

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Σημείωση:

Αυτή η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης είναι η έκβαση της διαδικασίας διαιτησίας στην οποία αναφέρεται η παρούσα απόφαση της Επιτροπής.

Οι πληροφορίες του προϊόντος μπορεί να ενημερώνονται στη συνέχεια από τις αρμόδιες αρχές των Κρατών Μελών, σε συνεργασία με το Κράτος Μέλος Αναφοράς, ανάλογα με την περίπτωση, σύμφωνα με τις διαδικασίες που προβλέπονται στο Κεφάλαιο 4 του Τίτλου ΙΙΙ της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ
ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cymevene και λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα I) 500 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 mg γκανσικλοβίρης (ως νατριούχο γκανσικλοβίρη).

Μετά από την ανασύσταση με 10 mL ύδατος για ενέσιμα, κάθε mL παρέχει 50 mg γκανσικλοβίρης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση: περίπου 43 mg (2 mEq) νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό διάλυμα).

Λευκή έως υπόλευκη συμπαγής κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Cymevene ενδείκνυται σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας από 12 ετών για τη:

- θεραπεία της νόσου από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς
- πρόληψη της νόσου CMV σε ασθενείς με επαγόμενη από φάρμακο ανοσοκαταστολή (για παράδειγμα μετά από μεταμόσχευση οργάνου ή χημειοθεραπεία για τον καρκίνο).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες για την κατάλληλη χρήση των αντικών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Θεραπεία της νόσου CMV σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας από 12 ετών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία

- Αγωγή εφόδου: 5 mg/kg χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση επί μία ώρα, κάθε 12 ώρες για 14 - 21 ημέρες.
- Αγωγή συντήρησης: Για τους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς σε κίνδυνο υποτροπής, μπορεί να χορηγηθεί θεραπεία συντήρησης. 5 mg/kg χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση επί μία ώρα, μία φορά ημερησίως για 7 ημέρες ανά εβδομάδα ή 6 mg/kg μία φορά ημερησίως για 5 ημέρες ανά εβδομάδα. Η διάρκεια της θεραπείας συντήρησης θα πρέπει να προσδιορίζεται σε ατομική βάση. Θα πρέπει να γίνεται παραπομπή στις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας.
- Αγωγή για την εξέλιξη της νόσου: Οποιοσδήποτε ασθενής, στον οποίο η νόσος CMV εξελίσσεται, είτε κατά τη διάρκεια της αγωγής συντήρησης ή γιατί η αγωγή με γκανσικλοβίρη έχει αποσυρθεί, μπορεί να επαναλάβει την αγωγή χρησιμοποιώντας το θεραπευτικό σχήμα εφόδου.

Πρόληψη της νόσου CMV σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας από 12 ετών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία χρησιμοποιώντας προφύλαξη ή προληπτική θεραπεία

- Προφύλαξη:

5 mg/kg χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση επί μία ώρα, μία φορά ημερησίως για 7 ημέρες ανά εβδομάδα ή 6 mg/kg μία φορά ημερησίως για 5 ημέρες ανά εβδομάδα. Η διάρκεια της προφύλαξης βασίζεται στον κίνδυνο νόσου CMV. Θα πρέπει να γίνεται παραπομπή στις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας.

- Προληπτική θεραπεία:

Θεραπεία εφόδου: 5 mg/kg χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση επί μία ώρα, κάθε 12 ώρες για 7 - 14 ημέρες.

Θεραπεία συντήρησης: 5 mg/kg χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση επί μία ώρα, μία φορά ημερησίως για 7 ημέρες ανά εβδομάδα ή 6 mg/kg μία φορά ημερησίως για 5 ημέρες ανά εβδομάδα. Η διάρκεια της θεραπείας συντήρησης βασίζεται στον κίνδυνο νόσου CMV. Θα πρέπει να γίνεται παραπομπή στις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας.

Νεφρική δυσλειτουργία

Για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η δόση της γκανσικλοβίρης θα πρέπει να τροποποιείται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης όπως εμφανίζεται στον πίνακα που ακολουθεί (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Τροποποιήσεις της δόσης για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:

CrCl	Δόση εφόδου	Δόση συντήρησης
>70 mL/min	5,0 mg/kg ανά 12 ώρες	5,0 mg/kg/ημέρα
50-69 mL/λεπτό	2,5 mg/kg ανά 12 ώρες	2,5 mg/kg/ημέρα
25-49 mL/λεπτό	2,5 mg/kg/ημέρα	1,25 mg/kg/ημέρα
10-24 mL/λεπτό	1,25 mg/kg/ημέρα	0,625 mg/kg/ημέρα
<10 mL/λεπτό	1,25 mg/kg 3x/εβδομάδα μετά από την αιμοκάθαρση	0,625 mg/kg 3x/εβδομάδα μετά από την αιμοκάθαρση

Η εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης μπορεί να υπολογιστεί από την κρεατινίνη ορού χρησιμοποιώντας τους ακόλουθους τύπους:

Για άνδρες: $(140 - \text{ηλικία [έτη]}) \times (\text{βάρους σώματος [kg]})$
 $(72) \times (0,011 \times \text{κρεατινίνη ορού [micromol/L]})$

Για γυναίκες: $0,85 \times \text{τιμή άνδρα}$

Καθώς συνιστώνται τροποποιήσεις της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η κρεατινίνη ορού ή τα εκτιμώμενα επίπεδα κάθαρσης κρεατινίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται.

Σοβαρή λευκοπενία, ουδετεροπενία, αναιμία, θρομβοπενία και πανκυτταροπενία

Βλ. παράγραφο 4.4 πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Σε περίπτωση σημαντικής μείωσης των τιμών των αιματολογικών εξετάσεων κατά τη διάρκεια της αγωγής με γκανσικλοβίρη, θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο θεραπείας με αιμοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες και/ή διακοπής της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Ηλικιωμένοι

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια της γκανσικλοβίρης στους ηλικιωμένους. Δεδομένου ότι η νεφρική λειτουργία επιδεινώνεται με την ηλικία, η γκανσικλοβίρη θα πρέπει να χορηγείται στους ηλικιωμένους ασθενείς έχοντας λάβει ιδιαίτερος υπόψη τη νεφρική τους κατάσταση (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι πληροφορίες για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της γκανσικλοβίρης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών, συμπεριλαμβανομένων των νεογνών, είναι περιορισμένες (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1). Τα παρόντα διαθέσιμα παιδιατρικά δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για τη δοσολογία. Θα πρέπει να γίνεται παραπομπή στις θεραπευτικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Τρόπος χορήγησης

Προσοχή:

Η γκανσικλοβίρη πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 1 ώρας σε συγκέντρωση που δεν υπερβαίνει τα 10 mg/mL. Να μη χορηγείται με ταχεία ή bolus ενδοφλέβια ένεση γιατί τα υπερβολικά επίπεδα στο πλάσμα που θα προκύψουν ενδέχεται να αυξήσουν την τοξικότητα της γκανσικλοβίρης.

Να μη χορηγείται με ενδομυϊκή ή υποδόρια ένεση γιατί αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρό ερεθισμό του ιστού λόγω του υψηλού pH (~11) των διαλυμάτων της γκανσικλοβίρης (βλ. παράγραφο 4.8).

Η συνιστώμενη δόση, η συχνότητα και οι ρυθμοί έγχυσης δεν θα πρέπει να υπερβαίνονται.

Το Cymevene είναι κόνις για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Μετά από την ανασύσταση, το Cymevene είναι ένα άχρωμο έως ελαφρώς υποκίτρινο διάλυμα, πρακτικά ελεύθερο ορατών σωματιδίων.

Η έγχυση θα πρέπει να πραγματοποιείται στη φλέβα με επαρκή ροή αίματος, κατά προτίμηση μέσω πλαστικού καθετήρα.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Προφύλαξη που πρέπει να λαμβάνεται πριν από το χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος:

Δεδομένου ότι η γκανσικλοβίρη θεωρείται δυνητικός τερατογόνος και καρκινογόνος παράγοντας στους ανθρώπους, θα πρέπει να δίνεται προσοχή στον χειρισμό της (βλ. παράγραφο 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή στη βαλγκανσικλοβίρη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Διασταυρούμενη υπερευαισθησία

Εξαιτίας της ομοιότητας της χημικής δομής της γκανσικλοβίρης και αυτής της ασικλοβίρης και της πενσικλοβίρης, είναι δυνατό να εμφανιστεί αντίδραση διασταυρούμενης υπερευαισθησίας ανάμεσα σε αυτά τα φάρμακα. Επομένως, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του Cymevene σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην ασικλοβίρη ή την πενσικλοβίρη (ή στα προφάρμακά τους, βαλασικλοβίρη ή φαμσικλοβίρη, αντίστοιχα).

Μεταλλαξιγένεση, τερατογένεση, καρκινογένεση, γονιμότητα και αντισύλληψη

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με γκανσικλοβίρη, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο. Σε μελέτες σε ζώα η γκανσικλοβίρη φάνηκε να είναι μεταλλαξιόγόνος, τερατογόνος, اسپρματογόνος και καρκινογόνος και να διαταράσσει τη γονιμότητα. Θεωρείται πιθανό ότι η γκανσικλοβίρη προκαλεί προσωρινή ή οριστική αναστολή της σπερματογένεσης (βλ. παραγράφους 4.6, 4.8 και 5.3).

Ως εκ τούτου, η γκανσικλοβίρη θα πρέπει να θεωρείται δυνητικά τερατογόνος και καρκινογόνος για τους ανθρώπους, με δυνατότητα πρόκλησης συγγενών δυσπλασιών και καρκίνων. Επομένως, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να καθοδηγούνται να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της αγωγής και για τουλάχιστον 30 ημέρες στη συνέχεια. Οι άνδρες πρέπει να καθοδηγούνται να χρησιμοποιούν προφυλακτικό ως αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και για τουλάχιστον 90 ημέρες στη συνέχεια, εκτός αν είναι βέβαιο ότι η σύντροφός τους δεν διατρέχει κίνδυνο εγκυμοσύνης (βλ. παραγράφους 4.6, 4.8 και 5.3).

