

BILAG III

PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGGSSEDDEL

Bemærk:

Produktresumé, etikettering og indlægsseddel er resultatet af indbringelse (referral) som denne kommissionbeslutning vedrører.

Denne produktinformation kan efterfølgende opdateres hvis relevant af de kompetente myndigheder i medlemsstaterne, i samarbejde med referencemedlemsstaten i overensstemmelse med betingelserne i kapitel 4 i afsnit III i direktiv 2001/83/EF procedurer.

PRODUKTRESUMÈ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cymevene og relaterede navne (se bilag I) 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas indeholder 500 mg ganciclovir (som ganciclovirnatrium).

Efter rekonstitution med 10 ml vand til injektionsvæsker indeholder hver ml 50 mg ganciclovir.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: ca. 43 mg (2 mmol) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat)
Hvidt til gråligthvidt pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Cymevene er indiceret til voksne og unge over 12 år til

- behandling af cytomegalovirus- (CMV-) infektion hos immunkompromitterede patienter,
- forebyggelse af CMV-infektion hos patienter med lægemiddelinduceret immunsuppression (fx efter organtransplantation eller kemoterapi).

De officielle retningslinjer vedrørende korrekt brug af antivirale midler bør følges.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Behandling af CMV-infektion hos voksne og unge over 12 år med normal nyrefunktion

Initialbehandling: 5 mg/kg som intravenøs infusion over 1 time hver 12. time i 14-21 dage.

Vedligeholdelsesbehandling: Der kan gives vedligeholdelsesbehandling til immunkompromitterede patienter med risiko for recidiv. Der gives 5 mg/kg som intravenøs infusion over 1 time 1 gang dagligt 7 dage om ugen eller 6 mg/kg 1 gang dagligt 5 dage om ugen. Varigheden af vedligeholdelsesbehandlingen skal vurderes individuelt i overensstemmelse med lokale vejledninger.

Behandling af sygdomsprogression: Patienter, der oplever CMV-sygdomsprogression, enten under vedligeholdelsesbehandling, eller fordi behandlingen med ganciclovir er seponeret, kan genbehandles ved at gentage initialbehandlingsregimet.

Profylaktisk eller præventiv behandling til forebyggelse af CMV-infektion hos voksne og unge over 12 år med normal nyrefunktion

Profylaktisk behandling:

5 mg/kg som intravenøs infusion over 1 time 1 gang dagligt 7 dage om ugen eller 6 mg/kg 1 gang dagligt 5 dage om ugen. Varigheden af den profylaktiske behandling skal baseres på risikoen for CMV-infektion og i overensstemmelse med lokale vejledninger.

Præventiv behandling:

Initialbehandling: 5 mg/kg som intravenøs infusion over 1 time hver 12. time i 7-14 dage.

Vedligeholdelsesbehandling: 5 mg/kg som intravenøs infusion over 1 time 1 gang dagligt 7 dage om ugen eller 6 mg/kg 1 gang dagligt 5 dage om ugen. Varigheden af vedligeholdelsesbehandlingen skal baseres på risikoen for CMV-infektion og i overensstemmelse med lokale vejledninger.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nedsat nyrefunktion bør ganciclovirdosis justeres i henhold til creatininclearance (CrCl), som angivet i nedenstående tabel (se pkt. 4.4 og 5.2).

Dosisjusteringer til patienter med nedsat nyrefunktion:

CrCl	Initial dosis	Vedligeholdelsesdosis
>70 ml/min	5,0 mg/kg hver 12. time	5,0 mg/kg/dag
50-69 ml/min	2,5 mg/kg hver 12. time	2,5 mg/kg/dag
25-49 ml/min	2,5 mg/kg/dag	1,25 mg/kg/dag
10-24 ml/min	1,25 mg/kg/dag	0,625 mg/kg/dag
<10 ml/min	1,25 mg/kg 3 gange om ugen efter hæmodialyse	0,625 mg/kg 3 gange om ugen efter hæmodialyse

Estimeret creatininclearance kan beregnes ud fra serum-creatinin ved hjælp af følgende formler:

Mænd:

$(140 - \text{alder [år]}) \times (\text{vægt [kg]})$

$(72) \times (0,011 \times \text{serum-creatinin [mikromol/l]})$

Kvinder: 0,85 x værdien for mænd

Dosisjustering anbefales til patienter med nedsat nyrefunktion, og derfor bør serum-creatinin eller estimeret creatininclearance monitoreres.

Svær leukopeni, neutropeni, anæmi, trombocytopeni og pancytopeni

Se pkt. 4.4 før behandling påbegyndes.

Hvis antallet af blodceller falder betydeligt under behandlingen med ganciclovir, bør behandling med hæmatopoietiske vækstfaktorer og/eller seponering af ganciclovir overvejes (se pkt. 4.4 og 4.8).

Ældre

Ganciclovirs virkning og sikkerhed er ikke undersøgt hos ældre patienter. Da nyrefunktionen falder med alderen, skal der tages særligt hensyn til denne, når ganciclovir administreres til ældre patienter (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Der foreligger kun begrænset information om ganciclovirs virkning og sikkerhed hos børn under 12 år, inklusive nyfødte (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1). De foreliggende pædiatriske data er beskrevet under pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering. Behandlingsvejledninger bør følges.

Administration

Advarsel:

Ganciclovir skal administreres ved intravenøs infusion over 1 time i en koncentration på maksimalt 10 mg/ml. Må ikke gives hurtigt eller som intravenøs bolusinjektion, da dette kan medføre meget høje plasmaværdier, der kan øge ganciclovirs toksicitet.

Ganciclovir må ikke administreres ved intramuskulær eller subkutan injektion, da den høje pH (~11) i ganciclovir-infusionsvæsken kan medføre svær vævsirritation (se pkt. 4.8).

De anbefalede doser, doseringsfrekvenser og infusionshastigheder må ikke overskrides.

Cymevene er pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Efter rekonstitution er Cymevene et farveløst til let gullig koncentrat stort set uden synlige partikler.

Infusionen skal gives i en vene med tilstrækkelig blodgennemstrømning, helst via plastikkanyale. Se pkt. 6.6 for vejledning i rekonstitution af lægemidlet inden administration.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet:

Da ganciclovir potentielt er teratogent og karcinogent hos mennesker, skal der tages forholdsregler, når det håndteres (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for den aktive substans eller valganciclovir eller et eller flere af hjælpestofferne angivet i pkt. 6.1.

Amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Krydsallergi

På grund af ligheder i den kemiske struktur mellem ganciclovir og aciclovir og penciclovir er der risiko for krydsallergi mellem disse lægemidler. Der skal derfor udvises forsigtighed, når Cymevene ordineres til patienter med kendt overfølsomhed over for aciclovir eller penciclovir (eller deres prodrugs, henholdsvis valaciclovir og famciclovir).

Mutagenicitet, teratogenicitet, karcinogenicitet, fertilitet og prævention

Inden påbegyndelse af behandling med ganciclovir skal patienterne informeres om den potentielle risiko for fostret. Ganciclovir er i dyrestudier vist at være mutagent, teratogent, aspermatogent og karcinogent samt at nedsætte fertiliteten. Det anses som sandsynligt, at ganciclovir forårsager midlertidig eller permanent hæmning af spermatogenesis (se pkt. 4.6, 4.8 og 5.3).

