroxyurée) et anti-infectieux (p. ex. association triméthoprime/sulfonamide, dapsone, amphotéricine B, fluctytosine, pentamidine).
L'utilisation de ces substances avec le ganciclovir ne doit donc être envisagée que si le bénéfice potentiel l'emporte sur les risques encourus (voir «Mises en garde et précautions, Utilisation avec d'autres médicaments»). Si une administration concomitante est inévitable, les patients doivent être surveillés quant à la survenue d'effets indésirables dont la fréquence est alors accrue.

Zidovudine (AZT)
Tant la zidovudine que Cymevene peuvent entraîner une neutropénie et une anémie. Une interaction pharmacodynamique peut survenir en cas d'administration concomitante de ces deux substances. Certains patients peuvent éventuellement ne pas tolérer l'administration simultanée de ces deux médicaments à pleine posologie (voir «Mises en garde et précautions, Utilisation avec d'autres médicaments»).

Didanosine
Les concentrations plasmatiques de didanosine ont été systématiquement accrues lors de l'administration i.v. de ganciclovir. Aux doses de 5 et 10 mg/kg/jour de ganciclovir, l'AUC de la didanosine a augmenté de 38 à 67%, ce qui confirme l'existence d'une interaction pharmacocinétique lors de l'administration concomitante de ces substances. Il n'a pas été constaté d'effet clinique significatif sur les concentrations de ganciclovir. Néanmoins, il convient de surveiller étroitement les patients quant à l'apparition d'effets toxiques de la didanosine (pancréatite, p. ex.) par suite de l'augmentation de ses concentrations plasmatiques en présence de ganciclovir (voir «Mises en garde et précautions»).

Probénécide
L'administration simultanée de probénécide et de ganciclovir oral a entraîné une diminution statistiquement significative de la clairance rénale du ganciclovir (20%), laquelle s'est traduite par une exposition significativement plus élevée au médicament (40%). Ces modifications correspondent à une interaction résultant d'un processus de compétition au niveau de l'excrétion tubulaire rénale. Les patients prenant simultanément du probénécide et Cymevene doivent donc être étroitement surveillés quant à la survenue d'effets toxiques du ganciclovir.
Etant donné que le ganciclovir est éliminé par voie rénale (voir «Pharmacocinétiques», la toxicité peut également être renforcée lorsque Cymevene est administré en même temps que des médicaments susceptibles de diminuer la clairance rénale du ganciclovir et, de ce fait, d'augmenter la concentration de cette substance dans l'organisme. La clairance rénale du ganciclovir peut être inhibée par deux mécanismes: (a) par la néphrotoxicité due à des substances actives telles que le cidofovir ou le foscarnet et (b) par l'inhibition compétitive au niveau de l'excrétion tubulaire rénale active, due par exemple à d'autres analogues nucléosidiques.
Ces médicaments ne doivent donc être utilisés en même temps que le ganciclovir que lorsque le bénéfice potentiel l'emporte sur les risques encourus (voir «Mises en garde et précautions»).

Grossesse, allaitement

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Cymevene chez la femme enceinte. Chez l'être humain, le ganciclovir passe facilement la barrière placentaire.
Compte tenu de son mécanisme d'action pharmacologique, de la toxicité sur la reproduction et de la tératogénicité observées dans les études chez l'animal réalisées avec le ganciclovir (voir «Données précliniques»), il existe un risque de tératogénicité chez l'être humain.

Femmes et hommes en âge de procréer
Fertilité
Dans le cadre d'expérimentations menées chez l'animal, il a été observé que le ganciclovir affecte la fertilité (voir «Données précliniques»). Lors d'une étude clinique, des patients transplantés rénaux ayant reçu Valcyte (une prodrogue de Cymevene) sur une période allant jusqu'à 200 jours pour la prophylaxie du CMV ont été comparés à un groupe témoin ne recevant pas de traitement. Au cours du traitement par Valcyte, la spermatogenèse a été inhibée. Lors du contrôle de suivi environ six mois après l'arrêt du traitement, la densité moyenne des spermatozoïdes chez les patients traités était comparable à celle observée chez les patients du groupe témoin non traité. Chez les patients traités par Valcyte, tous les patients avec une densité normale de spermatozoïdes (n = 7) ainsi que 8 patients sur 13 avec une faible densité de spermatozoïdes au début de l'étude ont présenté un nombre de spermatozoïdes normal après la fin du traitement. Dans le groupe témoin, tous les patients avec une densité normale de spermatozoïdes (n = 6) ainsi que 2 patients sur 4 avec une faible densité de spermatozoïdes au début de l'étude ont présenté une densité normale de spermatozoïdes à la fin de la période de suivi.

Contraception
Avant l'instauration d'un traitement par le ganciclovir, les patientes doivent être averties des risques éventuels pour l'enfant à naître et doivent être informées de la nécessité d'utiliser une ou, de préférence, deux méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et au moins 30 jours après la fin de celui-ci.
Chez l'homme, Cymevene peut entraîner une inhibition passagère ou permanente de la spermatogenèse.
Les hommes sexuellement actifs doivent être informés de la nécessité d'utiliser une méthode de contraception barrière pendant le traitement par Cymevene et au moins 90 jours après celui-ci (voir «Données précliniques»).

Grossesse
Cymevene ne doit pas être administré pendant la grossesse sauf si le bénéfice thérapeutique pour la mère l'emporte sur le risque tératogène potentiel pour l'enfant.
L'utilisation sûre de Cymevene pendant le travail et l'accouchement n'a pas été évaluée.

Allaitement
On ignore si chez l'être humain, le ganciclovir passe dans le lait maternel. Les expérimentations réalisées chez l'animal révèlent que le ganciclovir est excrété dans le lait des rates allaitantes. Il est donc vraisemblable que le ganciclovir passe dans le lait maternel et puisse provoquer de graves effets indésirables chez les nourrissons allaités. C'est pourquoi il convient de ne pas allaiter (voir «Contre-indications»).

Effets sur l'aptitude à la conduite et à l'utilisation de machines

Aucune étude relative aux effets sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines n'a été effectuée.
Chez les patients recevant Cymevene, des effets indésirables tels que des crises convulsives, une forte fatigue, des vertiges et une confusion peuvent se manifester (voir «Effets indésirables»). Si tels effets compromettent la vigilance, notamment lors de la conduite d'un véhicule ou de la commande de machines.