Η χρήση της γκανσικλοβίρης απαιτεί εξαιρετική προσοχή, ειδικά στον παιδιατρικό πληθυσμό, δεδομένης της πιθανότητας για καρκινογένεση μακροπρόθεσμα καθώς και για τοξικότητα στο αναπαραγωγικό σύστημα. Τα οφέλη της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά σε κάθε περίπτωση και θα πρέπει να υπερτερούν με σαφή τρόπο των κινδύνων (βλ. παράγραφο 4.2).

Ανατρέξτε στις κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας.

Μυελοκαταστολή

Το Cymevene θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αιματολογική κυτταροπενία ή ιστορικό σχετιζόμενης με το φάρμακο αιματολογικής κυτταροπενίας και σε ασθενείς που λαμβάνουν ακτινοθεραπεία.

Σοβαρή λευκοπενία, ουδετεροπενία, αναιμία, θρομβοπενία, πανκυτταροπενία και καταστολή του μυελού των οστών έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με γκανσικλοβίρη. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά εάν ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων είναι μικρότερος από 500 κύτταρα/ μL ή εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι μικρότερος από 25.000 κύτταρα/ μL ή εάν η τιμή της αιμοσφαιρίνης είναι μικρότερη από 8 g/dL (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Συνιστάται η παρακολούθηση της γενικής εξέτασης αίματος, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των αιμοπεταλίων, κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ενδέχεται να απαιτείται αυξημένη παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Κατά τη διάρκεια των πρώτων 14 ημερών της χορήγησης, συνιστάται ο προσδιορισμός του αριθμού των λευκοκυττάρων (κατά προτίμηση με ανάλυση ανά λευκοκυτταρικό τύπο) να διενεργείται κάθε δεύτερη ημέρα. Στους ασθενείς με χαμηλά αρχικά επίπεδα ουδετερόφιλων (<1.000 ουδετερόφιλα/ μL), στους ασθενείς που εμφάνισαν λευκοπενία κατά τη διάρκεια της προηγούμενης θεραπείας με άλλες μυελοτοξικές ουσίες, και στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, αυτή η παρακολούθηση θα πρέπει να πραγματοποιείται ημερησίως.

Για τους ασθενείς με σοβαρή λευκοπενία, ουδετεροπενία, αναιμία και/ή θρομβοπενία συνιστάται να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης θεραπείας με αιμοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες και/ή διακοπής της θεραπείας με γκανσικλοβίρη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας (ειδικά αιματολογικής τοξικότητας). Απαιτείται μείωση της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Χρήση με άλλα φάρμακα

Έχουν αναφερθεί σπασμοί σε ασθενείς που λαμβάνουν ιμιπενέμη-σιλαστατίνη και γκανσικλοβίρη. Η γκανσικλοβίρη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με ιμιπενέμη-σιλαστατίνη εκτός εάν τα πιθανά οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων (βλ. παράγραφο 4.5).

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με γκανσικλοβίρη και διδανοσίνη, φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι είναι μυελοκατασταλτικά, ή που επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία πρόσθετης τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.5).

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 2 mmol (43 mg) νατρίου ανά δόση 500 mg. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς υπό δίαιτα με ελεγχόμενη πρόσληψη νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Προβενεσίδη

Η προβενεσίδη χορηγούμενη με από του στόματος γκανσικλοβίρη είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά μειωμένη νεφρική κάθαρση της γκανσικλοβίρης και οδήγησε σε κλινικά σημαντική αυξημένη έκθεση. Η επίδραση αυτού του είδους αναμένεται, επίσης, κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης ενδοφλέβιας γκανσικλοβίρης και προβενεσίδης. Επομένως, οι ασθενείς που λαμβάνουν προβενεσίδη και Cymevene θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τοξικότητα της γκανσικλοβίρης.

Διδανοσίνη

Οι συγκεντρώσεις της διδανοσίνης στο πλάσμα βρέθηκαν να είναι σταθερά αυξημένες όταν χορηγήθηκε μαζί με την γκανσικλοβίρη. Στις ενδοφλέβιες δόσεις των 5 και 10 mg/kg/ημέρα, έχει παρατηρηθεί αύξηση στην AUC της διδανοσίνης, η οποία κυμαίνεται από 38% έως 67%. Δεν υπήρξε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις της γκανσικλοβίρης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τοξικότητα της διδανοσίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Μυκοφαινολάτη μοφετίλ, σταβουδίνη, τριμεθοπρίμη και ζιδοβουδίνη

Δεν έχουν παρατηρηθεί σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν η γκανσικλοβίρη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με μυκοφαινολάτη μοφετίλ, σταβουδίνη, τριμεθοπρίμη ή ζιδοβουδίνη.

Άλλα αντιρετροϊκά

Τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 δεν διαδραματίζουν κανένα ρόλο στη φαρμακοκινητική της γκανσικλοβίρης. Κατά συνέπεια, δεν αναμένονται φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με αναστολείς πρωτεάσης και μη-νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Ιμιπενέμη–σιλαστατίνη

Έχουν αναφερθεί σπασμοί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα γκανσικλοβίρη και ιμιπενέμη–σιλαστατίνη. Τα φάρμακα αυτά δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα εκτός εάν τα πιθανά οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων (βλ. Παράγραφο 4.4).

Άλλες πιθανές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Η τοξικότητα μπορεί να ενισχυθεί όταν η γκανσικλοβίρη συγχωρηγείται με άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι είναι μυελοκατασταλτικά ή σχετιζόμενα με νεφρική δυσλειτουργία (όπως είναι η δαψόνη, η πενταμιδίνη, η φλουκυτοσίνη, η βινκριστίνη, η βινβλαστίνη, η δοξορουβικίνη, η αμφοτερικίνη B, η μυκοφαινόλη μοφετίλ, η τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη και η υδροξυουρία) καθώς και τα νουκλεοσιδικά ανάλογα (συμπεριλαμβανομένης της ζιδοβουδίνης). Επομένως, τα φάρμακα αυτά θα πρέπει να εξετάζονται για ταυτόχρονη χρήση με γκανσικλοβίρη μόνο εάν τα πιθανά οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γονιμότητα

Στις μελέτες σε ζώα, η γκανσικλοβίρη διατάραξε τη γονιμότητα σε αρρένες και θήλειες επίμυες. Βάσει της εμφάνισης ασπερματογένεσης στις εκθέσεις της γκανσικλοβίρης κάτω από τα θεραπευτικά επίπεδα σε μελέτες σε ζώα, θεωρείται πιθανό ότι η γκανσικλοβίρη ενδέχεται να προκαλέσει προσωρινή ή οριστική αναστολή της σπερματογένεσης στους ανθρώπους (βλ. παράγραφο 4.4).

Κύηση

Η ασφάλεια της γκανσικλοβίρης για χρήση σε έγκυες γυναίκες δεν έχει θεμελιωθεί. Ωστόσο, η γκανσικλοβίρη διέρχεται άμεσα στον ανθρώπινο πλακούντα. Σε μελέτες σε ζώα, η γκανσικλοβίρη σχετίστηκε με αναπαραγωγική τοξικότητα και τερατογένεση (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.3). Επομένως, η γκανσικλοβίρη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε εγκύους γυναίκες εκτός εάν η κλινική ανάγκη για τη θεραπεία της γυναίκας υπερσκελίζει τον πιθανό κίνδυνο τερατογένεσης για το έμβρυο.

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Ως αποτέλεσμα της πιθανότητας για αναπαραγωγική τοξικότητα και τερατογένεση, οι γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα πρέπει να συμβουλευονται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 30 ημέρες μετά από τη θεραπεία. Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να χρησιμοποιούν προφυλακτικό ως μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια, και για τουλάχιστον 90 ημέρες μετά από τη θεραπεία με γκανσικλοβίρη, εκτός εάν είναι βέβαιο ότι η σύντροφός τους δεν διατρέχει κίνδυνο εγκυμοσύνης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.3).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η γκανσικλοβίρη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα, αλλά η πιθανότητα έκκρισης της γκανσικλοβίρης στο μητρικό γάλα και πρόκλησης σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο θηλάζον βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Επομένως, ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με γκανσικλοβίρη (βλ. παράγραφο 4.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η γκανσικλοβίρη μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Στους ασθενείς υπό θεραπεία με γκανσικλοβίρη, οι σοβαρότερες και πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου είναι οι αιματολογικές αντιδράσεις και περιλαμβάνουν την ουδετεροπενία, την αναιμία και τη θρομβοπενία. Άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου παρουσιάζονται στον πίνακα που ακολουθεί.

Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων υπό μορφή πίνακα

<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:</i> Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Σηψαιμία Κυτταρίτιδα Ουρολοίμωξη Λοιμώξεις από Candida, συμπεριλαμβανομένης της καντιντίασης του στόματος.
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:</i> Πολύ συχνές ($\geq 1/10$): Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Ουδετεροπενία Αναιμία Θρομβοπενία Λευκοπενία Πανκυτταροπενία Ανεπάρκεια του μυελού των οστών Ακοκκιοκυττάρωση* Απλαστική αναιμία* Κοκκιοκυτταροπενία*
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i> Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	Αναφυλακτική αντίδραση
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i> Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Μειωμένη όρεξη Ανορεξία Σωματικό βάρος μειωμένο
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές:</i> Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Κατάθλιψη Άγχος Συγχυτική κατάσταση Μη φυσιολογική σκέψη Διέγερση Ψυχωσική διαταραχή Ψευδαισθήσεις*

<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i> Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Κεφαλαλγία Αϋπνία Δυσγευσία (διαταραχή της γεύσης) Υπαισθησία Παραισθησία Περιφερική νευροπάθεια Σπασμός Ζάλη
Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	Τρόμος
<i>Οφθαλμικές διαταραχές:</i> Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Οίδημα ωχράς κηλίδας Αποκόλληση αμφιβληστροειδούς Εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος Πόνος του οφθαλμού Έκπτωση της όρασης
Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	Επιπεφυκίτιδα
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:</i> Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Ωταλγία
Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	Κώφωση
<i>Καρδιακές διαταραχές:</i> Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	Καρδιακές αρρυθμίες
<i>Αγγειακές διαταραχές:</i> Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	Υπόταση
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:</i> Πολύ συχνές ($\geq 1/10$):	Δύσπνοια
Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Βήχας
<i>Γαστρεντερικές διαταραχές:</i> Πολύ συχνές ($\geq 1/10$):	Διάρροια
Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Ναυτία Έμετος Κοιλιακό άλγος Άλγος άνω κοιλιακής χώρας Δυσκοιλιότητα Μετεωρισμός Δυσφαγία Δυσπεψία
Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	Διάταση της κοιλίας Εξέλκωση του στόματος Παγκρεατίτιδα
<i>Διαταραχές ήπατος και των χοληφόρων:</i> Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη
Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη

<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	
Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Δερματίτιδα Νυχτερινές εφιδρώσεις Κνησμός
Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	Αλωπεκία Κνίδωση Ξηροδερμία
Σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$):	Εξάνθημα*
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	
Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Οσφυαλγία Μυαλγία Αρθραλγία Μυϊκοί σπασμοί
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:</i>	
Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Νεφρική κάθαρση κρεατινίνης μειωμένη Νεφρική δυσλειτουργία Κρεατινίνη αίματος αυξημένη
Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	Αιματουρία Νεφρική ανεπάρκεια
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:</i>	
Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	Στείρωση αρρενος
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	
Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Κόπωση Πυρεξία Ρίγη Άλγος Θωρακικό άλγος Αίσθημα κακουχίας Εξασθένιση Αντίδραση της θέσης ένεσης

Σημείωση: Η βαλγκανσικλοβίρη είναι ένα προφάρμακο της γκανσικλοβίρης και οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με τη βαλγκανσικλοβίρη μπορεί να αναμένεται να εμφανιστούν με τη γκανσικλοβίρη. Η από του στόματος γκανσικλοβίρη δεν είναι πλέον διαθέσιμη αλλά οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που έχουν αναφερθεί με τη χρήση της μπορεί να αναμένεται να εμφανιστούν επίσης στους ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια γκανσικλοβίρη. Επομένως, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου που αναφέρθηκαν με την ενδοφλέβια ή την από του στόματος γκανσικλοβίρη ή με τη βαλγκανσικλοβίρη περιλαμβάνονται στον πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

***Οι συχνότητες αυτών των ανεπιθύμητων αντιδράσεων προέρχονται από την εμπειρία μετά από την κυκλοφορία. Όλες οι άλλες κατηγορίες συχνότητας βασίζονται στη συχνότητα που καταγράφηκε σε κλινικές δοκιμές.*

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Ουδετεροπενία

Ο κίνδυνος ουδετεροπενίας δεν είναι προβλέψιμος επί τη βάση του αριθμού των ουδετεροφίλων πριν από τη θεραπεία. Η ουδετεροπενία συνήθως εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της πρώτης ή δεύτερης εβδομάδας της θεραπείας εφόδου και μετά από τη χορήγηση αθροιστικής δόσης ≤ 200 mg/kg. Ο αριθμός των κυττάρων συνήθως ομαλοποιείται σε διάστημα 2 έως 5 ημερών μετά από τη διακοπή του φαρμάκου ή τη μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Θρομβοπενία

Οι ασθενείς με χαμηλό αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων (<100.000/mL) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοπενίας. Οι ασθενείς με ιατρογενή ανοσοκαταστολή εξαιτίας της θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο θρομβοπενίας σε σχέση με τους ασθενείς με AIDS (βλ. παράγραφο 4.4). Η σοβαρή θρομβοπενία μπορεί να σχετίζεται με δυνητικά απειλητική για τη ζωή αιμορραγία.

Σπασμοί

Έχουν αναφερθεί σπασμοί σε ασθενείς που λαμβάνουν ιμιπενέμη-σιλαστατίνη και γκανσικλοβίρη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Αποκόλληση αμφιβληστροειδούς

Αυτή η ανεπιθύμητη αντίδραση έχει αναφερθεί μόνο σε μελέτες με ασθενείς με AIDS οι οποίοι έλαβαν αγωγή με Cymevene για αμφιβληστροειδίτιδα από CMV.

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Στους ασθενείς που λαμβάνουν γκανσικλοβίρη εμφανίζονται συχνά αντιδράσεις της θέσης ένεσης. Το Cymevene θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με τις συστάσεις στην παράγραφο 4.2 ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος τοπικού ερεθισμού του ιστού.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες ασφάλειας με την γκανσικλοβίρη σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών αλλά βάσει της εμπειρίας με τη βαλγκανσικλοβίρη, ένα προφάρμακο της γκανσικλοβίρης, το συνολικό προφίλ ασφάλειας του δραστικού φαρμάκου είναι παρόμοιο στους παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς. Ωστόσο, τα ποσοστά συγκεκριμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων, όπως είναι η πυρεξία και το κοιλιακό άλγος, τα οποία μπορεί να είναι χαρακτηριστικά του παιδιατρικού πληθυσμού εμφανίζονται συχνότερα στους παιδιατρικούς συγκριτικά με τους ενήλικες ασθενείς. Η ουδετεροπενία εμφανίζεται επίσης συχνότερα στους παιδιατρικούς ασθενείς, αλλά δεν υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στην ουδετεροπενία και οι λοιμώδεις ανεπιθύμητες αντιδράσεις στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Διατίθενται μόνο περιορισμένα δεδομένα σε νεογνά ή βρέφη με HIV/AIDS ή συμπτωματική συγγενή λοίμωξη από CMV, τα οποία έλαβαν θεραπεία με βαλγκανσικλοβίρη ή γκανσικλοβίρη. Ωστόσο, το προφίλ ασφάλειας φαίνεται να συνάδει με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της βαλγκανσικλοβίρης/γκανσικλοβίρης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Έχουν ληφθεί αναφορές υπερδοσολογίας με την ενδοφλέβια γκανσικλοβίρη, ορισμένες με θανατηφόρες εκβάσεις, τόσο από τις κλινικές δοκιμές όσο και από την εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Η πλειονότητα των αναφορών είτε δεν σχετίζονταν με οποιοσδήποτε

ανεπιθύμητες αντιδράσεις, ή περιελάμβανε μία ή περισσότερες από τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρονται στη συνέχεια:

- Αιματολογική τοξικότητα: μυελοκαταστολή, συμπεριλαμβανομένης της πανκυτταροπενίας, της μυελοειδούς απλασίας, της λευκοπενίας, της ουδετεροπενίας, της κοκκιοκυτταροπενίας
- Ηπατοτοξικότητα: ηπατίτιδα, διαταραχή ηπατικής λειτουργίας
- Νεφρική τοξικότητα: επιδείνωση της αιματοουρίας σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αυξημένη κρεατινίνη.
- Γαστρεντερική τοξικότητα: κοιλιακό άλγος, διάρροια, έμετος
- Νευροτοξικότητα: γενικευμένος τρόμος, σπασμοί

Αντιμετώπιση

Η γκανσικλοβίρη απομακρύνεται μέσω αιμοκάθαρσης, επομένως η αιμοκάθαρση μπορεί να επιφέρει όφελος στη μείωση της έκθεσης στο φάρμακο σε ασθενείς που λαμβάνουν υπερδοσολογία γκανσικλοβίρης (βλ. παράγραφο 5.2).

Επιπρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

Νεφρική δυσλειτουργία: Αναμένεται ότι η υπερδοσολογία της γκανσικλοβίρης θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυξημένη νεφρική τοξικότητα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν ειδικές πληροφορίες

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντικατα για συστηματική χρήση, απευθείας δρώντα αντικατα, νουκλεοσίδες και νουκλεοτίδια εκτός των αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης, κωδικός ATC: J05AB06

Μηχανισμός δράσης

Η γκανσικλοβίρη είναι ένα συνθετικό ανάλογο της 2'-δεοξυγουανοσίνης, η οποία αναστέλλει την αντιγραφή των ιών του έρπητα τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. Οι ευαίσθητοι άνθρωποι ιοί περιλαμβάνουν τον ανθρώπινο μεγαλοκυτταροϊό (HCMV), τον ιό του απλού έρπη -1 και -2 (HSV-1 και HSV-2), τον ανθρώπινο ιό έρπη -6, -7 και -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), τον ιό Epstein-Barr (EBV), τον ιό ανεμευλογιάς-ζωστήρα (VZV) και τον ιό της ηπατίτιδας Β. Οι κλινικές μελέτες έχουν περιοριστεί στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με λοίμωξη από CMV.

Σε κύτταρα με λοίμωξη από CMV, η γκανσικλοβίρη αρχικώς φωσφορυλιώνεται προς μονοφωσφορική γκανσικλοβίρη από την ιική πρωτεϊνική κινάση, UL97. Περαιτέρω φωσφορυλίωση λαμβάνει χώρα από αρκετές κυτταρικές κινάσες προς δημιουργία τριφωσφορικής γκανσικλοβίρης, η οποία μεταβολίζεται κατόπιν βραδέως, ενδοκυτταρικά. Αυτό έχειδειχθεί ότι λαμβάνει χώρα σε κύτταρα με λοίμωξη HSV και HCMV με χρόνους ημίσειας ζωής, 18 και 6–24 ωρών, αντίστοιχα, μετά την απομάκρυνση της εξοκυττάριας γκανσικλοβίρης. Επειδή η φωσφορυλίωση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ιική κινάση, η φωσφορυλίωση της γκανσικλοβίρης λαμβάνει χώρα κατά προτίμηση σε κύτταρα με ιογενή λοίμωξη.