Ganciclovir bør derfor anses som værende potentielt teratogent og karcinogent hos mennesker med risiko for at forårsage fosterskader og cancer. Fertile kvinder skal derfor informeres om at anvende effektiv prævention under behandlingen og i mindst 30 dage efter, behandlingen er afsluttet. Mænd skal informeres om at anvende barriere-prævention under behandlingen og i mindst 90 dage efter, behandlingen er afsluttet, medmindre det er absolut sikkert, at en kvindelig partner ikke risikerer graviditet (se pkt. 4.6, 4.8 og 5.3).

På grund af langtidsrisiko for karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet er ekstrem forsigtighed nødvendig ved brug af ganciclovir specielt til den pædiatriske population. Fordelene ved behandling bør omhyggeligt overvejes i hvert enkelt tilfælde og bør klart opveje risiciene (se pkt. 4.2). Der henvises til retningslinjer for behandling.

Myelosuppression

Cymevene bør anvendes med forsigtighed hos patienter med allerede eksisterende cytopeni eller med lægemiddelrelateret cytopeni i anamnesen samt til patienter i strålebehandling. Der er observeret svær leukopeni, neutropeni, anæmi, trombocytopeni, pancytopeni og knoglemarvsdepression hos patienter behandlet med ganciclovir. Behandling bør ikke påbegyndes, hvis det absolutte neutrofiltal er under 500 celler/ μ l, trombocytter er under 25.000 celler/ μ l, eller hæmoglobin er under 8 g/dl (se pkt. 4.2 og 4.8).

Det anbefales, at der udføres komplet blodtælling, inklusive trombocytter, under behandlingen. Hyppigere hæmatologisk monitorering kan være nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion. I de første 14 dage af behandlingen anbefales det at monitorere hvide blodlegemer hver 2. dag (helst som differentialtest); hos patienter med lave neutrofilværdier (<1000 neutrofiler/ μ l) ved *baseline*, patienter, der tidligere har udviklet leukopeni under behandling med myelotoksiske midler, og hos patienter med nedsat nyrefunktion bør denne monitorering udføres dagligt.

For patienter med svær leukopeni, neutropeni, anæmi og/eller trombocytopeni anbefales det at overveje brug af hæmatopoietiske vækstfaktorer og/eller at afbryde behandlingen med ganciclovir (se pkt. 4.2 og 4.8).

Nedsat nyrefunktion

Patienter med nedsat nyrefunktion har øget risiko for toksicitet (særligt hæmatologisk toksicitet). Dosisreduktion er nødvendig (se pkt. 4.2 og 5.2).

Samtidig administration af andre lægemidler

Der er rapporteret kramper hos patienter behandlet med imipenem-cilastatin og ganciclovir. Ganciclovir bør ikke anvendes sammen med imipenem-cilastatin, medmindre de potentielle fordele opvejer de potentielle risici (se pkt. 4.5).

Patienter behandlet med ganciclovir og didanosin, lægemidler, der vides at være myelosupprimerende eller påvirke nyrefunktionen, skal omhyggeligt monitoreres for tegn på øget toksicitet (se pkt. 4.5).

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 2 mmol (43 mg) natrium per 500 mg dosis. Der skal tages hensyn til dette hos patienter på natrium- eller saltfattig diæt.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakokinetiske interaktioner

Probenecid

Samtidig administration af probenecid og oral ganciclovir har medført et statistisk signifikant fald i den renale clearance af ganciclovir og medført klinisk signifikant øget eksponering. En sådan effekt forventes også ved samtidig administration af intravenøs ganciclovir og probenecid. Patienter, der får probenecid samtidig med Cymevene, bør derfor monitoreres omhyggeligt for ganciclovirtoksicitet.

Didanosin

Plasmakoncentrationen af didanosin var vedvarende forhøjet, når det blev givet sammen med ganciclovir. Ved intravenøse doser på 5 og 10 mg/kg/dag ses 38% til 67% stigning i didanosins AUC. Der ses ingen klinisk signifikant påvirkning af ganciclovirkoncentrationen. Patienterne bør monitoreres tæt for didanosintoksicitet (se pkt. 4.4).

Mycofenolatmofetil, stavudin, trimethoprim og zidovudin

Der er ikke set signifikante farmakokinetiske interaktioner, når ganciclovir administreres i kombination med mycofenolatmofetil, stavudin, trimethoprim eller zidovudin.

Andre antiretrovirale lægemidler

CYP-isoenzymer har ingen indvirkning på ganciclovirs farmakokinetik. Derfor forventes ingen farmakokinetiske interaktioner med proteasehæmmere og non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmere.

Farmakodynamiske interaktioner

Imipenem–cilastatin

Der har været rapporter om kramper hos patienter behandlet med imipenem-cilastatin og ganciclovir samtidigt. Disse lægemidler bør ikke anvendes sammen, medmindre de potentielle fordele opvejer de potentielle risici (se pkt. 4.4).

Andre potentielle lægemiddelinteraktioner

Toksiciteten kan forstærkes, hvis ganciclovir administreres sammen med andre lægemidler, der vides at være myelosupprimerende eller forbundne med nedsat nyrefunktion (fx dapson, pentamidin, flucytosin, vincristin, vinblastin, doxorubicin, amphotericin B, mycofenolatmofetil, trimethoprim/sulfamethoxazol og hydroxyurinstof) såvel som nukleosidanaloger (inklusive zidovudin). Samtidig administration af disse lægemidler og ganciclovir bør derfor kun overvejes, hvis de potentielle fordele opvejer de potentielle risici (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

I dyrestudier har ganciclovir forårsaget nedsat fertilitet hos han- og hunmus. Da der i dyrestudier er set tilfælde af aspermatogenese ved ganciclovirniveauer under det terapeutiske niveau, vurderes det som sandsynligt, at ganciclovir kan forårsage midlertidig eller permanent hæmning af den humane spermatogenese (se pkt. 4.4).

Graviditet

Ganciclovirs sikkerhed ved anvendelse til gravide kvinder er ikke undersøgt. Ganciclovir passerer dog i udstrakt grad den humane placentabarriere. I dyrestudier har ganciclovir været forbundet med reproduktionstoksicitet og teratogenicitet (se pkt. 4.4 og 5.3). Ganciclovir bør derfor ikke anvendes til gravide kvinder, medmindre kvindens kliniske behov for behandling opvejer den potentielle teratogene risiko for fostret.

Prævention hos mænd og kvinder

På grund af potentiel reproduktionstoksicitet og teratogenicitet skal fertile kvinder informeres om at anvende effektiv prævention under behandlingen og i mindst 30 dage efter, behandlingen er afsluttet. Mandlige patienter skal informeres om at anvende barriere-prævention under behandlingen og i mindst 90 dage efter, behandlingen med ganciclovir er afsluttet, medmindre det er sikkert, at den kvindelige partner ikke risikerer graviditet (se pkt. 4.4 og 5.3).

Amning

Det vides ikke, om ganciclovir udskilles i human mælk, men det kan ikke udelukkes, at ganciclovir udskilles i mælken og forårsager alvorlige bivirkninger hos det ammede barn. Amning skal derfor ophøre under behandling med ganciclovir (se pkt. 4.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ganciclovir kan i høj grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De alvorligste og hyppigst forekommende bivirkninger hos patienter behandlet med ganciclovir er hæmatologiske bivirkninger og omfatter neutropeni, anæmi og trombocytopeni. Andre bivirkninger er angivet i tabellen nedenfor.