Effets indésirables

Le valganciclovir est une prodrogue du ganciclovir et il est probable que les effets indésirables du valganciclovir surviennent aussi lors de l'utilisation du ganciclovir. C'est pourquoi les effets indésirables survenus lors de l'utilisation intraveineuse ou orale du ganciclovir (plus disponible) ou de l'utilisation du valganciclovir figurent dans le tableau des effets indésirables (voir Tableau 2).
Chez les patients traités par le ganciclovir/valganciclovir, les effets indésirables les plus sévères et les plus fréquents sont des réactions hématologiques telles que neutropénie, anémie et thrombopénie.
Les fréquences indiquées dans le tableau des effets indésirables proviennent d'une population combinée de patients infectés par le VIH (n=1704) ayant reçu un traitement d'entretien par le ganciclovir (GAN1697, GAN1653, GAN2304, GAN1774, GAN2226, AVI034, GAN041) ou le valganciclovir (WV1537, WV15705). Ne sont pas prises en compte les indications de fréquence pour l'agranulocytose, la granulopénie et la réaction anaphylactique qui sont issues de l'expérience post-commercialisation. Les fréquences sont indiquées en pourcentage et en catégories de fréquence du CIOMS définies comme suit: très fréquents (≥ 1/10), fréquents (< 1/10, ≥ 1/100), occasionnels (< 1/100, ≥ 1/1000), rares (< 1/1000, ≥ 1/10'000) et très rares (< 1/10'000).

10225740_01 GCC-DIV 90003261/10

Les profils de sécurité du ganciclovir/valganciclovir sont globalement concordants chez les patients VIH-positifs et chez les patients transplantés, à l'exception du décollement de la rétine qui n'a été décrit que chez les patients VIH-positifs atteints de rétinite à CMV. Certaines différences existent cependant concernant la fréquence de certaines réactions. Le ganciclovir administré par voie intraveineuse est associé à un plus faible risque de diarrhée que le valganciclovir administré par voie orale. Pyrexie, infections à Candida, dépression, neutropénie sévère (ANC < 500 µl) et réactions cutanées sont rapportées plus fréquemment chez les patients atteints de VIH. Des altérations de la fonction rénale et hépatique sont en revanche rapportées plus fréquemment chez les receveurs d'une greffe d'organe.

Tableau 2. Fréquence des effets indésirables (ADR) du ganciclovir/valganciclovir chez les patients VIH-positifs sous traitement d'entretien (n=1704).

ADR (MedDRA) Classe de systèmes d'organes	Pourcentage	Catégorie de fréquence
Infections et infestations:		
Infections à Candida, y compris candidose buccale	22%	Très fréquents
Infection des voies respiratoires supérieures	16%	
Sepsis	7%	Fréquents
Grippe	3%	
Infection urinaire	2%	
Cellulite	1%	
Affections hématologiques et du système lymphatique:		
Neutropénie	26%	Très fréquents
Anémie	20%	
Thrombopénie	7%	Fréquents
Leucopénie	4%	
Pancytopénie	1%	
Insuffisance médullaire	0,3%	Occasionnels
Anémie aplasique	0,1%	Rares
Agranulocytose*	0,02%	
Granulopénie*	0,02%	
Taux de prothrombine réduit*		
Affections du système immunitaire:		
Hypersensibilité	1%	Fréquents
Réaction anaphylactique*	0,02%	Rares
Troubles du métabolisme et de la nutrition:		
Diminution de l'appétit	12%	Très fréquents
Perte de poids	6%	Fréquents
Affections psychiatriques:		
Dépression	7%	Fréquents
État confusionnel	3%	
Anxiété	3%	
Agitation	1%	Occasionnels
Trouble psychotique	0,2%	
Pensées anormales	0,2%	
Hallucinations	0,2%	
Affections du système nerveux:		
Céphalées	17%	Très fréquents
Insomnie	7%	Fréquents
Neuropathie périphérique	6%	
Vertiges	6%	
Paresthésie	4%	
Hypoesthésie	3%	
Crise convulsive	2%	
Dysgueusie (trouble du goût)	1%	
Tremblements	1%	Occasionnels
Affections oculaires:		
Décollement de la rétine**	6%	Fréquents
Trouble visuel	7%	
Mouches volantes	4%	
Douleurs oculaires	3%	
Conjonctivite	2%	
Œdème maculaire	1%	
Affections de l'oreille et du labyrinthe:		
Otalgie	1%	Fréquents
Surdité	1%	Occasionnels
Affections cardiaques:		
Arythmies	0,5%	Occasionnels
Affections vasculaires:		
Hypotension	2%	Fréquents
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:		
Toux	18%	Très fréquents
Dyspnée	12%	
Affections gastro-intestinales:		
Diarrhée	34%	Très fréquents
Nausées	26%	
Vomissements	15%	
Douleurs abdominales	11%	
Constipation	4%	Fréquents
Dyspepsie	5%	
Flatulence	5%	
Douleurs épigastriques	5%	
Ulcération buccale	3%	
Dysphagie	3%	
Gonflement abdominal	2%	
Pancréatite	2%	
Affections hépatobiliaires:		
Augmentation de la phosphatase alcaline dans le sang	4%	Fréquents
Altération de la fonction hépatique	3%	
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	2%	
Augmentation de l'alanine aminotransférase	1%	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané:		
Dermatite	12%	Très fréquents
Sueurs nocturnes	8%	Fréquents
Prurit	5%	
Éruption	3%	
Alopécie	1%	
Sécheresse cutanée	1%	Occasionnels
Urticaire	1%	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif:		
Dorsalgie	4%	Fréquents
Myalgie	4%	
Arthralgie	3%	
Spasmes musculaires	3%	
Affections du rein et des voies urinaires:		
Insuffisance rénale	3%	Fréquents
Réduction de la clairance rénale de la créatinine	2%	
Augmentation de la créatinine sanguine	2%	
Défaillance rénale	1%	Occasionnels
Hématurie	1%	
Insuffisance rénale aiguë*		
Oligurie*		
Anurie*		
Affections des organes de reproduction et du sein:		
Stérilité chez l'homme	0,2%	Occasionnels
Troubles généraux et anomalies au site d'administration:		
Pyrexie	34%	Très fréquents
Forte fatigue	19%	
Réaction au site d'injection	7%	Fréquents
Douleurs	6%	
Frissons	5%	
Sensation de malaise	2%	
Asthénie	2%	
Douleurs thoraciques	1%	Occasionnels