Η ιοστατική δραστηριότητα της γκανσικλοβίρης οφείλεται σε αναστολή της σύνθεσης του ιικού DNA μέσω: (1) ανταγωνιστικής αναστολής της ενσωμάτωσης της τριφωσφορικής δεοξυγουανοσίνης στο DNA από την πολυμεράση του ιικού DNA, και (2) ενσωμάτωσης της τριφωσφορικής γκανσικλοβίρης

στο ιικό DNA, η οποία προκαλεί διακοπή της περαιτέρω επιμήκυνσης του ιικού DNA ή περιορισμό της σε μεγάλο βαθμό.

Αντιική Δραστικότητα

Η *in vitro* αντιική δραστικότητα, μετρηθείσα ως IC₅₀ της γκανσικλοβίρης έναντι του CMV, κυμαίνεται μεταξύ 0,08 μM (0,02 μg/ml) έως 14 μM (3,57 μg/ml).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ιική αντίσταση

Η πιθανότητα ικής αντίστασης θα πρέπει να εξετάζεται στους ασθενείς που επιτυγχάνουν επανειλημμένα πτωχή κλινική ανταπόκριση ή εμφανίζουν συνεχή ική απέκκριση κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Ιική αντίσταση στη γκανσικλοβίρη μπορεί να προκύψει από την επιλογή μεταλλάξεων στο γονίδιο της ικής κινάσης (UL97) που ευθύνεται για τη μονοφωσφορυλίωση της γκανσικλοβίρης και/ή του γονιδίου της ικής πολυμεράσης (UL54). Οι ιοί που περιέχουν μεταλλάξεις στο γονίδιο UL97 είναι ανθεκτικοί στη μονοθεραπεία με γκανσικλοβίρη, ενώ οι ιοί με μεταλλάξεις στο γονίδιο UL54 είναι ανθεκτικοί στη γκανσικλοβίρη, αλλά ενδέχεται να επιδείξουν διασταυρούμενη αντίσταση σε άλλα αντιικά που στοχεύουν, επίσης, την ική πολυμεράση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μία προοπτική μελέτη, 36 σοβαρά ανοσοκατεσταλμένοι παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 6 μηνών - 16 ετών) με λοίμωξη από HIV και CMV έλαβαν ενδοφλέβια γκανσικλοβίρη στη δόση των 5 mg/kg ανά ημέρα για 2 ημέρες, ακολουθούμενη από την από του στόματος γκανσικλοβίρη για διάμεσο διάστημα 32 εβδομάδων. Η γκανσικλοβίρη ήταν δραστική με παρόμοιο προφίλ τοξικότητας με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες. Η γκανσικλοβίρη σχετίστηκε με μείωση στον εντοπισμό CMV με καλλιέργεια ή αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης. Η ουδετεροπενία ήταν η μόνη σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση φαρμάκου που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης και παρόλο που κανένα παιδί δεν έχριζε διακοπής της θεραπείας, 4 έχριζαν θεραπείας με παράγοντα διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων (G-CSF) ώστε να διατηρηθεί ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων > 400 κύτταρα/mm³.

Σε μία αναδρομική μελέτη, 122 παιδιατρικοί λήπτες μεταμόσχευσης ήπατος (ηλικίας 16 ημερών - 18 ετών, διάμεση ηλικία 2,5 ετών) έλαβαν ελάχιστη δόση 5 mg/kg ενδοφλέβιας γκανσικλοβίρης δύο φορές ημερησίως για 14 ημέρες, ακολουθούμενη από προληπτική παρακολούθηση του CMV με PCR. Σαράντα τρεις ασθενείς θεωρούνταν υψηλού κινδύνου για CMV και 79 ασθενείς θεωρούνταν τυπικού κινδύνου. Ασυμπτωματική λοίμωξη CMV εντοπίστηκε με PCR στο 34,4% των ατόμων και ήταν πιθανότερη στους λήπτες υψηλού κινδύνου σε σχέση με τους λήπτες τυπικού κινδύνου (58,1% έναντι 21,8%, $p = 0,0001$). Δώδεκα άτομα (9,8%) ανέπτυξαν νόσο CMV (8 υψηλού κινδύνου έναντι 4 τυπικού κινδύνου, $p = 0,03$). Τρία άτομα ανέπτυξαν οξεία απόρριψη σε διάστημα 6 μηνών από τον εντοπισμό του CMV, αλλά είχε προηγηθεί του CMV απόρριψη σε 13 άτομα. Δεν σημειώθηκαν θάνατοι λόγω του CMV. Συνολικά, το 38,5% των ατόμων δεν χρειάστηκε να λάβει αντιική φαρμακευτική αγωγή πέραν της αρχικής τους μετεγχειρητικής προφύλαξης.

Σε μία αναδρομική ανάλυση, η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της γκανσικλοβίρης συγκρίθηκαν με τη βαλγκανσικλοβίρη σε 92 παιδιατρικούς ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και/ή ήπατος (ηλικίας 7 μηνών - 18 ετών, διάμεση ηλικία 9 ετών). Όλα τα παιδιά έλαβαν ενδοφλέβια γκανσικλοβίρη 5 mg/kg δύο φορές ημερησίως για 2 εβδομάδες μετά από τη μεταμόσχευση. Τα παιδιά που έλαβαν θεραπεία πριν από το 2004 στη συνέχεια έλαβαν από του στόματος γκανσικλοβίρη 30 mg/kg/δόση έως και 1 g/δόση τρεις φορές την ημέρα ($n = 41$), ενώ τα παιδιά που έλαβαν θεραπεία μετά από το 2004 έλαβαν βαλγκανσικλοβίρη έως και 900 mg μία φορά ημερησίως ($n = 51$). Η

συνολική επίπτωση του CMV ήταν 16% (15/92 ασθενείς). Ο χρόνος έως την έναρξη της λοίμωξης από CMV ήταν συγκρίσιμος σε αμφοτέρες τις ομάδες.

Σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη, 100 νεογνά (ηλικίας ≤ 1 μήνα) με συμπτωματική συγγενή νόσο από CMV με διήθηση του ΚΝΣ έλαβαν 6 εβδομάδες ενδοφλέβιας γκανσικλοβίρης 6 mg/kg κάθε 12 ώρες ή καθόλου θεραπεία. Από τους 100 ασθενείς που εντάχθηκαν, οι 42 ικανοποίησαν όλα τα κριτήρια της μελέτης και είχαν ακουομετρικές αξιολογήσεις κατά την αρχική εκτίμηση και στην παρακολούθηση στους 6 μήνες. Από αυτούς, 25 έλαβαν γκανσικλοβίρη και 17 δεν έλαβαν θεραπεία. Είκοσι ένας από τους 25 λήπτες γκανσικλοβίρης είχαν βελτιωμένη ακοή ή διατήρηση της ακοής στα φυσιολογικά επίπεδα από την αρχική εκτίμηση έως τους 6 μήνες συγκριτικά με τους 10/17 ασθενείς ελέγχου (84% και 59%, αντίστοιχα, $p = 0,06$). Κανένας από τους λήπτες γκανσικλοβίρης δεν εμφάνισε επιδείνωση της ακοής από την αρχική εκτίμηση έως τους 6 μήνες, συγκριτικά με τους 7 ασθενείς ελέγχου ($p < 0,01$). Έως το πρώτο έτος μετά από την αρχική εκτίμηση, 5/24 λήπτες γκανσικλοβίρης και 13/19 ασθενείς ελέγχου είχαν επιδεινούμενη ακοή ($p < 0,01$). Κατά τη διάρκεια της μελέτης, 29/46 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με γκανσικλοβίρη, είχαν ουδετεροπενία, συγκριτικά με 9/43 ασθενείς ελέγχου ($p < 0,1$). Υπήρξαν 9 θάνατοι κατά τη διάρκεια της μελέτης, 3 στην ομάδα της γκανσικλοβίρης και 6 στην ομάδα ελέγχου. Κανένας θάνατος δεν σχετίστηκε με την υπό μελέτη φαρμακευτική αγωγή.

Σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη Φάσης III, 100 νεογνά (ηλικίας 3-33 ημερών, διάμεσης ηλικίας 12 ημερών) με σοβαρό συμπτωματικό συγγενή CMV με συμμετοχή του ΚΝΣ, έλαβαν είτε ενδοφλέβια γκανσικλοβίρη 6 mg/kg δύο φορές ημερησίως για 6 εβδομάδες ($n = 48$) ή καμία αντιική θεραπεία ($n = 52$). Τα βρέφη που έλαβαν γκανσικλοβίρη είχαν βελτιωμένες νευροαναπτυξιακές εκβάσεις στους 6 και 12 μήνες συγκριτικά με αυτά που δεν έλαβαν αντιική θεραπεία. Παρόλο που οι λήπτες γκανσικλοβίρης είχαν λιγότερες καθυστερήσεις και περισσότερες φυσιολογικές νευρολογικές εκβάσεις, οι περισσότεροι δεν είχαν επιτύχει τη θεωρούμενη φυσιολογική ανάπτυξη στην ηλικία των 6 εβδομάδων, των 6 μηνών ή των 12 μηνών. Η ασφάλεια δεν εκτιμήθηκε σε αυτή τη μελέτη.