Skema over bivirkninger

<i>Infektioner og parasitære sygdomme:</i> Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):	Sepsis Cellulitis Urinvejsinfektion Candida-infektioner, inklusive oral candidiasis
<i>Blod og lymfesystem:</i> Meget almindelig ($\geq 1/10$): Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$): Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Neutropeni Anæmi Trombocytopeni Leukopeni Pancytopeni Knoglemarvssvigt Agranulocytose* Aplastisk anæmi* Granulocytopeni*
<i>Immunsystemet:</i> Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$):	Anafylaktisk reaktion
<i>Metabolisme og ernæring:</i> Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):	Appetitløshed Anoreksi Vægttab
<i>Psyriske forstyrrelser:</i> Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$): Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Depression Angst Konfusion Abnorme tanker Agitation Psykotiske forstyrrelser Hallucinationer*

<i>Nervesystemet:</i>	
Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):	Hovedpine Søvnløshed Dysgeusi Hypæstesi Paræstesier Perifer neuropati Kramper Svimmelhed
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$):	Tremor
<i>Øjne:</i>	
Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):	Makulaødem Nethindeløsning <i>Mouches volantes</i> Øjensmerter
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$):	Nedsat syn Konjunktivitis
<i>Øre og labyrint:</i>	
Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):	Øresmerter
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$):	Døvhed
<i>Hjerte:</i>	
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$):	Kardielle arytmier
<i>Vaskulære sygdomme:</i>	
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$):	Hypotension
<i>Luftveje, thorax og mediastinum:</i>	
Meget almindelig ($\geq 1/10$):	Dyspnø
Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):	Hoste
<i>Mave-tarmkanalen:</i>	
Meget almindelig ($\geq 1/10$):	Diarré
Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):	Kvamle Opkastning Abdominalsmerter Smerter i øvre abdomen Obstipation Flatulens Dysfagi Dyspepsi
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$):	Abdominal udspiling Sår i munden Pankreatitis
<i>Lever og galdeveje:</i>	
Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):	Unormal leverfunktion Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet Forhøjet aspartat-aminotransferase
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$):	Forhøjet alanin-aminotransferase

<i>Hud og subkutane væv:</i>	
Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):	Dermatitis Nattesved Pruritus
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$):	Alopeci Urticaria Tør hud
Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Udslæt*
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	
Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):	Rygsmarter Myalgi Artralgi Muskelspasmer
<i>Nyrer og urinveje:</i>	
Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):	Nedsat renal creatininclearance Nedsat nyrefunktion Forhøjet blod-creatinin
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$):	Hæmaturi Nyresvigt
<i>Det reproduktive system og mammae:</i>	
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$):	Mandlig infertilitet
<i>Almene symptomer og reaktioner fra administrationsstedet:</i>	
Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):	Træthed Pyreksi Kulderystelser Smerter Brystsmerter Almen utilpashed Asteni Reaktion ved injektionsstedet

NB: Valganciclovir er et prodrug til ganciclovir, og bivirkninger set med valganciclovir kan forventes at forekomme med ganciclovir. Oral ganciclovir er ikke længere tilgængeligt, men de bivirkninger, der er rapporteret ved brug af dette, kan også forventes at forekomme hos patienter, der behandles intravenøst med ganciclovir. Derfor er alle de bivirkninger, der er rapporteret med intravenøs og oral ganciclovir samt med valganciclovir, inkluderet i bivirkningstabellen.

*Hyppigheden for disse bivirkninger stammer fra erfaringer efter markedsføring, mens alle andre hyppighedskategorier er baseret på den hyppighed, der er registreret i kliniske studier.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Neutropeni

Risiko for neutropeni kan ikke forudsiges ud fra neutrofilocyttallet inden behandling. Neutropeni opstår sædvanligvis inden for den første eller anden uge efter, behandlingen er påbegyndt, og efter en kumulativ dosis på ≤ 200 mg/kg. Celletallet normaliseres sædvanligvis inden for 2-5 dage efter seponering af lægemidlet eller dosisreduktion (se pkt. 4.4).

Trombocytopeni

Patienter med lavt trombocytaltal ved *baseline* (<100.000/ml) har øget risiko for at udvikle trombocytopeni. Patienter med iatrogen immunsuppression på grund af behandling med immunsuppressive midler har større risiko for trombocytopeni end patienter med AIDS (se pkt. 4.4). Alvorlig trombocytopeni kan være forbundet med livstruende blødninger.

Kramper

Der er rapporteret kramper hos patienter behandlet med imipenem-cilastatin og ganciclovir (se pkt. 4.4 og 4.5).

Nethindeløsning

Denne bivirkning har kun været rapporteret i studier med AIDS-patienter behandlet med Cymevene for CMV-retinitis.

Reaktioner ved injektionsstedet

Reaktioner ved injektionsstedet er hyppigt forekommende hos patienter behandlet med ganciclovir. Cymevene bør administreres som anbefalet i pkt. 4.2 med henblik på at minimere risikoen for lokal vævsirritation.

Pædiatrisk population

Der er ikke gennemført formelle sikkerhedsstudier med ganciclovir hos børn under 12 år, men baseret på erfaringer med valganciclovir, et prodrug til ganciclovir, er den overordnede sikkerhedsprofil for det aktive stof ens hos voksne og børn. Visse bivirkninger, fx pyreksi og abdominalsmerter, som kan være karakteristiske for den pædiatriske population, ses dog oftere hos børn end hos voksne. Neutropeni ses ligeledes oftere hos børn, men der er ingen korrelation mellem neutropeni og infektionsrelaterede bivirkninger i den pædiatriske population.

Data for nyfødte og spædbørn med HIV/AIDS eller symptomatisk medfødt CMV-infektion behandlet med valganciclovir eller ganciclovir er begrænsede, dog synes sikkerhedsprofilen at svare til den kendte sikkerhedsprofil for valganciclovir/ganciclovir.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Der har i kliniske forsøg samt efter markedsføring været rapporter om overdosering med intravenøs ganciclovir, nogle med dødeligt udfald. De fleste af rapporterne var enten ikke forbundet med bivirkninger eller omfattede én eller flere af nedenstående bivirkninger:

- Hæmatologisk toksicitet: myelosuppression inklusive pancytopeni, medullær aplasi, leukopeni, neutropeni, granulocytopeni
- Levertoksicitet: hepatitis, leverfunktionsforstyrrelser
- Nyretoksicitet: forværring af hæmaturi hos en patient med allerede eksisterende nedsat nyrefunktion, akut nyresvigt, forhøjet creatinin.
- Gastrointestinal toksicitet: abdominalsmerter, diarré, opkastning
- Neurotoksicitet: generaliseret tremor, kramper

Behandling

Ganciclovir fjernes ved hæmodialyse og derfor kan hæmodialyse være gavnligt til at reducere eksponeringen hos patienter, der har fået en overdosis ganciclovir (se pkt. 5.2).

Yderligere information vedrørende særlige populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion: Det forventes, at overdosering af ganciclovir kan medføre øget nyretoksicitet hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen specifik information.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk brug, direkte virkende antivirale midler, nukleosider og nukleotider eksklusive revers-transkriptase-hæmmere, ATC-kode: J05AB06.

Virkningsmekanisme

Ganciclovir er en syntetisk analog af 2'-deoxyguanosin, der hæmmer replikation af herpesvira, både *in vitro* og *in vivo*. Følsomme humane vira inkluderer humant cytomegalovirus (HCMV), herpes simplex virus-1 og -2 (HSV-1 og HSV-2), humant herpesvirus-6, -7 og -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barr-virus (EBV), varicella zoster-virus (VZV) samt hepatitis B-virus. De kliniske studier har udelukkende evalueret effekten hos patienter med CMV-infektion.