** Les fréquences de ces effets indésirables sont tirées de l'expérience post-commercialisation.*
*** Un décollement de la rétine n'a été rapporté que dans des études menées chez des patients atteints de sida et traités par Cymevene à cause d'une rétinite à CMV.*

Description d'effets indésirables sélectionnés
Neutropénie
Le risque de neutropénie ne peut pas être prédit sur la base du nombre de neutrophiles avant le traitement. La neutropénie apparaît généralement durant la première ou la deuxième semaine du traitement d'induction. La numération des neutrophiles se normalise le plus souvent en 2 à 5 jours après l'arrêt du médicament ou une réduction de la dose (voir rubrique «Mises en garde et précautions»).

Thrombopénie
Le risque de développement d'une thrombopénie est plus élevé chez les patients ayant un nombre de thrombocytes initialement faible (< 100'000/ml). Les patients présentant une immunosuppression iatrogène due à un traitement par des immunosuppresseurs sont exposés à un risque plus élevé de thrombopénie que les patients atteints de sida (voir «Mises en garde et précautions»). Une thrombopénie sévère peut être associée à une hémorragie pouvant engager le pronostic vital.

Les anomalies biologiques survenues sous valganciclovir dans les deux études cliniques (n=370) figurent au Tableau 3.

Anomalies biologiques
Les anomalies biologiques documentées chez des patients adultes atteints de rétinite à CMV et chez des patients adultes ayant reçu une greffe d'organe solide, qui ont été traités par le valganciclovir jusqu'au 100e jour après la transplantation, sont mentionnées dans le tableau 3. L'incidence des anomalies biologiques était comparable à celle observée lors d'une prophylaxie prolongée jusqu'à 200 jours chez les patients transplantés rénaux à haut risque.

Tableau 3. Anomalies biologiques

Anomalies biologiques	Patients avec rétinite à CMV	Patients ayant reçu une greffe d'organe solide	
	Valganciclovir n=370 %	Valganciclovir n = 244 %	Ganciclovir oral n = 126 %
Neutropénie: ANC/µl			
<500	16	5	3
500 – <750	17	3	2
750 – <1000	17	5	2
Anémie: hémoglobine g/dl			
<6,5	7	1	2
6,5 – <8,0	10	5	7
8,0 – <9,5	14	31	25
Thrombopénie: thrombocytes/µl			
<25'000	3	0	2
25'000 – <50'000	5	1	3
50'000 – <100'000	21	18	21
Créatinine sérique mg/dl:			
>2,5	2	14	21
>1,5 – 2,5	11	45	47

Surdosage

Surdosage de ganciclovir intraveineux
Des rapports issus d'études cliniques et de la pharmacovigilance post-marketing font état de surdosages, parfois d'issue fatale, avec le ganciclovir intraveineux.

Dans certains de ces cas, il n'a pas été mentionné d'effets indésirables. Chez la plupart des patients, un ou plusieurs des effets indésirables suivants ont été observés:

- *hématotoxicité:* myélosuppression, y compris pancytopénie, insuffisance médullaire, leucopénie, neutropénie, granulopénie;
- *hépatotoxicité:* hépatite, trouble de la fonction hépatique;
- *néphrotoxicité:* aggravation d'une hématurie chez un patient avec insuffisance rénale préexistante, atteinte rénale aiguë, augmentation du taux de créatinine;
- *toxicité gastro-intestinale:* douleurs abdominales, diarrhée, vomissements;
- *neurotoxicité:* tremblement généralisé, crise convulsive.

L'hémodialyse et l'hydratation peuvent abaisser efficacement la concentration plasmatique de ganciclovir chez des patients ayant reçu une surdose de médicament par voie orale (voir «Cinétique pour certains groupes de patients»).

Surdosage de valganciclovir
Un adulte a présenté une aplasie médullaire létale après avoir pris pendant plusieurs jours une dose au moins 10 fois supérieure à celle recommandée sur la base du degré de son insuffisance rénale (clairance de la créatinine réduite).

Chez des patients ayant reçu une surdose de valganciclovir, l'hémodialyse et l'hydratation peuvent faire baisser efficacement les concentrations plasmatiques de médicament (voir «Cinétique chez certains groupes de patients, Patients dialysés»).

Propriétés/Effets

Code ATC: J05AB06.

Mécanisme d'action/Pharmacodynamique
Le ganciclovir est un analogue nucléosidique de la 2'-désoxyguanine; obtenu par voie de synthèse, il inhibe in vitro et in vivo la réplication des *Herpesviridae*.

Dans les cellules infectées par le CMV, le ganciclovir est d'abord phosphorylé en monophosphate de ganciclovir par la kinase virale UL97. Après nouvelle phosphorylation par des kinases cellulaires, il se forme du triphosphate de ganciclovir, qui est lentement métabolisé à l'intérieur de la cellule. Il a été montré que, dans les cellules infectées par HSV et CMV, cette réaction intervient avec des demi-vies de respectivement 18 et 6 - 24 heures après élimination du ganciclovir extra-cellulaire. Etant donné qu'elle dépend en grande partie de la kinase virale, la phosphorylation du ganciclovir se produit préférentiellement dans les cellules infectées.

L'activité virostatique du ganciclovir est due à l'inhibition de la synthèse de l'ADN viral par deux mécanismes:
(a) inhibition compétitive de l'incorporation du triphosphate de désoxyguanosine dans l'ADN par la polymérase de l'ADN viral et
(b) incorporation de triphosphate de ganciclovir dans l'ADN viral, ce qui brise la chaîne d'ADN viral ou ne permet qu'une minime prolongation de cette chaîne d'ADN.

Activité antivirale
Les virus sensibles chez l'homme sont notamment le cytomégalovirus humain (CMV), les virus de l'*Herpes simplex* 1 et 2 (HSV1 et HSV2), les herpèsvirus humains 6, 7 et 8 (HHV6, HHV7, HHV8), le virus d'Epstein-Barr (EBV), le virus varicelle-zona (VZV) et le virus de l'hépatite B.