Μία αναδρομική μελέτη διερεύνησε την επίδραση της αντιικής θεραπείας στην απώλεια της ακοής όψιμης έναρξης στα βρέφη με συγγενή λοίμωξη από CMV (ηλικία 4-34 μηνών, μέση ηλικία $10,3 \pm 7,8$ μήνες, διάμεση ηλικία 8 μηνών). Η μελέτη συμπεριέλαβε 21 βρέφη με φυσιολογική ακοή κατά τη γέννηση, τα οποία ανέπτυξαν απώλεια της ακοής όψιμης έναρξης. Η αντιική θεραπεία αποτελούνταν από τα εξής:

- Ενδοφλέβια γκανσικλοβίρη 5 mg/kg ημερησίως για 6 εβδομάδες, ακολουθούμενη από βαλγκανσικλοβίρη από του στόματος 17 mg/kg δύο φορές ημερησίως για 6 εβδομάδες, και στη συνέχεια ημερησίως έως το 1 έτος της ηλικίας, ή
- Από του στόματος βαλγκανσικλοβίρη 17 mg/kg δύο φορές ημερησίως για 12 εβδομάδες, και στη συνέχεια ημερησίως για 9 μήνες

Κανένα από τα παιδιά δεν έχριζε κοχλιακού εμφυτεύματος και η απώλεια της ακοής βελτιώθηκε στο 83% των ωτών που επηρεάστηκαν από την απώλεια της ακοής κατά την έναρξη. Η ουδετεροπενία ήταν η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε και δεν χρειάστηκε να διακοπεί η θεραπεία σε οποιονδήποτε ασθενή.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της γκανσικλοβίρης έχουν αξιολογηθεί σε HIV- και CMV-οροθετικούς ασθενείς, ασθενείς με AIDS και αμφιβληστροειδίτιδα από CMV, και σε ασθενείς με μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της ενδοφλεβίως χορηγούμενης γκανσικλοβίρης σχετίζεται με το βάρος του σώματος. Ο όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση κυμαίνεται μεταξύ 0,54–0,87 L/kg. Η πρωτεϊνική δέσμευση στο πλάσμα ήταν 1%–2% έναντι των συγκεντρώσεων της γκανσικλοβίρης

της τάξεως του 0,5 και 51 $\mu\text{g/mL}$. Η γκανσικλοβίρη διεισδύει στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, όπου οι παρατηρηθείσες συγκεντρώσεις φθάνουν το 24%–67% των συγκεντρώσεων στο πλάσμα.

Βιομετασχηματισμός

Η γκανσικλοβίρη δεν μεταβολίζεται σε σημαντική έκταση.

Αποβολή

Η γκανσικλοβίρη αποβάλλεται κυρίως με νεφρική απέκκριση μέσω της σπειραματικής διήθησης και της ενεργού σωληναριακής απέκκρισης της αμετάβλητης γκανσικλοβίρης. Στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, περισσότερο από το 90% της ενδοφλεβίως χορηγούμενης δόσης γκανσικλοβίρης ανακτάται αμετάβλητο στα ούρα σε διάστημα 24 ωρών. Η μέση συστηματική κάθαρση κυμαινόταν από $2,64 \pm 0,38 \text{ mL/min/kg}$ ($N = 15$) έως $4,52 \pm 2,79 \text{ mL/min/kg}$ ($N = 6$) και η νεφρική κάθαρση κυμαινόταν από $2,57 \pm 0,69 \text{ mL/min/kg}$ ($N = 15$) έως $3,48 \pm 0,68 \text{ mL/min/kg}$ ($N = 20$), το οποίο αντιστοιχεί στο 90%–101% της χορηγούμενης γκανσικλοβίρης. Οι χρόνοι ημίσειας ζωής στα άτομα χωρίς νεφρική δυσλειτουργία κυμαίνονταν από $2,73 \pm 1,29$ ($N = 6$) έως $3,98 \pm 1,78$ ώρες ($N = 8$).

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η ενδοφλέβια γκανσικλοβίρη εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική στο εύρος των 1,6–5,0 mg/kg.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η ολική κάθαρση της γκανσικλοβίρης στο πλάσμα σχετίζεται γραμμικά με την κάθαρση της κρεατινίνης. Στους ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, παρατηρήθηκε μέση συστηματική κάθαρση της τάξης του 2,1, 1 και 0,3 mL/min/kg . Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία έχουν αυξημένο χρόνο ημίσειας ζωής αποβολής και, ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία, κυμαίνεται από περίπου 6 έως 17 ώρες (βλ. παράγραφο 4.2 για τις απαιτούμενες τροποποιήσεις της δόσης στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία).

Κρεατινίνη ορού ($\mu\text{mol/L}$)	Κάθαρση κρεατινίνης (mL/min)	Μέση συστηματική κάθαρση Γκανσικλοβίρης στο πλάσμα (mL/min)	Μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της Γκανσικλοβίρης στο πλάσμα (ώρες)
< 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

Ασθενείς με Νεφρική Δυσλειτουργία που Υποβάλλονται σε Αιμοκάθαρση

Η αιμοκάθαρση μειώνει τις συγκεντρώσεις της γκανσικλοβίρης στο πλάσμα κατά 50% μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση κατά τη διάρκεια μίας συνεδρίας αιμοκάθαρσης διάρκειας 4 ωρών. Κατά τη διάρκεια της διαλείπουσας αιμοκάθαρσης, οι εκτιμήσεις για την κάθαρση της γκανσικλοβίρης κυμαίνονταν από 42–92 mL/min , με αποτέλεσμα χρόνους ημίσειας ζωής στο μεσοδιάστημα της αιμοκάθαρσης με τιμές 3,3–4,5 ώρες. Το κλάσμα της γκανσικλοβίρης που απομακρύνθηκε κατά τη διάρκεια μίας συνεδρίας αιμοκάθαρσης ποίκιλλε από 50% έως 63%. Οι εκτιμήσεις της κάθαρσης της γκανσικλοβίρης για τη συνεχή αιμοκάθαρση ήταν μικρότερες (4,0–29,6 mL/min) αλλά οδήγησαν σε μεγαλύτερη απομάκρυνση της γκανσικλοβίρης σε ένα διάστημα μεταξύ δόσεων.

Παιδιατρικός Πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της ενδοφλέβιας γκανσικλοβίρης διερευνήθηκε σε νεογνά ηλικίας 2–49 ημερών μετά από δόσεις 4 mg/kg (N = 14) και 6 mg/kg (N = 13). Η μέση $C_{\max}$ ήταν $5,5 \pm 6$ μg/mL στα 4 mg/kg και $7,0 \pm 1,6$ μg/mL στα 6 mg/kg. Οι μέσες τιμές για τον όγκο κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση ($0,7$ L/kg) και τη συστηματική κάθαρση ($3,15 \pm 0,47$ mL/min/kg στα 4 mg/kg και $3,55 \pm 0,35$ mL/min/kg στα 6 mg/kg) ήταν συγκρίσιμες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Η φαρμακοκινητική της ενδοφλέβιας γκανσικλοβίρης μελετήθηκε επίσης σε βρέφη και παιδιά με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και ηλικίας 9 μηνών–12 ετών. Τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της γκανσικλοβίρης ήταν τα ίδια με την εφάπαξ και τις πολλαπλές ενδοφλέβιες δόσεις (ανά 12 ώρες) 5 mg/kg. Η έκθεση όπως μετρήθηκε από τη μέση $AUC_{0-\infty}$ στις Ημέρες 1 και 14 ήταν $19,4 \pm 7,1$ και $24,1 \pm 14,6$ μg.h/mL, αντίστοιχα, και οι αντίστοιχες τιμές $C_{\max}$ ήταν $7,59 \pm 3,21$ μg/mL (Ημέρα 1) και $8,31 \pm 4,9$ μg/mL (Ημέρα 14). Το εύρος των εκθέσεων ήταν συγκρίσιμο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες. Οι αντίστοιχες τιμές της μέσης συστηματικής κάθαρσης, της μέσης νεφρικής κάθαρσης, και του μέσου χρόνου ημίσειας ζωής αποβολής ήταν $4,66 \pm 1,72$ mL/min/kg, $3,49 \pm 2,40$ mL/min/kg, και $2,49 \pm 0,57$ ώρες, αντίστοιχα. Η φαρμακοκινητική της ενδοφλέβιας γκανσικλοβίρης στα βρέφη και τα παιδιά ήταν συνεπής με αυτή που παρατηρήθηκε στα νεογνά και τους ενήλικες.

Ηλικιωμένοι

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες σε ενήλικες ηλικίας άνω των 65 ετών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η γκανσικλοβίρη ήταν μεταλλαξιογόνος σε κυτταρικές σειρές από λέμφωμα μυός και προκάλεσε διαίρεση σε κύτταρα θηλαστικών. Τα αποτελέσματα αυτά βρίσκονται σε συμφωνία με τις θετικές μελέτες καρκινογένεσης με τη γκανσικλοβίρη σε μυς. Η γκανσικλοβίρη είναι δυνητικώς καρκινογόνος.

Η γκανσικλοβίρη προκαλεί διαταραγμένη γονιμότητα και τερατογένεση στα ζώα. Βάσει μελετών σε πειραματόζωα όπου προκλήθηκε ασπερματογένεση σε συστηματικές εκθέσεις γκανσικλοβίρης κάτω από τα θεραπευτικά επίπεδα, θεωρείται πιθανό ότι η γκανσικλοβίρη προκαλεί αναστολή της ανθρώπινης σπερματογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Υδροξείδιο του νατρίου (για τη ρύθμιση του pH)
Υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6. Μην χρησιμοποιείτε βακτηριοστατικό ύδωρ για ενέσιμα που περιέχει parabens (παραϋδροξυβενζοϊκά) δεδομένου ότι είναι ασύμβατα με το Cymene και μπορεί να προκληθεί δημιουργία ιζήματος.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Μετά από την ανασύσταση:

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για το ανασυσταμένο προϊόν για 12 ώρες στους 25°C μετά από αραίωση με ύδωρ για ενέσιμα. Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

Από μικροβιολογικής απόψεως, το ανασυσταμένο διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Μετά από την αραίωση:

Έχει δειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 24 ώρες στους 2 – 8°C (μην καταψύχετε).