I CMV-inficerede celler fosforyleres ganciclovir initialt til ganciclovirmonophosphat af den virale proteinkinase UL97. Yderligere fosforylering finder sted ved hjælp af flere cellulære kinaser til ganciclovirtriphosphat, der herefter langsomt metaboliseres intracellulært. Dette er vist at forekomme i HSV- og HCMV-inficerede celler med halveringstider på henholdsvis 18 og 6–24 timer, efter ekstracellulært ganciclovir er fjernet. Da fosforylering i stor udstrækning er afhængig af den virale kinase, finder fosforyleringen af ganciclovir primært sted i virusinficerede celler.

Ganciclovirs virustatiske aktivitet er resultat af hæmningen af den virale DNA-syntese ved: (1) kompetitiv hæmning af inkorporering af deoxyguanosintriphosphat i DNA ved DNA-polymerase og (2) inkorporering af ganciclovirtriphosphat i viralt DNA medførende terminering eller □i meget begrænset omfang □elongering.

Antiviral aktivitet

In vitro antiviral aktivitet, målt som IC₅₀ for ganciclovir mod CMV, er inden for området 0,08 µM (0,02 µg/ml) til 14 µM (3,57 µg/ml).

Klinisk virkning og sikkerhed

Viral resistens

Muligheden for viral resistens skal overvejes hos patienter, der gentagne gange oplever dårligt klinisk respons eller vedvarende viral udskillelse under behandling.

Viral resistens mod ganciclovir kan opstå ved selektion af mutationer i det virale kinasegen (UL97), der er ansvarligt for ganciclovir-monofosforylering og/eller det virale polymerasegen (UL54). Vira med mutationer i UL97-genet er kun resistente over for ganciclovir, mens vira med mutationer i UL54-genet er resistente over for ganciclovir og kan være krydsresistente over for andre antivirale midler, der også er rettet mod viral polymerase.

Pædiatrisk population

I et prospektivt studie fik 36 svært immunkompromitterede pædiatriske patienter (6 måneder - 16 år) med HIV- og CMV-infektion intravenøs ganciclovir i en dosis på 5 mg/kg per dag i 2 dage efterfulgt af oral ganciclovir i en medianperiode på 32 uger. Ganciclovir var effektivt med en toksicitetsprofil svarende til den, der ses hos voksne. Ganciclovir var forbundet med et fald i detektion af CMV ved dyrkning eller polymerasekædereaktion (PCR). Neutropeni var den eneste svære bivirkning, der blev

observeret under studiet, og selvom seponering ikke var nødvendig hos nogen af børnene, havde 4 behov for behandling med granulocytkolonistimulerende faktor (G-CSF) for at opretholde et absolut neutrofil >400 celler/mm³.

I et retrospektivt studie fik 122 levertransplanterede børn (16 dage - 18 år, medianalder 2,5 år) mindst 14 dages intravenøs ganciclovir 5 mg/kg 2 gange dagligt, efterfulgt af præventiv monitorering af CMV ved PCR. 43 patienter vurderedes at være i høj risiko for CMV og 79 i den almindelige risikogruppe. Asymptomatisk CMV-infektion blev påvist ved PCR hos 34,4% af patienterne og var mere sandsynlig i højrisiko-gruppen end i den almindelige risikogruppe (58,1% vs. 21,8%; $p = 0,0001$). 12 patienter (9,8%) udviklede CMV-sygdom (8 i højrisikogruppen vs. 4 i den almindelige risikogruppe, $p = 0,03$). 3 patienter udviklede akut afstødning inden for 6 måneder efter påvisning af CMV, men hos 13 patienter fandt afstødning sted inden CMV. Der var ingen dødsfald sekundært til CMV. I alt 38,5% af patienterne fik ikke yderligere antiviral behandling ud over den initiale postoperative profylakse.

En retrospektiv analyse sammenlignede sikkerheden og virkningen af ganciclovir og valganciclovir hos 92 nyre- og/eller levertransplanterede børn (i aldersgruppen 7 måneder -18 år, medianalder 9 år). Alle børnene fik intravenøs ganciclovir 5 mg/kg 2 gange dagligt i 2 uger efter transplantationen. Børn behandlet før 2004 fik herefter oral ganciclovir 30 mg/kg/dosis, op til 1 g/dosis, 3 gange dagligt ($n = 41$), mens børn behandlet efter 2004 fik valganciclovir op til 900 mg 1 gang dagligt ($n = 51$). Den samlede forekomst af CMV var 16% (15/92 patienter). Tid til indtræden af CMV-infektion var sammenlignelig grupperne imellem.

I et randomiseret, kontrolleret studie fik 100 nyfødte (≤ 1 måned) med symptomatisk kongenital CMV-sygdom med CNS-påvirkning 6 ugers behandling med intravenøs ganciclovir 6 mg/kg hver 12. time eller ingen behandling. Ud af de 100 inkluderede patienter opfyldte 42 alle studiekriterier og blev evalueret audiometrisk ved såvel *baseline* som ved 6-måneders opfølgningen. Ud af disse fik 25 ganciclovir, og 17 fik ingen behandling. 21 af de 25 ganciclovirbehandlede patienter havde forbedret eller fortsat normal hørelse efter 6 måneder i forhold til *baseline* sammenlignet med 10/17 kontrolpatienter (henholdsvis 84% og 59%, $p = 0,06$). Ingen af de ganciclovirbehandlede patienter havde dårligere hørelse efter 6 måneder i forhold til *baseline* sammenlignet med 7 kontrolpatienter ($p < 0,01$). 1 år efter *baseline* havde 5/24 ganciclovirbehandlede patienter og 13/19 kontrolpatienter dårligere hørelse ($p < 0,01$). I løbet af studiet oplevede 29/46 patienter i ganciclovir-gruppen neutropeni sammenlignet med 9/43 kontrolpatienter ($p < 0,1$). Der var 9 dødsfald i løbet af studiet, 3 i ganciclovir-gruppen og 6 i kontrolgruppen. Ingen af dødsfaldene var relateret til studiemedicinen.

I et randomiseret, kontrolleret fase III-studie fik 100 nyfødte (alder 3-33 dage; medianalder 12 dage) med svær, symptomatisk kongenital CMV med CNS-påvirkning enten intravenøs ganciclovir 6 mg/kg 2 gange dagligt i 6 uger ($n = 48$) eller ingen antiviral behandling ($n = 52$). Spædbørn, der blev behandlet med ganciclovir, havde bedre neurologisk udvikling ved måned 6 og 12 sammenlignet med de spædbørn, der ikke fik antiviral behandling. Selvom de ganciclovirbehandlede spædbørns udvikling i mindre grad var forsinket, og deres neurologiske resultater var tættere på normalen, var de flestes udvikling stadig forsinket i forhold til normalen ved 6 ugers-, 6 måneders- og 12 måneders-alderen. Sikkerheden blev ikke undersøgt i dette studie.