L'activité antivirale (CI_{50}) du ganciclovir à l'égard du CMV *in vitro* varie de 0,08 µM (0,02 µg/ml) à 14,32 µM (3,58 µg/ml).

Résistance virale
Après une administration prolongée de ganciclovir ou de valganciclovir, des virus peuvent devenir résistants au ganciclovir par sélection de mutations au niveau du gène de la kinase virale (UL97) responsable de la monophosphorylation du ganciclovir, ou au niveau du gène de la polymérase virale (UL54). Les mutations du gène UL97 sont plus précoces et plus fréquentes que les mutations du gène UL54. Les virus contenant des mutations du gène UL97 sont résistants au seul ganciclovir, les substitutions les plus fréquemment décrites en rapport avec une résistance au ganciclovir étant M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W. Les virus contenant des mutations du gène UL54 peuvent présenter une résistance croisée à d'autres virostatiques qui ciblent la polymérase virale, et vice versa. Les substitutions d'acides aminés dans le gène UL54 qui confèrent une résistance croisée au ganciclovir et au cidofovir sont généralement situées dans les domaines d'exonucléase et la région V, tandis que les substitutions d'acides aminés qui confèrent une résistance croisée au foscarnet sont situées à différents endroits, mais principalement au niveau des régions II (codon 696-742) et III (codon 805-845) et entre ces régions.

Traitement de la rétinite à CMV
Une analyse génotypique du CMV dans des isolats de granulocytes neutrophiles de 148 patients avec rétinite à CMV ayant participé à une étude clinique a montré que 2,2%, 6,5%, 12,8% et 15,3% des isolats étaient porteurs de mutations UL97 après respectivement 3, 6, 12 et 18 mois de traitement par le valganciclovir. Une résistance phénotypique n'a pas été identifiée, mais le nombre d'isolats de CMV en culture disponibles pour analyse était très restreint.

Efficacité clinique
Traitement de la rétinite à CMV
Des études cliniques avec Valcyte ont été menées chez des patients atteints de sida et présentant une rétinite à CMV. En tant que traitement d'induction de la rétinite à CMV, Valcyte s'est révélé aussi efficace que le ganciclovir administré par voie intraveineuse. Dans une étude ouverte, randomisée et contrôlée, 160 patients atteints de sida et de rétinite à CMV nouvellement diagnostiquée ont été traités, après randomisation, soit par des comprimés de Valcyte (900 mg deux fois par jour pendant 21 jours, puis 900 mg une fois par jour pendant 7 jours), soit par une solution intraveineuse de ganciclovir (5 mg/kg deux fois par jour pendant 21 jours, puis 5 mg/kg une fois par jour pendant 7 jours). L'âge médian était de 39 ans, la valeur initiale médiane de l'ARN du VIH1 de 4,9 log_{10} et le nombre médian de cellules CD4 de 23 cellules/mm^3. La détermination de la progression de la rétinite à CMV par examen anonyme de clichés rétiniens, effectuée lors du bilan initial ainsi qu'à la quatrième semaine, a constitué le critère d'évaluation primaire du traitement d'induction de trois semaines. Le Tableau 4 présente les résultats après quatre semaines.

Tableau 4. Examen anonyme de clichés rétiniens à la quatrième semaine de l'étude WV15376

	Cymevene® i.v.	Valcyte
Détermination de la progression de la rétinite à CMV à la quatrième semaine	n=80	n=80
Progression	7	7
Pas de progression	63	64
Décès	2	1
Arrêt du traitement par suite d'effets indésirables	1	2
Ne s'est pas présenté(e) au contrôle	1	1
CMV non confirmé lors du bilan initial ou clichés non évaluables lors du bilan initial	6	5

Traitement d'entretien de la rétinite à CMV
Il n'existe pas de données cliniques comparatives relatives à l'efficacité de Valcyte dans le traitement d'entretien de la rétinite à CMV, car Valcyte a été administré en mode ouvert à tous les patients de l'étude WV15376 après la quatrième semaine. La surface sous la courbe de concentration plasmatique (AUC) du ganciclovir après administration de 900 mg de valganciclovir (Valcyte) une fois par jour est toutefois semblable à celle enregistrée après administration intraveineuse monoquotidienne de 5 mg/kg de ganciclovir (Cymevene®). Bien que la C_{max} du ganciclovir après administration de valganciclovir soit plus faible qu'après administration intraveineuse de ganciclovir, elle reste supérieure à la C_{max} enregistrée après administration orale de ganciclovir. L'emploi de valganciclovir à titre de traitement d'entretien est ainsi justifié par une courbe de concentration plasmatique en fonction du temps analogue à celles de deux produits déjà homologués dans le traitement d'entretien de la rétinite à CMV.

La période moyenne (médiane) allant de la randomisation à la progression de la rétinite à CMV a été de 226 (180) jours dans le groupe sous traitement d'induction et d'entretien par Valcyte et de 219 (126) jours dans le groupe sous traitement d'induction par le ganciclovir intraveineux et traitement d'entretien par Valcyte.

Bien qu'il n'existe pas de données issues d'une comparaison directe, Valcyte entraîne une exposition systémique au ganciclovir qui est comparable à celle obtenue avec les doses recommandées de ganciclovir intraveineux, lequel a fait la preuve de son efficacité dans le traitement de la rétinite à CMV. Il a été montré que l'AUC du ganciclovir est corrélée au délai de progression de la rétinite à CMV.

Pharmacocinétique

En raison de la toxicité relativement élevée du produit, aucune étude de pharmacocinétique n'a été effectuée chez le sujet sain. Les données disponibles proviennent donc exclusivement de patients. L'exposition systémique (AUC_{0-24}) après une perfusion intraveineuse unique de 5 mg/kg de ganciclovir d'une durée d'une heure était comprise entre 18,8 et 26,0 µg·h/ml chez des patients VIH+/CMV+ ou chez des patients adultes atteints de sida. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) dans cette population de patients étaient comprises entre 7,59 et 9,03 µg/ml.

Absorption
Non pertinent.