Από μικροβιολογικής απόψεως, το διάλυμα προς έγχυση Cymeneve θα πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, εκτός αν η ανασύσταση ή αραίωση έγινε κάτω από ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την ανασύσταση και μετά από την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Εφάπαξ δόσης γυάλινα φιαλίδια των 10 mL με επικαλυμμένο με λεπτό φύλλο φθοριοητίνης ελαστικό πώμα και κλείσιμο αλουμινίου με αποσπώμενο καπάκι.

Διαθέσιμο σε συσκευασίες του 1 φιαλιδίου ή των 5 φιαλιδίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τον χειρισμό του Cymeneve.

Δεδομένου ότι το Cymeneve θεωρείται δυνητικά τερατογόνο και καρκινογόνο στους ανθρώπους, θα πρέπει να δίνεται προσοχή στον χειρισμό του. Αποφύγετε την εισπνοή ή την άμεση επαφή της κόνεως που περιέχεται στα φιαλίδια ή την άμεση επαφή του ανασυσταμένου διαλύματος με το δέρμα ή τους βλεννογόνους. Τα διαλύματα του Cymeneve είναι αλκαλικά (pH ~11). Σε περίπτωση επαφής, πλύνετε καλά με σαπούνι και νερό, ξεπλύνετε σχολαστικά τα μάτια με καθαρό νερό.

Προετοιμασία του ανασυσταμένου πυκνού διαλύματος

Θα πρέπει να χρησιμοποιείται άσηπτη τεχνική σε όλη τη διάρκεια της προετοιμασίας προκειμένου να ανασυσταθεί το λυοφιλοποιημένο Cymeneve.

1. Το αποσπώμενο καπάκι θα πρέπει να απομακρυνθεί για να εκτεθούν τα κεντρικά τμήματα του ελαστικού πώματος. Αναρροφήστε 10 mL ύδατος για ενέσιμα σε σύριγγα, στη συνέχεια ενέστε αργά μέσω του κέντρου του ελαστικού πώματος εντός του φιαλιδίου στοχεύοντας τη βελόνα προς το τοίχωμα του φιαλιδίου. **Μην χρησιμοποιείτε βακτηριοστατικό ύδωρ για ενέσιμα που περιέχει parabens (παραϋδροξυβενζοϊκά), δεδομένου ότι είναι ασύμβατα με το Cymeneve.**

2. Το φιαλίδιο θα πρέπει να ανακινηθεί απαλά προκειμένου να διασφαλιστεί η πλήρης ύγρανση του προϊόντος.

3. Το φιαλίδιο θα πρέπει να περιστραφεί/ανακινηθεί απαλά για μερικά λεπτά ώστε να προκύψει ένα διαυγές ανασυσταμένο διάλυμα.

4. Το ανασυσταμένο διάλυμα θα πρέπει να ελέγχεται προσεκτικά για να διασφαλιστεί ότι το προϊόν βρίσκεται μέσα στο διάλυμα και ότι είναι πρακτικά ελεύθερο ορατών σωματιδίων πριν από την αραίωση με συμβατό διαλύτη. Τα ανασυσταμένα διαλύματα του Cymeneve poικίλουν σε χρώμα από άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο.

Για τις συνθήκες φύλαξης του ανασυσταμένου πυκνού διαλύματος, βλ. παράγραφο 6.3.

Προετοιμασία του τελικού αραιωμένου διαλύματος για έγχυση:

Βάσει του βάρους του ασθενούς, θα πρέπει να αφαιρεθεί κατάλληλος όγκος με σύριγγα από το φιαλίδιο και να αραιωθεί περαιτέρω σε κατάλληλο διάλυμα έγχυσης. Προσθέστε όγκο 100ml διαλύτη στο ανασυσταμένο διάλυμα. Δεν συνιστώνται συγκεντρώσεις έγχυσης άνω των 10 mg/mL.

Το χλωριούχο νάτριο, η δεξτρόζη 5%, τα διαλύματα Ringer ή lactated Ringer προσδιορίζονται χημικά ή φυσικά συμβατά με το Cymeneve.

Το Cymeneve δεν θα πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα ενδοφλέβια προϊόντα.

Στη συνέχεια, το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να χορηγηθεί με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 1 ώρας σύμφωνα με τις οδηγίες που δίνονται στην παράγραφο 4.2. Να μην χορηγείται με ενδομυϊκή ή υποδόρια ένεση γιατί αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρό ερεθισμό του ιστού λόγω του υψηλού pH (~11) του διαλύματος γκανσυκλοβίρης.

Για τις συνθήκες φύλαξης του ανασυσταμένου διαλύματος για έγχυση, βλ. παράγραφο 6.3.

Απόρριψη

Μόνο για εφάπαξ χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

<{Τηλέφωνο}>

<{φαξ}>

<{e-mail}>

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {HH Μήνας EEEE}

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: {HH Μήνας EEEE}

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

<{MM/EEEE}>

<{HH/MM/EEEE}>

<{HH Μήνας EEEE}>

<Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο>

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

{(Επινοηθείσα) ονομασία και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα Ι)
περιεκτικότητα φαρμακοτεχνική μορφή}
[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Γκανσικλοβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει νατριούχο γκανσικλοβίρη ισοδύναμη με 500 mg γκανσικλοβίρης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει νάτριο. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

1 φιαλίδιο

5 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραιώση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Αποφύγετε την άμεση επαφή με ή την εισπνοή της κόνεως που περιέχεται στο φιαλίδιο ή την άμεση επαφή του διαλύματος με το δέρμα ή τους βλεννογόνους.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

<{Τηλέφωνο}>

<{φαξ}>

<{e-mail}>

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

{(Επινοηθείσα) ονομασία και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα Ι)
περιεκτικότητα φαρμακοτεχνική μορφή}
[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Γκανσικλοβίρη
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

500 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Cymevene και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα Ι) 500 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
γκανσικλοβίρη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Cymevene και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Cymevene
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Cymevene
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Cymevene
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Cymevene και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Cymevene

Το Cymevene περιέχει τη δραστική ουσία γκανσικλοβίρη. Αυτή ανήκει σε μία ομάδα που ονομάζεται αντιικά φάρμακα.

Ποια είναι η χρήση του Cymevene

Το Cymevene χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενειών που προκαλούνται από έναν ιό, ο οποίος ονομάζεται κυτταρομεγαλοϊός (CMV) σε ασθενείς οι οποίοι έχουν αδύναμο ανοσοποιητικό σύστημα. Χρησιμοποιείται, επίσης, για την πρόληψη της λοίμωξης από CMV μετά από μεταμόσχευση οργάνου ή κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας. Χρησιμοποιείται σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω.

- Ο ιός μπορεί να επηρεάσει οποιοδήποτε μέρος του σώματος. Αυτό περιλαμβάνει τον αμφιβληστροειδή στο πίσω μέρος του οφθαλμού – αυτό σημαίνει ότι ο ιός μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στην όραση.
- Ο ιός μπορεί να προσβάλλει τον οποιονδήποτε, αλλά αποτελεί ιδιαίτερο πρόβλημα για τα άτομα με αδύναμο ανοσοποιητικό σύστημα. Σε αυτά τα άτομα, ο ιός CMV μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή νόσο. Αδύναμο ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να προκληθεί από άλλες ασθένειες (όπως είναι το AIDS) ή από φάρμακα (όπως είναι η χημειοθεραπεία ή τα ανοσοκατασταλτικά).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Cymevene

Μην χρησιμοποιήσετε το Cymevene:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη γκανσικλοβίρη, στη βαλγκανσικλοβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν θηλάζετε (βλ. υπο-παράγραφο «Θηλασμός»).

Μην χρησιμοποιήσετε το Cymevene εάν ισχύει κάποιο από τα παραπάνω για την περίπτωσή σας. Εάν δεν είστε βέβαιος/η, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Cymevene.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Cymevene εάν:

- είστε αλλεργικός/ή στην ασικλοβίρη, τη βαλασικλοβίρη, την πενσικλοβίρη ή τη φαμισικλοβίρη - αυτά είναι τα άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τις ιογενείς λοιμώξεις
- έχετε χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων, ερυθροκυττάρων ή αιμοπεταλίων – ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει αιματολογικές εξετάσεις πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας
- είχατε προβλήματα με τον αριθμό των κυττάρων του αίματος που προκλήθηκαν από φάρμακα στο παρελθόν
- έχετε νεφρικά προβλήματα - ο γιατρός σας θα πρέπει να σας δώσει χαμηλότερη δόση και να ελέγχει συχνότερα τον αριθμό των κυττάρων του αίματός σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας
- λαμβάνετε ακτινοθεραπεία.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για την περίπτωσή σας (ή εάν δεν είστε βέβαιος/η), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Cymevene.

Προσέξτε για ανεπιθύμητες ενέργειες

Το Cymevene μπορεί να προκαλέσει ορισμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, για τις οποίες θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας. Προσέξτε να τις εντοπίσετε κατά τη διάρκεια της λήψης του Cymevene - ο γιατρός σας ενδέχεται να σας ζητήσει να σταματήσετε να λαμβάνετε το Cymevene και ενδέχεται να χρειαστείτε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων – με σημεία λοίμωξης όπως είναι ο πονόλαιμος, τα στοματικά έλκη ή ο πυρετός
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων – στα σημεία περιλαμβάνονται το αίσθημα δύσπνοιας ή κόπωσης, το αίσθημα παλμών ή η ωχρότητα δέρματος
- χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων – τα σημεία περιλαμβάνουν αιμορραγία ή μώλωπες πιο εύκολα απ' ό,τι συνήθως, αίμα στα ούρα ή στα κόπρανα ή αιμορραγία από τα ούλα. Η αιμορραγία θα μπορούσε να είναι σοβαρή
- αλλεργική αντίδραση – τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν ερυθρό κνησμώδες δέρμα, οίδημα του φάρυγγα, του προσώπου, των χειλιών ή του στόματος, δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω. Βλ. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στο επάνω μέρος της παραγράφου 4 για περισσότερες πληροφορίες.