Et retrospektivt studie undersøgte effekten af antiviral behandling på sent indsættende høretab hos spædbørn med kongenital CMV-infektion (aldersgruppe 4-34 måneder, gennemsnitsalder $10,3 \pm 7,8$ måneder, medianalder 8 måneder). Studiet inkluderede 21 spædbørn med normal hørelse ved fødslen, som udviklede sent indsættende høretab. Den antivirale behandling bestod af:

- Intravenøs ganciclovir 5 mg/kg dagligt i 6 uger efterfulgt af oral valganciclovir 17 mg/kg 2 gange dagligt i 6 uger, herefter dagligt indtil 1 årsalderen, eller
- Oral valganciclovir 17 mg/kg 2 gange dagligt i 12 uger, herefter dagligt i 9 måneder.

Ingen af børnene havde behov for cochlea-implantat, og høretabet forbedredes på 83% af de ører, der var påvirket ved *baseline*. Neutropeni var den eneste rapporterede bivirkning, og seponering var ikke nødvendig hos nogen patienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ganciclovirs farmakokinetiske egenskaber er undersøgt hos HIV- og CMV-seropositive patienter, patienter med AIDS og CMV-retinitis samt organtransplanterede patienter.

Fordeling

Fordelingsvolumen for intravenøst administreret ganciclovir er korreleret til kropsvægt. Fordelingsvolumen ved *steady state* er 0,54-0,87 l/kg. Plasmaproteinbindingen er 1%-2% ved ganciclovirkoncentrationer på 0,5-51 µg/ml. Ganciclovir passerer over i cerebrospinalvæsken, hvor de observerede koncentrationer ligger på 24-67% af plasmakoncentrationen.

Biotransformation

Ganciclovir metaboliseres ikke i betydelig grad.

Elimination

Ganciclovir elimineres primært renalt via glomerulær filtration og aktiv tubulær sekretion af uomdannet ganciclovir. Hos patienter med normal nyrefunktion kan mere end 90% af den intravenøst administrerede ganciclovirdosis genfindes uomdannet i urinen inden for 24 timer. Gennemsnitlig systemisk clearance ligger i området $2,64 \pm 0,38$ ml/min/kg (n = 15) til $4,52 \pm 2,79$ ml/min/kg (n = 6), og den renale clearance ligger i området $2,57 \pm 0,69$ ml/min/kg (n = 15) til $3,48 \pm 0,68$ ml/min/kg (n = 20), svarende til 90%-101% af administreret ganciclovir. Halveringstid hos patienter med nedsat nyrefunktion ligger i området $2,73 \pm 1,29$ (n = 6) til $3,98 \pm 1,78$ timer (n = 8).

Linearitet/non-linearitet

Intravenøs ganciclovir udviser lineær farmakokinetik i dosisintervallet 1,6-5,0 mg/kg.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Den totale plasma-clearance af ganciclovir er lineært korreleret med creatininclearance. Hos patienter med let, middelsvært og svært nedsat nyrefunktion er der set gennemsnitlig systemisk clearance på henholdsvis 2,1; 1 og 0,3 ml/min/kg. Patienter med nedsat nyrefunktion har forlænget eliminationshalveringstid, der afhængigt af nyrefunktionen spænder fra ca. 6 til 17 timer (se pkt. 4.2 for dosisjustering til patienter med nedsat nyrefunktion).

Serum-creatinin (µmol/l)	Creatininclearance (ml/min)	Gennemsnitlig systemisk plasma-clearance af ganciclovir (ml/min)	Gennemsnitlig plasma-halveringstid for ganciclovir (timer)
< 125	≥ 70	208	3,0
125-175	50-69	102	4,8
176-350	25-49	87	5,5
> 350	10-24	34	11,5

Patienter med nedsat nyrefunktion i hæmodialyse

I løbet af en 4-timers hæmodialyse-session reduceres plasmakoncentrationen af ganciclovir efter intravenøs administration med ca. 50%.

Ved intermitterende hæmodialyse spændte estimater for ganciclovir-clearance fra 42 til 92 ml/min, hvilket giver en intradialytisk halveringstid på 3,3-4,5 timer. Den andel af ganciclovir, der fjernes ved en enkelt dialyse-session, varierer fra 50% til 63%. Estimater for ganciclovir-clearance ved kontinuerlig dialyse er lavere (4,0-29,6 ml/min), men medfører, at mere ganciclovir fjernes over et dosisinterval.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken for intravenøs ganciclovir er undersøgt hos nyfødte 2-49 dage efter doser på 4 mg/kg (n = 14) og 6 mg/kg (n = 13). Gennemsnitligt $C_{\max}$ var $5,5 \pm 6 \mu\text{g/ml}$ ved 4 mg/kg og $7,0 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$ ved 6 mg/kg. Gennemsnitlige værdier for fordelingsvolumen ved *steady state* ($0,7 \text{ l/kg}$) og systemisk clearance ($3,15 \pm 0,47 \text{ ml/min/kg}$ ved 4 mg/kg og $3,55 \pm 0,35 \text{ ml/min/kg}$ ved 6 mg/kg) var sammenlignelige med værdierne hos voksne med normal nyrefunktion.

Farmakokinetikken for intravenøs ganciclovir er også undersøgt hos spædbørn og børn 9 måneder -12 år med normal nyrefunktion. De farmakokinetiske karakteristika for ganciclovir var de samme efter en enkelt dosis og efter gentagne doser (hver 12. time) af 5 mg/kg intravenøst. Eksponeringen, målt ved gennemsnitligt $\text{AUC}_{0-\infty}$ på dag 1 og 14, var henholdsvis $19,4 \pm 7,1$ og $24,1 \pm 14,6 \mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$, og de tilsvarende $C_{\max}$ -værdier var $7,59 \pm 3,21 \mu\text{g/ml}$ (dag 1) og $8,31 \pm 4,9 \mu\text{g/ml}$ (dag 14).

Eksponeringsintervallet var sammenligneligt med det, der ses hos voksne. De tilsvarende værdier for gennemsnitlig systemisk clearance, gennemsnitlig renal clearance og gennemsnitlig halveringstid var henholdsvis $4,66 \pm 1,72 \text{ ml/min/kg}$; $3,49 \pm 2,40 \text{ ml/min/kg}$ og $2,49 \pm 0,57 \text{ t}$. De farmakokinetiske data for intravenøs ganciclovir hos spædbørn og børn svarede til dem, der sås hos nyfødte og voksne.

Ældre

Der er ikke udført studier hos voksne over 65 år.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Ganciclovir er mutagent i muselymfomceller og klastogent i pattedyreller. Dette er konsistent med de positive karcinogenicitetsstudier med ganciclovir hos mus. Ganciclovir er potentielt karcinogent.

Ganciclovir forårsager nedsat fertilitet og teratogenicitet hos dyr. På baggrund af dyrestudier, hvor aspermatogenese induceres ved systemisk ganciclovir-eksponering under terapeutisk niveau, er det sandsynligt, at ganciclovir kan hæmme den humane spermatogenese.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumhydroxid (til pH-justering).

Saltsyre (til pH-justering).

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end dem, som nævnes i pkt. 6.6. Der må ikke anvendes bakteriestatisk vand til injektionsvæsker indeholdende parabener (parahydroxybenzoater), da disse er uforlidelige med Cymevene og kan forårsage udfældning.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Efter rekonstitution:

Det rekonstituerede præparats kemiske og fysiske i-brug-holdbarhed er dokumenteret at være 12 timer ved 25°C efter opløsning i vand til injektionsvæsker. Må ikke opbevares i køleskab eller fryses.

Ud fra en mikrobiologiske betragtning bør det rekonstituerede koncentrat anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold inden brug brugerens ansvar.