Distribution
Le volume de distribution du ganciclovir après administration intraveineuse est corrélé au poids corporel. A l'état d'équilibre, il était compris entre 0,54 et 0,87 l/kg. Le ganciclovir parvient dans le liquide cérébro-spinal et diffuse à travers le placenta. La distribution dans les divers tissus et liquides biologiques chez l'être humain n'est pas connue avec précision. Des autopsies ont montré que le ganciclovir se concentre dans le rein ainsi que, en moindres quantités, dans le foie, les poumons et les testicules. La liaison du ganciclovir aux protéines plasmatiques était de 1-2% à des concentrations comprises entre 0,5 et 51 µg/ml.

Métabolisme/Élimination
Le ganciclovir est très peu métabolisé.

Le ganciclovir est éliminé majoritairement sous forme inchangée par voie rénale, par filtration glomérulaire et par excrétion tubulaire active. Chez des patients avec fonction rénale normale, plus de 90% de la dose de ganciclovir administrée par voie intraveineuse ont été retrouvés en 24 heures sous forme inchangée dans l'urine. Chez les patients présentant une fonction rénale normale, la clairance systémique était comprise entre 2,64 ± 0,38 ml/min/kg (n=15) et 4,52 ± 2,79 ml/min/kg (n=6), et la clairance rénale entre 2,57 ± 0,69 ml/min/kg (n=15) et 3,48 ± 0,68 ml/min/kg (n=20); cela correspond à 90-101% de la dose de ganciclovir administrée.

La demi-vie du produit chez des patients ne présentant aucun trouble de la fonction rénale était comprise entre 2,73 ± 1,29 (n=6) et 3,98 ± 1,78 heures (n=8).

Cinétique pour certains groupes de patients
Insuffisants rénaux
Lors d'atteinte rénale, il s'est produit une diminution de la clairance du ganciclovir issu du valganciclovir, avec prolongation correspondante de la demi-vie terminale.

Clairance de la créatinine (ml/min)	Nombre de sujets	$AUC_{(0-\infty)}$ (µg.h/ml)	C_{max} (µg/ml)	$t_{½}$ (h)
> 70	8	27,8 ± 7,0	5,56 ± 1,61	3,46 ± 0,66
51–70	6	50,5 ± 23,2	6,88 ± 2,54	4,85 ± 1,36
21–50	6	99,7 ± 54,8	7,08 ± 1,62	10,2 ± 4,4
11–20	6	252 ± 63	8,54 ± 1,20	21,8 ± 5,2

Aussi une adaptation de la posologie est-elle nécessaire chez les insuffisants rénaux (voir «Posologie/Mode d'emploi» et «Mises en garde et précautions»).

Il existe une corrélation linéaire entre la clairance corporelle totale du ganciclovir et la clairance de la créatinine. Chez des patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère, les clairances systémiques moyennes ont été respectivement de 2,1, 1,0 et 0,3 ml/min/kg. La demi-vie d'élimination est augmentée chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. La demi-vie d'élimination était environ 10 fois plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir «Posologie/Mode d'emploi, Instructions spéciales pour la posologie, Insuffisants rénaux»).

Transplantés hépatiques
La pharmacocinétique du valganciclovir chez des transplantés hépatiques stables a été étudiée dans le cadre d'une étude ouverte menée en quatre étapes avec permutation (n=28). La biodisponibilité absolue du ganciclovir issu du valganciclovir après administration d'une dose unique de 900 mg prise avec de la nourriture était de 60% environ, ce qui correspond aux valeurs estimées chez d'autres populations de patients. L'AUC_{0-24} du ganciclovir était comparable à celle obtenue chez des transplantés hépatiques ayant reçu 5 mg/kg de ganciclovir par voie intraveineuse.

Patients dialysés
Les concentrations plasmatiques du ganciclovir sont réduites d'environ 50% pendant une séance d'hémodialyse de 4 heures (voir «Surdosage»).

Lors d'hémodialyse intermittente, les valeurs estimées de la clairance du ganciclovir étaient comprises entre 42 et 92 ml/min, soit une demi-vie intradialytique de 3,3 à 4,5 heures. En cas de dialyse au long cours, les valeurs estimées de la clairance du ganciclovir étaient plus basses (entre 4,0 et 29,6 ml/min), une élimination plus importante du produit ayant cependant été observée au cours de l'intervalle posologique. Lors d'hémodialyse intermittente, la proportion de ganciclovir éliminée en une séance de dialyse était de 50 à 63%.

Insuffisants hépatiques
Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée chez des patients présentant une altération de la fonction hépatique et traités par le ganciclovir. Aucune donnée de pharmacocinétique de population n'a non plus été enregistrée chez de tels patients. Une altération de la fonction hépatique ne devrait pas influencer la pharmacocinétique du ganciclovir, car le ganciclovir est éliminé par voie rénale (voir «Pharmacocinétique, Élimination»).

Nouveau-nés
La pharmacocinétique du ganciclovir a été étudiée chez 27 nouveau-nés âgés de 2 à 49 jours à qui avaient été administrés 4 mg/kg (n=14) ou 6 mg/kg (n=13) par voie intraveineuse. La C_{max} moyenne était de respectivement 5,5 ± 6 µg/ml et 7,0 ± 1,6 µg/ml chez les nouveau-nés ayant reçu la faible dose et chez ceux ayant reçu la dose plus élevée. Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (0,7 l/kg) et la clairance systémique moyenne (3,15 ± 0,47 ml/min/kg après administration de 4 mg/kg et 3,55 ± 0,35 ml/min/kg après administration de 6 mg/kg) ont été comparables à celles obtenues chez l'adulte présentant une fonction rénale normale.