Εξετάσεις και έλεγχοι

Κατά τη διάρκεια της χρήσης του Cymevene, ο γιατρός σας θα πραγματοποιεί τακτικές αιματολογικές εξετάσεις. Αυτό γίνεται για να ελεγχθεί ότι η δόση που λαμβάνετε είναι σωστή για την περίπτωσή σας. Για τις πρώτες 2 εβδομάδες, οι εν λόγω αιματολογικές εξετάσεις θα πραγματοποιούνται συχνά. Στη συνέχεια, οι εξετάσεις θα πραγματοποιούνται λιγότερο συχνά.

Παιδιά και έφηβοι

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με το πόσο ασφαλές ή αποτελεσματικό είναι το Cymevene σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών.

Άλλα φάρμακα και Cymevene

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- ιμιπενέμη/σιλαστατίνη – χρησιμοποιείται για βακτηριακές λοιμώξεις,

- πενταμιδίνη – χρησιμοποιείται για παρασιτικές ή πνευμονικές λοιμώξεις,
- φλουσυτοσίνη, αμφοτερικίνη Β – χρησιμοποιείται για μυκητιασικές λοιμώξεις,
- τριμεθοπρίμη, τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη, δαψόνη – χρησιμοποιείται για βακτηριακές λοιμώξεις,
- προβενεσίδη – χρησιμοποιείται για την ουρική αρθρίτιδα,
- μυκοφαινόλη μοφετίλ – χρησιμοποιείται μετά από τη μεταμόσχευση οργάνου,
- βινκριστίνη, βινβλαστίνη, δοξορουβικίνη – χρησιμοποιείται για τον καρκίνο,
- υδροξυουρία – χρησιμοποιείται για ένα πρόβλημα που ονομάζεται πολυκυτταραιμία, για τη δρεπανοκυτταρική νόσο και τον καρκίνο,
- διδανοσίνη, σταβουδίνη, ζιδοβουδίνη ή οποιαδήποτε άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον HIV.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για την περίπτωσή σας (ή εάν δεν είστε βέβαιος/η), απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Cymevene.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Κύηση

Το Cymevene δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται από έγκυες γυναίκες εκτός εάν τα οφέλη για τη μητέρα υπερτερούν των πιθανών κινδύνων για το αγέννητο έμβρυο.

Εάν είστε έγκυος ή πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο εκτός εάν σας το ζητήσει ο γιατρός σας. Αυτό συμβαίνει γιατί το Cymevene μπορεί να είναι επιβλαβές για το αγέννητο έμβρυο.

Αντισύλληψη

Δεν θα πρέπει να μείνετε έγκυος ενώ χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο. Αυτό ισχύει γιατί μπορεί να επηρεάσει το αγέννητο έμβρυο.

Γυναίκες

Εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσατε να μείνετε έγκυος - χρησιμοποιήστε αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της χρήσης του Cymevene. Θα πρέπει επίσης να το κάνετε αυτό για τουλάχιστον 30 ημέρες μετά από τη διακοπή του Cymevene.

Ανδρες

Εάν είστε άνδρας του οποίου η γυναίκα σύντροφος θα μπορούσε να μείνει έγκυος - χρησιμοποιήστε μέθοδο αντισύλληψης φραγμού (όπως είναι τα προφυλακτικά) κατά τη διάρκεια της χρήσης του Cymevene. Θα πρέπει επίσης να το κάνετε αυτό για τουλάχιστον 90 ημέρες μετά από τη διακοπή του Cymevene.

Εάν εσείς ή εάν η σύντροφός σας μείνει έγκυος ενώ χρησιμοποιεί το Cymevene, μιλήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Θηλασμός

Μην χρησιμοποιείτε το Cymevene εάν θηλάζετε. Εάν ο γιατρός σας θέλει να ξεκινήσετε να χρησιμοποιείτε το Cymevene, πρέπει να σταματήσετε να θηλάζετε προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο. Αυτό συμβαίνει γιατί το Cymevene μπορεί να εισέλθει στο μητρικό γάλα.

Γονιμότητα

Το Cymevene μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα. Το Cymevene μπορεί να σταματήσει προσωρινά ή οριστικά την παραγωγή σπέρματος στους άνδρες. Εάν σκοπεύετε να αποκτήσετε παιδί, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Cymevene.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μπορεί να νοιώσετε υπνηλία, ζάλη, σύγχυση ή τρέμουλο ή μπορεί να χάσετε την ισορροπία σας ή να εμφανίσετε σπασμούς κατά τη διάρκεια της χρήσης του Cymevene. Σε αυτή την περίπτωση, μην οδηγήσετε ή χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανήματα.

Το Cymevene περιέχει νάτριο

Το Cymevene περιέχει 43 mg νατρίου σε κάθε δόση των 500 mg. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς υπό δίαιτα με ελεγχόμενη πρόσληψη νατρίου.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Cymevene

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Χρήση αυτού του φαρμάκου

Το Cymevene θα σας χορηγηθεί από γιατρό ή νοσοκόμο. Θα σας χορηγηθεί μέσω ενός σωλήνα στη φλέβα σας. Αυτό ονομάζεται ενδοφλέβια έγχυση και συνήθως θα διαρκεί μία ώρα.

Η δόση του Cymevene ποικίλει από τον ένα ασθενή στον άλλο. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσο χρειάζεστε. Αυτό θα εξαρτάται από τα εξής:

- το βάρος σας
- την ηλικία σας
- πόσο καλά λειτουργούν οι νεφροί σας
- τον αριθμό των κυττάρων του αίματός σας
- τον λόγο για τον οποίο χρησιμοποιείτε το φάρμακο.

Η συχνότητα λήψης του Cymevene και η διάρκεια της λήψης του θα ποικίλει επίσης.

- Συνήθως θα ξεκινάτε με μία ή δύο εγχύσεις κάθε ημέρα.
- Εάν έχετε δύο εγχύσεις την ημέρα, αυτό θα συνεχιστεί για έως και 21 ημέρες.
- Στη συνέχεια, ο γιατρός σας ενδέχεται να συνταγογραφήσει την έγχυση μία φορά την ημέρα.

Άτομα με νεφρικά ή αιματολογικά προβλήματα

Εάν έχετε οποιαδήποτε νεφρικά ή αιματολογικά προβλήματα, ο γιατρός σας ενδέχεται να συστήσει μικρότερη δόση Cymevene και να ελέγχει τα αποτελέσματα των αιματολογικών σας εξετάσεων συχνότερα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εάν χρησιμοποιείτε μεγαλύτερη δόση Cymevene από την κανονική

Εάν πιστεύετε ότι σας έχει χορηγηθεί υπερβολικά μεγάλη ποσότητα Cymevene, μιλήστε με τον γιατρό σας ή πηγαίνετε αμέσως στο νοσοκομείο. Μπορεί να εμφανίσετε τα ακόλουθα συμπτώματα εάν σας έχει χορηγηθεί υπερβολικά μεγάλη ποσότητα:

- πόνο στο στομάχι, διάρροια ή αίσθημα ασθένειας
- τρέμουλο ή σπασμούς
- αίμα στα ούρα σας
- νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα
- μεταβολές στον αριθμό των λευκοκυττάρων.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Cymevene

Μην σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Cymevene χωρίς να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν με αυτό το φάρμακο:

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες – ο γιατρός σας ενδέχεται να σας ζητήσει να σταματήσετε να λαμβάνετε το Cymevene και μπορεί να χρειαστείτε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων – με σημεία λοίμωξης όπως είναι ο πονόλαιμος, τα στοματικά έλκη ή ο πυρετός
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων – στα σημεία περιλαμβάνονται το αίσθημα δύσπνοιας ή κόπωσης, το αίσθημα παλμών ή η ωχρότητα δέρματος.

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων – τα σημεία αιμορραγία ή μώλωπες πιο εύκολα απ' ό,τι συνήθως, αίμα στα ούρα ή στα κόπρανα ή αιμορραγία από τα ούλα. Η αιμορραγία θα μπορούσε να είναι σοβαρή.

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα

- αλλεργική αντίδραση – τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν ερυθρό κνησμώδες δέρμα, οίδημα του φάρυγγα, του προσώπου, των χειλιών ή του στόματος, δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- διάρροια
- αίσθημα δύσπνοιας.