Efter fortynding:

Der er vist kemisk og fysisk i-brug-holdbarhed i 24 timer ved $2-8^{\circ}\text{C}$ (må ikke fryses).

Ud fra en mikrobiologiske betragtning bør Cymevene infusionsvæske anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold inden brug brugerens ansvar og bør ikke overstige 24

timer ved 2-8°C, medmindre rekonstitution og fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen særlige forholdsregler.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Enkeltdosis-hætteglas (glas) med 10 ml fluor-resin-lamineret gummiprop og aluminiumshætte, der kan vippes af.

Fås i pakninger med 1 eller 5 hætteglas.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Der skal udvises forsigtighed ved håndtering af Cymevene.

Da Cymevene vurderes at være potentielt teratogent og karcinogent hos mennesker, skal der udvises forsigtighed ved håndtering. Undgå at inhalere eller have direkte kontakt med pulveret i hætteglassene og undgå, at hud og slimhinder kommer i direkte kontakt med det rekonstituerede koncentrat.

Cymevene-opløsninger er basiske (pH ~11). Hvis der opstår kontakt, skal det berørte område vaskes grundigt med sæbe og vand og øjne skylles grundigt med almindeligt vand.

Fremstilling af det rekonstituerede koncentrat:

Der skal anvendes aseptisk teknik gennem hele processen ved rekonstituering af lyofiliseret Cymevene.

1. Vip hætten af, så gummiproppen blottes. Træk 10 ml vand til injektionsvæsker op i en sprøjte, stik nålen gennem midten af gummiproppen og injicér vandet langsomt i hætteglasset med nålen pegende mod hætteglassets væg. **Brug ikke bakteriostatisk vand til injektionsvæsker indeholdende parabener (parahydroxybenzoater), da disse er uforligelige med Cymevene.**

2. Rotér forsigtigt hætteglasset, så alt pulveret bliver vådt.

3. Vend/rotér forsigtigt hætteglasset i nogle minutter, indtil alt pulveret er opløst, og væsken fremstår klar.

4. Det rekonstituerede koncentrat skal omhyggeligt kontrolleres for at sikre, at pulveret er opløst, og at koncentratet fremstår klart og stort set uden synlige partikler, inden den fortyndes med en forligelig infusionsvæske. Rekonstitueret Cymevene-koncentrat kan variere i farve, fra farveløs til lysegul.

Se pkt. 6.3 vedrørende opbevaringsbetingelser for det rekonstituerede koncentrat.

Fremstilling af færdig fortyndet infusionsvæske:

Baseret på patientens vægt trækkes det relevante volumen op af hætteglasset med en sprøjte og fortyndes yderligere til en egnet infusionsvæske. Tilsæt 100 ml infusionsvæske til det rekonstituerede koncentrat. Koncentration over 10 mg/ml i infusionsvæsken frarådes.

Natriumchloridinfusionsvæske, glucoseinfusionsvæske 5%, Ringer-infusionsvæske og Ringer-lactat-infusionsvæske er dokumenteret kemisk og fysisk forligelige med Cymevene.

Cymevene bør ikke blandes med andre intravenøse lægemidler.

Den fortyndede infusionsvæske infunderes intravenøst over 1 time, som beskrevet i pkt. 4.2. Må ikke administreres intramuskulært eller subkutant, da ganciclovir-infusionsvæskens høje pH (~11) kan forårsage svær vævsirritation.

Se pkt. 6.3 vedrørende opbevaringsbetingelser for den fortyndede infusionsvæske.

Bortskaffelse

Til éngangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

{Navn og adresse}

<{tlf.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

<[Udfyldes nationalt]>

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

<Dato for første markedsføringstilladelse: {DD måned ÅÅÅÅ}>

<Dato for seneste fornyelse: {DD måned ÅÅÅÅ}>

<[Udfyldes nationalt]>

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<MM/ÅÅÅÅ>

<{DD/MM/ÅÅÅÅ}>

<{DD måned ÅÅÅÅ}>

<[Udfyldes nationalt]>

ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

{Cymevene og relaterede navne (Se bilag I) styrke lægemiddelform}
[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

Ganciclovir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hvert hætteglas indeholder ganciclovirnatrium svarende til 500 mg ganciclovir

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dette lægemiddel indeholder natrium. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

1 hætteglas

5 hætteglas

5. ANVENDELSMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Undgå at inhalere eller have direkte kontakt med pulveret i hætteglasset og undgå, at hud og slimhinder kommer i direkte kontakt med koncentratet/infusionsvæsken.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I – udfyldes nationelt]

{Name and Address}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILL-SKRIFT

<Fritaget fra krav om brailleskrift>

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ

{Cymevene og relaterede navne (see bilag I) styrke, lægemiddelform}
[Se bilag I – udfyldes nationelt]

Ganciclovir
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

500 mg

6. ANDET

INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Cymevene og relaterede navne (se bilag I) 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
(Se bilag I - Udfyldes nationalt)
ganciclovir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Cymevene
3. Sådan får du Cymevene
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Cymevene

Cymevene indeholder det aktive stof ganciclovir. Stoffet tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes antivirale lægemidler.

Hvorfor får du Cymevene

Cymevene anvendes til at behandle sygdomme, der skyldes et virus, der kaldes cytomegalovirus (CMV) hos patienter, som har et svagt immunforsvar. Det bruges også til at forebygge CMV-infektion efter organtransplantation eller under kemobehandling.

Det bruges til voksne og unge over 12 år.

- Virusset kan ramme alle dele af kroppen, også nethinden bag i øjet. Derfor kan dette virus give problemer med synet.
- Virusset kan ramme alle, men er særligt et problem hos dem, der har et svagt immunforsvar, hvor CMV kan forårsage alvorlig sygdom. Immunforsvaret kan svækkes af andre sygdomme (for eksempel AIDS) eller af medicin (for eksempel kemobehandling eller immunsupprimerende lægemidler).

2. Det skal du vide, før du begynder at få Cymevene

Du må ikke få Cymevene, hvis:

- du er allergisk over for ganciclovir, valganciclovir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Cymevene (angivet i punkt 6)
- du ammer (se underafsnittet "Amning").

Du må ikke få Cymevene, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Hvis du er i tvivl, skal du kontakte lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du får Cymevene.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du får Cymevene, hvis:

- du er allergisk over for aciclovir, valaciclovir, penciclovir eller famciclovir – dette er andre lægemidler mod virusinfektioner
- du har et lavt antal hvide blodlegemer, røde blodlegemer eller blodplader – du vil få taget en blodprøve før og under behandlingen
- du tidligere har haft problemer med antallet af blodlegemer i forbindelse med medicin
- du har problemer med nyrerne – lægen vil give dig en lavere dosis og tage flere blodprøver under behandlingen
- du får strålebehandling.

Hvis ét eller flere af disse punkter passer på dig (eller hvis du er usikker), skal du sige det til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, inden du får Cymevene.

Hold øje med bivirkninger

Cymevene kan forårsage alvorlige bivirkninger, som du straks skal fortælle lægen om. Hold øje med disse, mens du får Cymevene – lægen kan vælge at stoppe din behandling med Cymevene, og du kan få brug for akut behandling:

- lavt antal hvide blodlegemer med tegn på infektion - for eksempel ondt i halsen, sår i munden eller feber
- lavt antal røde blodlegemer – tegn på dette kan være åndenød, træthed, hjertebanken eller bleghed
- lavt antal blodplader – tegn på dette kan være, at du bløder mere eller lettere får blå mærker, har blod i urinen eller afføringen eller bløder fra tandkødet. Blødningen kan være omfattende.
- allergisk reaktion – tegn på dette kan være rødme og kløe på huden, hævet svælg, ansigt, læber eller mund, synkebesvær eller vejrtrækningsbesvær.