Enfants
La pharmacocinétique du ganciclovir a également été étudiée chez 10 enfants avec fonction rénale normale âgés de 9 mois à 12 ans. Les paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir étaient identiques après administration unique et après administration réitérée (toutes les 12 heures) de doses intraveineuses (5 mg/kg). L'exposition, définie comme l'AUC_{∞} moyenne aux jours 1 et 14, était de respectivement 19,4 ± 7,1 et 24,1 ± 14,6 µg × h/ml; les valeurs de C_{max} correspondantes étaient de respectivement 7,59 ± 3,21 (jour 1) et 8,31 ± 4,9 µg/ml (jour 14). Ces valeurs sont comparables à celles observées chez l'adulte. Après administration d'une dose unique au jour 1 et à l'issue de la période d'administration de doses répétées (jour 14), le volume de distribution à l'état d'équilibre était de 0,68 ± 0,20 l/kg. Dans cette étude, la clairance systémique était de respectivement 4,66 ± 1,72 (jour 1) et 4,86 ± 2,96 ml/min/kg (jour 14). La clairance rénale moyenne correspondante (0-12h) étaient de respectivement 3,49 ± 2,40 (jour 1) et 3,49 ± 1,19 ml/min/kg (jour 14). La demi-vie moyenne correspondante était de respectivement 2,49 ± 0,57 (jour 1) et 2,22 ± 0,76 heures (jour 14). Dans cette étude, la pharmacocinétique du ganciclovir a été comparable avec celle observée chez le nouveau-né et l'adulte.

Patients âgés
Aucune étude sur la pharmacocinétique du ganciclovir n'a été menée chez des patients de plus de 65 ans. Toutefois, comme le ganciclovir est essentiellement éliminé par voie rénale et que la clairance rénale diminue avec l'âge, une réduction de la clairance corporelle totale du ganciclovir et un allongement de la demi-vie d'élimination du ganciclovir sont probables chez les patients âgés (voir «Posologie/Mode d'emploi, Instructions spéciales pour la posologie, Patients âgés»).

Données précliniques

Toxicité/Mutagénicité/Cancérogénicité
La toxicité observée dans les études précliniques consiste en une gonadotoxicité (perte de cellules testiculaires) et une néphrotoxicité (urémie, dégénérescence cellulaire) irréversibles, ainsi qu'en une myélotoxicité (anémie, neutropénie, lymphopénie) et une toxicité gastro-intestinale (nécrose des cellules muqueuses) réversibles.

D'autres études précliniques ont montré que le ganciclovir est mutagène, cancérogène, tératogène, embryotoxique, aspermatogène (c.-à-d. qu'il altère passagèrement ou durablement la fertilité masculine) et qu'il compromet la fertilité féminine.

Remarques particulières

Incompatibilités
Le ganciclovir précipite dans les solutions contenant des parabènes.

Stabilité
Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient. Conserver le médicament hors de la portée des enfants.

Stabilité et conditions de stockage de la solution reconstituée
Après dissolution de la substance sèche, la solution dans le flacon est chimiquement et physiquement stable à 25 °C pendant 12 heures. Ne pas conserver au réfrigérateur et ne pas congeler. Pour des raisons microbiologiques, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement après la reconstitution.

Stabilité et conditions de stockage de la solution pour perfusion
La stabilité chimique et physique «*in-use*» de la solution pour perfusion prête à l'emploi a été démontrée pendant 24 heures à 2 – 8 °C. Ne pas congeler. Pour des raisons microbiologiques, la solution pour perfusion prête à l'emploi doit être utilisée immédiatement après la dilution.

Remarques concernant le stockage
Ne pas conserver le médicament (substance sèche) à plus de 30 °C.

Remarques concernant la manipulation
La prudence est de rigueur lors de la manipulation de Cymevene, en raison de son potentiel cancérogène et mutagène. Eviter toute inhalation ou tout contact direct de la substance sèche ou de la solution reconstituée avec la peau ou les muqueuses. Les solutions de Cymevene sont alcalines (pH 11 environ). Il est recommandé de porter des gants de caoutchouc et des lunettes de protection. En cas de contact avec la peau ou les muqueuses, laver soigneusement à l'eau et au savon; en cas de contact oculaire, rincer soigneusement et uniquement à l'eau pendant 15 minutes.

Il est recommandé de porter des gants à usage unique pendant la reconstitution et lors de l'essuyage des surfaces externes du flacon/du couvercle et de la table après la reconstitution.

Incompatibilités
Cymevene ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments administrés par voie intraveineuse.

Préparation de la solution reconstituée de Cymevene
Solution de base:
1. Dissoudre le contenu d'un flacon-ampoule de Cymevene lyophilisé (500 mg) dans 10 ml d'eau pour préparations injectables en agitant vigoureusement. Contrôler la limpidité de la solution de base. Ne pas utiliser, pour l'injection, d'eau bactériostatique contenant des parabènes, étant donné que ces derniers sont incompatibles avec le lyophilisat stérile de Cymevene et qu'ils peuvent entraîner la formation d'un précipité. La solution obtenue est stable pendant 12 heures à température ambiante. Ne pas la conserver au réfrigérateur.
2. Faire tourner prudemment le flacon pour garantir que la totalité du médicament est humidifiée. Continuer de faire tourner le flacon jusqu'à l'obtention d'une solution reconstituée limpide. Avant de continuer la préparation du mélange, inspecter la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules solides.
3. Pour des raisons microbiologiques, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la durée et les conditions de stockage de la solution prête à l'emploi avant son utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Solution pour perfusion:
Prélever le volume approprié de la solution de base (50 mg/ml) et l'ajouter au soluté pour perfusion (généralement 100 ml à une concentration ne devant pas dépasser 10 mg/ml) pour administration pendant une heure. Solutés pour perfusion compatibles avec Cymevene: NaCl physiologique, glucose à 5%, soluté de Ringer et soluté de Ringer-lactate.

La solution pour perfusion doit être administrée dès que possible. En cas d'utilisation non immédiate après la préparation, la durée et les conditions de stockage de la solution pour perfusion avant son utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur. La solution pour perfusion ne doit cependant pas être conservée plus de 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

Élimination des médicaments inutilisés/périmés
Le rejet de médicaments dans l'environnement doit être réduit au minimum. Ne pas éliminer les médicaments dans les eaux usées et éviter de les éliminer dans les ordures ménagères.

Les points suivants doivent être strictement respectés lors de l'utilisation et de l'élimination des seringues et autres objets pointus/tranchants à usage médical:

- Ne réutiliser en aucun cas les aiguilles et seringues.
- Placer les aiguilles et les seringues usagées dans un récipient jetable spécial, imperforable.
- Éliminer le récipient plein et le système d'administration conformément aux directives locales en vigueur.