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- πονοκέφαλος
- δυσκολία στον ύπνο
- πυρετός, ρίγη ή νυκτερινές εφιδρώσεις
- αίσθημα κόπωσης, ζάλης, αδυναμίας, ή γενικότερης αδιαθεσίας
- αίσθημα κατάθλιψης, άγχους, σύγχυσης ή μη φυσιολογικές σκέψεις
- πόνος
- πόνος στο αυτί
- αίσθημα αδυναμίας ή αιμωδίας (μουδιάσματος) στα χέρια ή τα πόδια, το οποίο μπορεί να επηρεάσει την ισορροπία σας
- μυϊκός πόνος ή σπασμοί
- πόνος στην πλάτη, τον θώρακα ή τις αρθρώσεις
- προβλήματα στην όραση ή πόνος στους οφθαλμούς
- έκζεμα, δερματικά προβλήματα, κνησμός
- μεταβολές στην αίσθηση της αφής, αίσθημα μυρμηγκιάσματος, γαργαλητού, νυγμού (τσιμπήματος) ή καύσου
- σπασμοί
- βήχας
- αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία (ναυτία ή έμετος)
- προβλήματα κατάποσης
- μεταβολές στη γεύση των τροφών
- απώλεια όρεξης, ανορεξία ή απώλεια βάρους
- στομαχικός πόνος, δυσκοιλιότητα, αέρια, δυσπεψία
- ουρολοίμωξη – τα σημεία περιλαμβάνουν πυρετό, συχνότερη ούρηση, πόνο κατά την ούρηση
- μυκητιάσεις και στοματικές μυκητιάσεις
- βακτηριακή δερματική λοίμωξη – τα σημεία περιλαμβάνουν ερυθρό, επώδυνο ή διογκωμένο δέρμα

- δηλητηρίαση του αίματος (σηψαιμία)
- μεταβολές στον αριθμό των κυττάρων του αίματος
- ηπατικά και νεφρικά προβλήματα που εμφανίζονται στις εξετάσεις
- δερματική αντίδραση στη θέση της ένεσης του φαρμάκου – όπως είναι η φλεγμονή, ο πόνος και το οίδημα.

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα

- τριχόπτωση
- κώφωση
- στοματικά έλκη
- κνίδωση, ξηροδερμία
- αίσθημα διέγερσης ή νευρικότητας
- οφθαλμική λοίμωξη (επιπεφυκίτιδα)
- μη φυσιολογικές σκέψεις ή αισθήματα, απώλεια επαφής με την πραγματικότητα
- αίμα στα ούρα
- τρόμος, τρέμουλο
- διογκωμένο στομάχι
- ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός
- χαμηλή αρτηριακή πίεση, η οποία μπορεί να σας κάνει να νοιώσετε ζάλη ή λιποθυμία
- σοβαρά νεφρικά προβλήματα που εμφανίζονται στις εξετάσεις
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων που εμφανίζεται στις εξετάσεις
- ανικανότητα στους άνδρες – βλ. παράγραφο «Γονιμότητα»
- παγκρεατίτιδα - τα σημεία είναι σοβαρός στομαχικός πόνος, ο οποίος διαχέεται έως την πλάτη σας.

Σπάνια: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα

- εξάνθημα
- ψευδαισθήσεις - το να ακούει ή να βλέπει κανείς πράγματα που δεν υπάρχουν.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συχνότερες στα παιδιά:

- πυρετός
- στομαχικός πόνος
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Cymevene

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Κόνις: Δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες φύλαξης. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται μετά από την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μετά από την ανασύσταση:

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για το ανασυσταμένο προϊόν για 12 ώρες στους 25°C μετά από αραίωση με ύδωρ για ενέσιμα. Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

Από μικροβιολογικής απόψεως, το ανασυσταμένο διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Μετά από την αραίωση στα διαλύματα έγχυσης (χλωριούχο νάτριο 0,9%, δεξτρόζη 5%, διάλυμα Ringer ή lactated Ringer διάλυμα για ένεση):

Έχει δειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 24 ώρες στους 2 – 8°C (μην καταψύχετε).

Από μικροβιολογικής απόψεως, το διάλυμα προς έγχυση Cymeneve θα πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, εκτός αν η ανασύσταση ή αραίωση έγινε κάτω από ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες. Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Cymeneve

- Η δραστική ουσία είναι η γκανσικλοβίρη. Κάθε γυάλινο φιαλίδιο περιέχει 500 mg γκανσικλοβίρης ως νατριούχο γκανσικλοβίρη. Μετά από την ανασύσταση της κόνεως, το διάλυμα του 1ml περιέχει 50mg γκανσικλοβίρης.
- Τα λοιπά συστατικά είναι το υδροξείδιο του νατρίου και το υδροχλωρικό οξύ.

Εμφάνιση του Cymeneve και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Cymeneve είναι λευκή έως υπόλευκη κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, η οποία παρέχεται σε γυάλινο φιαλίδιο εφάπαξ δόσης, με ελαστικό πώμα και κλείσιμο αλουμινίου με αποσπώμενο καπάκι. Τα ανασυσταμένα διαλύματα του Cymeneve ποικίλουν σε χρώμα από άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο.

Τα φιαλίδια του Cymeneve παρέχονται σε συσκευασίες του 1 ή των 5 φιαλιδίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) με τις ακόλουθες ονομασίες:

<{Όνομα του Κράτους Μέλους}> <{Ονομασία του Φαρμακευτικού Προϊόντος}>

<{Όνομα του Κράτους Μέλους}> <{Ονομασία του Φαρμακευτικού Προϊόντος}>

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{MM/EEEE}> <{μήνας EEEE}>.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης:

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΧΡΗΣΗ ΚΑΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟ

Παρακαλείστε να ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τις πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες.

Τρόπος χορήγησης

Προσοχή:

Η γκανσικλοβίρη πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 1 ώρας σε συγκέντρωση που δεν υπερβαίνει τα 10 mg/mL. Να μη χορηγείται με ταχεία ή bolus ενδοφλέβια ένεση γιατί τα υπερβολικά επίπεδα στο πλάσμα που θα προκύψουν ενδέχεται να αυξήσουν την τοξικότητα της γκανσικλοβίρης.

Να μη χορηγείται με ενδομυϊκή ή υποδόρια ένεση γιατί αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρό ερεθισμό του ιστού λόγω του υψηλού pH (~11) των διαλυμάτων της γκανσικλοβίρης.

Η συνιστώμενη δόση, η συχνότητα και οι ρυθμοί έγχυσης δεν θα πρέπει να υπερβαίνονται.

Το Cymevene είναι κόνις για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Μετά από την ανασύσταση, το Cymevene είναι ένα άχρωμο έως ελαφρώς υποκίτρινο διάλυμα, πρακτικά ελεύθερο ορατών σωματιδίων.

Η έγχυση θα πρέπει να πραγματοποιείται στη φλέβα με επαρκή ροή αίματος, κατά προτίμηση μέσω πλαστικού καθετήρα.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τον χειρισμό του Cymevene.

Δεδομένου ότι το Cymevene θεωρείται δυνητικά τερατογόνο και καρκινογόνο στους ανθρώπους, θα πρέπει να δίνεται προσοχή στον χειρισμό του. Αποφύγετε την εισπνοή ή την άμεση επαφή της κόνεως που περιέχεται στα φιαλίδια ή την άμεση επαφή του ανασυσταμένου διαλύματος με το δέρμα ή τους βλεννογόνους. Τα διαλύματα του Cymevene είναι αλκαλικά (pH ~11). Σε περίπτωση επαφής, πλύνετε καλά με σαπούνι και νερό, ξεπλύνετε σχολαστικά τα μάτια με καθαρό νερό.

Προετοιμασία του ανασυσταμένου πυκνού διαλύματος

Θα πρέπει να χρησιμοποιείται άσηπτη τεχνική σε όλη τη διάρκεια της προετοιμασίας προκειμένου να ανασυσταθεί το λυοφιλοποιημένο Cymevene.

1. Το αποσπώμενο καπάκι θα πρέπει να απομακρυνθεί για να εκτεθούν τα κεντρικά τμήματα του ελαστικού πώματος. Αναρροφήστε 10 mL ύδατος για ενέσιμα σε σύριγγα, στη συνέχεια ενέστε αργά μέσω του κέντρου του ελαστικού πώματος εντός του φιαλιδίου στοχεύοντας τη βελόνα προς το τοίχωμα του φιαλιδίου. **Μην χρησιμοποιείτε βακτηριοστατικό ύδωρ για ενέσιμα που περιέχει parabens (παραϋδροξυβενζοϊκά), δεδομένου ότι είναι ασύμβατα με το Cymevene.**
2. Το φιαλίδιο θα πρέπει να ανακινηθεί απαλά προκειμένου να διασφαλιστεί η πλήρης ύγρανση του προϊόντος.
3. Το φιαλίδιο θα πρέπει να περιστραφεί/ανακινηθεί απαλά για μερικά λεπτά ώστε να προκύψει ένα διαυγές ανασυσταμένο διάλυμα.

4. Το ανασυσταμένο διάλυμα θα πρέπει να ελέγχεται προσεκτικά για να διασφαλιστεί ότι το προϊόν βρίσκεται μέσα στο διάλυμα και ότι είναι πρακτικά ελεύθερο ορατών σωματιδίων πριν από την αραίωση με συμβατό διαλύτη. Τα ανασυσταμένα διαλύματα του Cymeneve ποικίλουν σε χρώμα από άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο.

Προετοιμασία του τελικού αραιωμένου διαλύματος για έγχυση

Βάσει του βάρους του ασθενούς, θα πρέπει να αφαιρεθεί κατάλληλος όγκος με σύριγγα από το φιαλίδιο και να αραιωθεί περαιτέρω σε κατάλληλο διάλυμα έγχυσης. Προσθέστε όγκο 100ml διαλύτη στο ανασυσταμένο διάλυμα. Δεν συνιστώνται συγκεντρώσεις έγχυσης άνω των 10 mg/mL. Το χλωριούχο νάτριο, η δεξτρόζη 5%, τα διαλύματα Ringer ή lactated Ringer προσδιορίζονται χημικά ή φυσικά συμβατά με το Cymeneve.

Το Cymeneve δεν θα πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα ενδοφλέβια προϊόντα.

Στη συνέχεια, το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να χορηγηθεί με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 1 ώρας σύμφωνα με τις οδηγίες που δίνονται στην παράγραφο 4.2 Να μην χορηγείται με ενδομυϊκή ή υποδόρια ένεση γιατί αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρό ερεθισμό του ιστού λόγω του υψηλού pH (~11) του διαλύματος γκανσυκλοβίρης.

Απόρριψη

Μόνο για εφάπαξ χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.