Kontakt straks lægen, hvis du bemærker én eller flere af ovenstående alvorlige bivirkninger. Se ”Alvorlige bivirkninger” øverst i afsnit 4 for mere information.

Prøver og undersøgelser

Lægen vil jævnligt tage blodprøver, mens du er i behandling med Cymevene. Det sker for at kontrollere, om den dosis, du får, er den rigtige for dig. I de første 2 uger vil der blive taget blodprøver ofte, herefter vil der gå længere tid imellem.

Børn og unge

Der er begrænset information om, hvor sikkert og effektivt Cymevene er til børn under 12 år.

Brug af anden medicin sammen med Cymevene

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det er særligt vigtigt, at du fortæller lægen eller apotekspersonalet det, hvis du tager følgende lægemidler:

- imipenem/cilastatin – anvendes til bakterieinfektioner
- pentamidin – anvendes til behandling af parasitter eller lungeinfektioner
- flucytosin, amphotericin B – anvendes til svampeinfektioner
- trimethoprim, trimethoprim/sulfamethoxazol, dapson – anvendes til bakterieinfektioner
- probenecid – anvendes til urinsur gig
- mycophenolatmofetil – anvendes efter organtransplantationer
- vincristin, vinblastin, doxorubicin – anvendes til behandling af kræft
- hydroxyurinstof – anvendes til behandling af polycytæmi, seglcelleanæmi og kræft
- didanosin, stavudin, zidovudin og alle andre lægemidler til behandling af HIV.

Hvis du tager et eller flere af disse lægemidler (eller hvis du er usikker), skal du sige det til lægen eller apotekspersonalet, inden du får Cymevene.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Graviditet

Cymevene må ikke anvendes af gravide kvinder, medmindre fordelene for moderen opvejer den mulige risiko for det ufødte barn.

Hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid, skal du spørge lægen til råds, før du får dette lægemiddel. Det skyldes, at Cymevene kan skade fostret.

Prævention

Du må ikke blive gravid, mens du får denne medicin. Det skyldes, at medicinen kan skade det ufødte barn.

Kvinder

Hvis du kan blive gravid, skal du bruge prævention, mens du er i behandling med Cymevene. Du skal fortsætte med at bruge prævention i mindst 30 dage, efter du er holdt op med at få Cymevene.

Mænd

Hvis din partner kan blive gravid, skal du bruge en barrieremetode (f.eks. kondom), mens du er i behandling med Cymevene. Du skal fortsætte med at bruge prævention i form af en barrieremetode i mindst 90 dage, efter du er holdt op med at få Cymevene.

Hvis du eller din partner bliver gravid, mens du er i behandling med Cymevene, skal du straks kontakte lægen.

Amning

Du må ikke få Cymevene, hvis du ammer. Hvis du skal have Cymevene, skal du holde op med at amme, inden du begynder behandlingen. Det er vigtigt, fordi mælken kan indeholde Cymevene.

Frugtbarhed

Cymevene kan påvirke frugtbarheden. Cymevene kan midlertidigt eller permanent stoppe mænds sædproduktion. Hvis du planlægger at få børn, skal du tale med lægen, inden du får Cymevene.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan føle dig søvnig, svimmel, forvirret eller usikker, og du kan miste balancen eller få kramper, mens du er i behandling med Cymevene. Hvis det sker, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner.

Cymevene indeholder natrium

Cymevene indeholder 43 mg natrium i hver 500 mg dosis. Hvis du er på natrium- eller saltfattig diæt, skal du tage hensyn til dette.

3. Sådan får du Cymevene

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Brug af lægemidlet

Du vil få Cymevene af en læge eller sygeplejerske. Cymevene gives gennem en slange i en blodåre. Det kaldes en intravenøs infusion og tager som regel 1 time.

Dosis af Cymevene er forskellig fra patient til patient. Lægen beregner din dosis på baggrund af

- din vægt
- din alder

- hvor godt dine nyrer virker
- dine blodprøver
- hvad du får medicinen for.

Det er også forskelligt, hvor tit man skal have Cymevene, og hvor længe behandlingen skal fortsætte.

- Du vil normalt få 1 eller 2 infusioner om dagen til at starte med.
- Hvis du får 2 infusioner om dagen, vil dette fortsætte i op til 21 dage.
- Efter de 21 dage vil lægen måske ordinere det 1 gang om dagen.

Hvis du har problemer med nyrerne eller blodtallene

Hvis du har problemer med nyrerne eller blodtallene, vil lægen måske foreslå en lavere dosis af Cymevene og tage lidt flere blodprøver i løbet af behandlingen.

Hvis du har fået for meget Cymevene

Kontakt lægen eller tag straks på hospitalet, hvis du tror, du har fået for meget Cymevene.

Hvis du har fået for meget, kan du opleve følgende:

- ondt i maven, diarré eller opkastning
- rysten eller kramper
- blod i urinen
- nyre- eller leverproblemer
- ændringer i blodtallene.

Hvis du holder op med at få Cymevene

Hold ikke op med at få Cymevene uden at have talt med lægen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger kan forekomme med denne medicin:

Alvorlige bivirkninger

Kontakt straks lægen, hvis du bemærker én eller flere af følgende alvorlige bivirkninger – lægen kan vælge at stoppe behandlingen med Cymevene, og du kan have brug for akut behandling:

Meget almindelig: kan påvirke flere end 1 ud af 10 patienter

- lavt antal hvide blodlegemer – med tegn på infektion, for eksempel ondt i halsen, sår i munden eller feber
- lavt antal røde blodlegemer – tegn på dette kan være åndenød, træthed, hjertebanken eller blegthed.

Almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter

- lavt antal blodplader – tegn på dette kan være, at du bløder mere eller lettere får blå mærker, har blod i urinen eller afføringen eller bløder fra tandkødet. Blødningen kan være voldsom.

Ikke almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter

- allergisk reaktion – tegn på dette kan være rødme og kløe på huden, hævet svælg, ansigt, læber eller mund, synkebesvær eller vejrtrækningsbesvær.

Kontakt straks lægen, hvis du oplever én eller flere af ovenstående bivirkninger.

Andre bivirkninger

Kontakt lægen, hvis du oplever én eller flere af følgende bivirkninger:

Meget almindelig: kan påvirke flere end 1 ud af 10 patienter

- diarré
- åndenød.

Almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter

- hovedpine
- søvnproblemer
- feber, kulderystelser eller nattesved
- træthed, svimmelhed, svaghed eller almindelig utilpashed
- depression, uro, forvirring eller unormale tanker
- smerter
- øresmerter
- hænder og fødder føles svage eller følelseløse, hvilket kan påvirke balancen
- muskelsmerter eller -kramper
- ryg-, bryst- eller ledsmerter
- problemer med synet eller smerter i øjet
- eksem, hudproblemer, kløe
- føleforstyrrelser eller prikkende/kildende/brændende fornemmelse i huden
- kramper
- hoste
- kvalme og opkastning
- synkebesvær
- ændret smagssans
- appetitløshed, madlede eller vægttab
- mavesmerter, forstoppelse, luft fra tarmen, fordøjelsesbesvær
- urininfektion – tegn på dette kan være feber, hyppig vandladning, smerter ved vandladning
- trøske og trøske i munden
- bakterieinfektion i huden – tegn på dette kan være rødme, smerte og hævelse i huden
- blodforgiftning (sepsis)
- ændringer i blodtallene
- lever- og nyreproblemer, påvist i laboratorieprøver
- reaktion i huden, hvor medicinen er givet, for eksempel rødme, smerter og hævelse.