Présentation

Flacons-ampoules à 500 mg de lyophilisat stérile 1

CECI EST UN MEDICAMENT
- Un medicament est un produit agissant sur votre santé et son utilisation contraire aux indications peut vous être dangereuse.
- Se fier strictement à la prescription médicale, au mode d'emploi et aux conseils du pharmacien lors de sa délivrance.
- Le médecin et pharmacien sont les experts du medicament, de ses bénéfices et ses risques.
- Ne pas mettre fin à son traitement avant la fin de la durée prescrite sur l'ordonnance.
- Ne pas renouveler la même ordonnance avant d'avoir consulter son médecin.
- Laisser tous les medicaments hors de portée des enfants.

Conseil des ministères arabes de la santé,
Union des pharmaciens des pays arabes

Mise à jour de l'information: mai 2020

Fait pour CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Allemagne
par BSP Pharmaceuticals S.p.A., Latina Scalo, Italie

10225740_02 GCC-DIV 90003261/10

سيميفين® Cymevene

غانسيكلوفير Ganciclovir

التركيب

العنصر الفعال : غانسيكلوفير.

شكل الدواء وكمية العنصر الفعال في كل وحدة

1 قارورة–أمبولة تحتوي على 500 ملغ من غانسيكلوفير في شكل صوديوم غانسيكلوفير.
مسحوق لإعداد محلول يعطى بالتسريب بعد التخفيف.

دواعي الاستعمال/إمكانات الاستعمال

يوصي باستعمال سيميفين لمعالجة التعفنات الناتجة عن الفيروس المضخم للخلايا، التي تشكل خطرا على حياة المريض ذي المناعة الخامدة أو على بصرهم. تتمثل هذه التعفنات خاصة في التهاب شبكية العين والتهاب القولون والتهاب الرئة وأمراض حشوية أخرى، وتتمثل كذلك في تعفن جهازي (بمجموع الجسم) دون آفة حشوية واضحة. إن فعالية سيميفين وتحمله لم يبرهن عليهما إلا في حالة التعفنات الشديدة الناتجة عن الفيروس المضخم للخلايا وليس في حال الأمراض الولادية أو أمراض حديثي الولادة الناتجة عن الفيروس المضخم للخلايا، ولا في حالة التعفنات الناتجة عن هذا الفيروس في المرضى غير المصابين بخمود المناعة.

يوصف سيميفين للوقاية من الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا بعد عملية زرع القلب أو الرئة أو زرع القلب والرئة.

ينبغي إجراء اختبارات مخبرية مناسبة (مزرعة، استكشاف المستضدات، إلخ) لإثبات تشخيص سبب المرض. إذا شككنا في وجود التهاب الشبكية، فينبغي أن نثبت هذا التشخيص بوجود آفات نوعية بالشبكية وبالحصول على نتيجة موجبة في مزرعة عينات الدم أو البول أو غيرهما. إن تشخيص التعفن الناتج عن الفيروس المضخم للخلايا لا يقوم فقط على وجود أجسام مضادة أو آفات نسيجية مثل المشتملات الفيروسية في العينة الحية.

الجرعات / طريقة الاستعمال

1. الجرعات العادية

المعالجة الابتدائية

البالغون: يعطى المرضى الذين وظيفة الكلى لديهم سليمة 5 ملغ/كلغ بواسطة التسريب عن طريق الوريد حيث يستغرق التسريب ساعة واحدة، وذلك بعد كل 12 ساعة (10 ملغ/كلغ/اليوم). تتراوح مدة هذا العلاج الأولي بين 14 و 21 يوما.

المعالجة الاستمرارية

البالغون: إن المرضى الذين لم يتقوّم جهازهم المناعي والذين هم معرضون بسبب لأن يعاودهم المرض، يمكن إعطاؤهم جرعة 6 ملغ/كلغ/اليوم خلال خمسة أيام في الأسبوع.

إرشادات خاصة متعلقة بالجرعات

المرضى المصابون بقصور وظيفة الكلى

ينبغي للمرضى الذين يعانون من قصور كلوي أن يتلقوا، حسب نسبة تصفية الكرياتينين لديهم، الجرعات المبيّنة في الجدول أسفله:

تصفية الكرياتينين (مل/دق)	الجرعة الابتدائية (ملغ/كلغ)	الجرعة الاستمرارية (ملغ/كلغ)
≥70 مل	5.0 (مرتين في اليوم)	5.0 (مرة واحدة في اليوم)
50-69	2.5 (مرتين في اليوم)	2.5 (مرة واحدة في اليوم)
25-49	2.5 (مرة واحدة في اليوم)	1.25 (مرة واحدة في اليوم)
10-24	1.25 (مرة واحدة في اليوم)	0.625 (مرة واحدة في اليوم)
10>	1.25 (3 مرات في الأسبوع بعد ديلزة الدم)	0.625 (3 مرات في الأسبوع)

تُحسب تصفية الكرياتينين بالطريقة التالية:

الرجال:

تصفية الكرياتينين: {(140 – السن [بالسنوات] × وزن الجسم [كلغ])} : {72 × (0.011 × كرياتينين المصل [ملليمول/لتر])}.

النساء:

تصفية الكرياتينين: 0.85 × القيمة المحصل عليها لدى الرجال.

بما أنه يوصى بتعديل جرعة المصابين بالقصور الكلوي فيجدر مراقبة نسبة التركيز في المصل أو تصفية الكرياتينين بعناية تامة. تشير المعطيات المحصل عليها لدى المرضى الخاضعين للديلزة الدموية إلى نسبة تركيز غانسيكلوفير في المصل تنخفض بنحو 50% بعد ديلزة الدم.

المرضى المصابون بنقص الكريات البيض، أو نقص شديد في العدلات، أو فقر الدم، أو نقص الصفيحات

لوحظت لدى المرضى الخاضعين للعلاج بغانسيكلوفير حالات من نقص المحببات (نقص العدلات)، وفقر الدم، ونقص الصفيحات، وخمود النخاع، وفقر الدم اللاتنسجي. إذا كان عدد العدلات المطلق أقل من 500 خلية/ميكرولتر، أو كان عدد الصفيحات أقل من 25000/ميكرولتر، أو كانت نسبة الهيموغلوبين ما دون 8 غرام/ديسلتر، فلا ينبغي أن يشرع في العلاج بهذا الدواء (راجع "تحذيرات واحتياطات" و "التأثيرات غير المستحبة").