Ikke almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter

- hårtab
- døvhed
- mundsår
- nældefeber, tør hud
- rastløs uro eller nervøsitet
- øjeninfektion (konjunktivitis)
- unormale tanker eller følelser, manglende realitetssans
- blod i urinen
- skælven, rysten
- udspilet mave
- uregelmæssig hjerterytme (puls)
- lavt blodtryk, som kan få dig til at føle dig svimmel eller besvime
- alvorlige nyreproblemer, påvist i laboratorieprøver
- lavt antal røde blodlegemer, påvist i laboratorieprøver
- barnløshed hos mænd – se afsnittet 'Frugtbarhed'
- betændelse i bugspytkirtlen – tegn på dette kan være voldsomme mavesmerter, der spreder sig til ryggen.

Sjælden: kan påvirke op til 1 ud af 1000 patienter

- udslæt
- hallucinationer – hvor man hører eller ser ting, der ikke er der.

Bivirkninger hos børn og unge

Følgende bivirkninger er hyppigere hos børn:

- feber
- mavesmerter
- lavt antal hvide blodlegemer.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen (se detaljer nedenfor). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Pulver: Kræver ikke særlige opbevaringsforhold. Må ikke anvendes efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den angivne måned.

Efter rekonstitution:

Kemisk og fysisk stabilitet er påvist for det rekonstituerede koncentrat i 12 timer ved 25 °C efter opløsning i vand til injektionsvæsker. Må ikke opbevares i køleskab eller fryses.

Ud fra en mikrobiologisk betragtning skal det rekonstituerede koncentrat anvendes straks. Ansvar for vedrørende opbevaringstid og opbevaringsforhold i brug ligger hos brugeren, hvis koncentratet ikke anvendes omgående.

Efter fortynding med infusionsvæsker (natriumchlorid 0,9%, glucose 5%, Ringers opløsning eller Ringer-lactat):

Kemisk og fysisk stabilitet er påvist i 24 timer ved 2 °C til 8 °C (må ikke fryses).

Ud fra en mikrobiologisk betragtning skal Cymevene infusionsvæske anvendes straks. Ansvar for vedrørende opbevaringstid og opbevaringsforhold i brug ligger hos brugeren, hvis infusionsvæsken ikke anvendes straks, og opbevaringstiden bør ikke være længere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre rekonstitution og fortynding er foregået under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Cymevene indeholder:

- Aktivt indholdsstof: ganciclovir. Hvert hætteglas indeholder 500 mg ganciclovir som ganciclovirnatrium. Efter rekonstitution af pulveret indeholder 1 ml koncentrat 50 mg ganciclovir.
- Øvrige indholdstoffer: natriumhydroxid og saltsyre.

Udseende og pakningsstørrelser

Cymevene er et hvidt til råhvidt pulver til koncentrat til infusionsvæske, der leveres i enkelt-dosis-hætteglas af glas med gummiprop og aluminiumshætte, der kan vippes af. Det rekonstituerede Cymevene-koncentrat kan variere i farve fra farveløs til lysegul.

Hætteglas med Cymevene fås i pakninger med 1 eller 5 stk.
Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

<{Medlemslandets navn}><{Lægemidlets navn}

<{Medlemslandets navn}><{Lægemidlets navn}

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

INSTRUKTIONER FOR ANVENDELSE OG HÅNDTERING

Se produktresumé for fuldstændig information.

Administration

Advarsel:

Ganciclovir skal administreres ved intravenøs infusion over 1 time i en koncentration på maksimalt 10 mg/ml. Må ikke gives hurtigt eller som intravenøs bolusinjektion, da dette kan medføre meget høje plasmaværdier, der kan øge ganciclovirs toksicitet.

Ganciclovir må ikke administreres ved intramuskulær eller subkutan injektion, da den høje pH-værdi (~11) i ganciclovir-infusionsvæsken kan medføre svær vævsirritation.

De anbefalede doser, doseringsfrekvenser og infusionshastigheder må ikke overskrides.

Cymevene er pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Efter rekonstitution er Cymevene en farveløs til let gullig opløsning stort set uden synlige partikler.

Infusionen skal gives i en vene med tilstrækkelig blodgennemstrømning, helst via plastikkanyle.

Der skal udvises forsigtighed ved håndtering af Cymevene.

Da Cymevene vurderes at være potentielt teratogent og karcinogent hos mennesker, skal der udvises forsigtighed ved håndtering. Undgå at inhalere eller have direkte kontakt med pulveret i hætteglassene og undgå, at hud og slimhinder kommer i direkte kontakt med det rekonstituerede koncentrat.

Cymevene-opløsninger er basiske (pH ~11). Hvis der opstår kontakt, skal det berørte område vaskes grundigt med sæbe og vand og øjne skylles grundigt med almindeligt vand.

Fremstilling af det rekonstituerede koncentrat:

Der skal anvendes aseptisk teknik gennem hele processen ved rekonstituering af lyofiliseret Cymevene.

1. Vip hættten af, så gummiproppen blottes. Træk 10 ml vand til injektionsvæsker op i en sprøjte, stik nålen gennem midten af gummiproppen og injicér vandet langsomt i hætteglasset med nålen pegende mod hætteglassets væg. **Brug ikke bakteriostatisk vand til injektionsvæsker indeholdende parabener (parahydroxybenzoater), da disse er uforligelige med Cymevene.**

2. Rotér forsigtigt hætteglasset, så alt pulveret bliver vådt.

3. Vend/rotér forsigtigt hætteglasset i nogle minutter, indtil alt pulveret er opløst, og væsken fremstår klar.

4. Det rekonstituerede koncentrat skal omhyggeligt kontrolleres for at sikre, at pulveret er opløst, og at koncentratet fremstår klart og stort set uden synlige partikler, inden den fortyndes med en forligelig infusionsvæske. Rekonstitueret Cymevene-koncentrat kan variere i farve, fra farveløs til lysegul.

Fremstilling af færdig fortyndet infusionsvæske:

Baseret på patientens vægt trækkes det relevante volumen op af hætteglasset med en sprøjte og fortyndes yderligere til en egnet infusionsvæske. Tilsæt 100 ml infusionsvæske til det rekonstituerede koncentrat. Koncentration over 10 mg/ml i infusionsvæsken frarådes.

Natriumchloridinfusionsvæske, glucoseinfusionsvæske 5%, Ringer-infusionsvæske og Ringer-lactat-infusionsvæske er dokumenteret kemisk og fysisk forligelige med Cymevene.

Cymevene bør ikke blandes med andre intravenøse lægemidler.

Den fortyndede infusionsvæske infunderes intravenøst over 1 time, som beskrevet i pkt. 4.2. Må ikke administreres intramuskulært eller subkutant, da ganciclovir-infusionsvæskens høje pH (~11) kan forårsage svær vævsirritation.

Bortskaffelse

Til éngangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.