المرضى الشيوخ

لم يتم تحديد فعالية سيميفين وتحمله لدى المرضى الشيوخ. وكثيرا ما يُصاب الشيوخ بالقصور الكلوي ، فلا ينبغي إعطاؤهم غانسيكلوفير إلا بعد فحص الكلى لديهم (راجع "إرشادات خاصة متعلقة بالجرعات/المرضى المصابون بقصور وظيفة الكلى").

المرضى الأطفال

إن غانسيكلوفير غير مصادق عليه لمعالجة المرضى الأطفال الذين يقل عمرهم عن 18 سنة لأنه لا تتوافر بعد تجارب سريرية بهذا الصدد (راجع "تحذيرات واحتياطات").

لم يتم بعد التأكد من سلامة استعمال غانسيكلوفير وفعاليته لدى المرضى الأطفال وكذا في معالجة التعفنات الناجمة عن الفيروس المضخم للخلايا الولادية ولدى حديثي الولادة. يتطلب استعمال غانسيكلوفير في طب الأطفال الحذر التام بسبب احتمال القابلية لإحداث السرطان وسمية النسل في المدى البعيد. ينبغي أن يكون للفائدة المحتملة من العلاج وزنا أكبر من المخاطر المتوقعة منه (راجع "الحركة الدوائية في مجموعات خاصة من المرضى").

طريقة إعطاء الدواء

لا يعطى هذا الدواء بالحقن السريع عبر الوريد، وذلك لأن سمية سيميفين قد تزداد بسبب تركيزاته المفرطة في البلازما.

يمكن أن يسبب الحقن داخل العضل أوتحت الجلد استثارة نسيجية بالغة بسبب ارتفاع الباهاء (pH) (9-11) في محلول سيميفين.

موانع الاستعمال

لا يستعمل سيميفين في حالة وجود فرط حساسية نحو غانسيكلوفير أو فالغانسيكلوفير أو نحو أحد الأسوغة التي يتكون منها المستحضر.

يجب أن لا يعطى سيميفين في حالة نقص العدلات (أقل من 500/ميكرولتر) و/أو نقص في الصفيحات (أقل من 25000/ميكرولتر).

لا ينبغي استعمال سيميفين خلال فترة الحمل أو فترة الإرضاع، كما لا ينبغي أن يستعمله الرجل الراغب في أن يزداد له ولد.

تحذيرات واحتياطات

الأرجية المتقاطعة

بما أن البنية الكيميائية لغانسيكلوفير وأسيكلوفير وبينسيكلوفير متشابهة، فمن الممكن أن يحدث بين هذه المواد تفاعل أرجي (فرط الحساسية) متقاطع. ينبغي إذن توخي الحذر الشديد عندما يوصف سيميفين لمرضى يعانون فرط حساسية معروف لديهم نحو أسيكلوفير أو نحو بينسيكلوفير (أو نحو طليعتي هذين الدواءين فالاسيكلوفير وفامسيكلوفير).

بما أن سمية غانسيكلوفير قوية نسبيا، فينبغي ألا يستعمل إلا في الحالات الشديدة من التعفن بالفيروس المضخم للخلايا، وليس في حالة أمراض فيروسية أخرى. يجب على مهنيي الصحة المعالجين أن يتخذوا كل الحذر في استعمال غانسيكلوفير نظرا للقابلية الممكنة لهذه المادة لأن تسبب تكوّن السرطان.

الطفرة، تشوه الخلقة، السرطان، الخصوبة ومنع الحمل

تبين من خلال التجارب على الحيوان أن غانسيكلوفير يحدث الطفرة، ويسبب تشوه الخلقة، ويسبب تكوّن السرطان، ويؤثر في الخصوبة. لذا ينبغي اعتبار سيميفين كمادة قابلة لإحداث التشوه والسرطان لدى الإنسان، من حيث أنه يمكن أن يسبب تشوهات عند الولادة وإصابات سرطانية. استناداً إلى الدراسات السريرية وقبل السريرية، يمكن أن يؤدي سيميفين إلى تثبيط تكون المني بشكل عابر أو دائم (راجع "معطيات قبل سريرية"، "الحمل/الإرضاع"، "التأثيرات غير المستحبة"، و"ملاحظات خاصة، ملاحظات متعلقة بالمنابلة").

قبل الشروع في العلاج بغانسيكلوفير، ينبغي تحذير المرضى من المخاطر الممكنة التي يتعرض لها الطفل الذي سيولد. وينبغي تنبيه النساء القادرات على الإنجاب إلى ضرورة استعمالهن طريقة، أو من الأفضل طريقتين، من طرق منع الحمل الفعالة خلال العلاج ولمدة 30 يوما على الأقل بعد نهاية العلاج. والرجال النشطون جنسيا ينبغي إعلامهم بضرورة استعمالهم الحاجز الطبي كطريقة لمنع الحمل خلال العلاج بسيميفين ولمدة 90 يوما على الأقل بعد نهاية العلاج (راجع "الحمل، الإرضاع").

كبح النخاع

ينبغي توخي الحذر عند استعمال سيميفين لدى المرضى الذين يعانون من قبلُ أو عانوا في سوابقهم نقص الكريات الناتج عن الأدوية، وكذا لدى المرضى الذين يتلقون علاجا بالأشعة.

لوحظ نقص العدلات (أقل من 1000/مم^3) لدى 38% من المرضى المعالجين بسيميفين، ويظهر عادة خلال الأسبوع الأول أو الثاني من المعالجة الابتدائية وقبل أن يبلغ مجموع الجرعة المعطاة 200 ملغ/كلغ. يرجع عدد الكريات البيضاء عموما إلى مستواه العادي بعد 3 إلى 7 أيام من التوقف عن العلاج أو بعد تخفيض الجرعة. بما أنه لم تثبت أي علاقة بين نسبة تردد وقوع نقص الخلايا العدلة وبين عدد الكريات البيضاء قبل المعالجة، فإن هذا الخطر لا يمكن التكهن به. ولكن يجب مع ذلك الحذر والاحتراس في معالجة المرضى الذين سبق لهم أن عانوا تفاعل نقص الخلايا العدلة نحو أدوية أخرى.