

### **ANEXA III**

#### **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

Notă:

Aceste anexe, Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul, sunt rezultatul procedurii de arbitraj la care face referire această decizie a Comisiei.

Informațiile despre medicament pot fi actualizate ulterior de către autoritățile competente din Statele Membre, în colaborare cu Statul Membru de Referință, după caz, conform procedurilor prevăzute în Capitolul 4 al Titlului III din Directiva 2001/83/CE.

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cymevene și denumirile asociate (vezi Anexa I) 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Fiecare flacon conține ganciclovir 500 mg (sub formă de ganciclovir sare de sodiu).

După reconstituire cu 10 ml de apă pentru preparate injectabile, fiecare ml conține ganciclovir 50 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut: sodiu aproximativ 43 mg (2 mEq).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

Pulbere de culoare albă până la aproape albă.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Cymevene este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani pentru:

- tratamentul infecțiilor cu citomegalovirus (CMV) la pacienții imunocompromiși;
- prevenirea infecției cu CMV la pacienții cu imunosupresie indusă de medicamente (de exemplu, după transplantul unui organ sau după chimioterapia pentru neoplazie).

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antivirale.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

*Tratamentul infecției cu CMV la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani, cu funcție renală normală*

- Tratamentul de inducție: o doză de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, la interval de 12 ore, timp de 14-21 de zile.
- Tratamentul de întreținere: la pacienții imunocompromiși cu risc de recădere, se poate administra tratamentul de întreținere – o doză de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, o dată pe zi, 7 zile pe săptămână sau o doză de 6 mg/kg o dată pe zi, 5 zile pe săptămână. Durata tratamentului de întreținere trebuie stabilită individual pentru fiecare caz în parte și trebuie consultate ghidurile locale de tratament.
- Tratamentul bolii progresive: la orice pacient la care infecția cu CMV progresează, fie în timpul tratamentului de întreținere, fie din cauza întreruperii tratamentului cu ganciclovir, terapia poate fi reluată utilizând schema tratamentului de inducție.

*Prevenirea infecției cu CMV la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani, cu funcție renală normală, în cadrul terapiei profilactice*

- Profilaxie:

O doză de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, o dată pe zi, timp de 7 zile pe săptămână sau o doză de 6 mg/kg administrată o dată pe zi, timp de 5 zile pe săptămână. Durata tratamentului profilactic se bazează pe riscul de infecție cu CMV, fiind necesară consultarea ghidurilor locale de tratament.

- Tratament profilactic:

Tratamentul de inducție: o doză de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, la interval de 12 ore, timp de 7-14 zile.

Tratamentul de întreținere: o doză de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, o dată pe zi, 7 zile pe săptămână sau o doză de 6 mg/kg o dată pe zi, 5 zile pe săptămână. Durata tratamentului profilactic se bazează pe riscul de infecție cu CMV, fiind necesară consultarea ghidurilor locale de tratament.

*Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală este necesară ajustarea dozei de ganciclovir în funcție de clearance-ul creatininei, conform tabelului de mai jos (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Ajustarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență renală:

<b>Clcr</b>	<b>Doza de inducție</b>	<b>Doza de întreținere</b>
>70 ml/min	5,0 mg/kg la interval de 12 ore	5,0 mg/kg și zi
50-69 ml/min	2,5 mg/kg la interval de 12 ore	2,5 mg/kg și zi
25-49 ml/min	2,5 mg/kg și zi	1,25 mg/kg și zi
10-24 ml/min	1,25 mg/kg și zi	0,625 mg/kg și zi
<10 ml/min	1,25 mg/kg de 3 ori pe săptămână, după hemodializă	0,625 mg/kg de 3 ori pe săptămână, după hemodializă

Clearance-ul creatininei poate fi calculat în funcție de valoarea creatininei serice, utilizând următoarea formulă:

$$\text{Pentru bărbați} = \frac{(140 - \text{vârsta [ani]} \times (\text{greutate corporală [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{creatinină serică } [\mu\text{mol/l]})}$$

$$\text{Pentru femei} = 0,85 \times \text{valoarea pentru bărbați}$$

Deoarece la pacienții cu insuficiență renală se recomandă ajustări ale dozei, valorile creatininei serice sau ale clearance-ului creatininei estimat trebuie monitorizate.

*Leucopenie, neutropenie, anemie, trombocitopenie și pancitopenie severe*

Vezi pct. 4.4 înainte de inițierea tratamentului.

În cazul în care numărul celulelor sanguine se reduce semnificativ pe durata terapiei cu ganciclovir, trebuie luat în calcul tratamentul cu factori de creștere hematopoietici și/sau întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4 și 4.8)

*Vârstnici*

Nu au fost efectuate studii privind eficacitatea sau siguranța ganciclovir la pacienții vârstnici. Deoarece funcția renală scade o dată cu creșterea vârstei, ganciclovir trebuie administrat la pacienții vârstnici luând în considerare, în special, starea funcției renale (vezi pct. 4.2).

## *Copii și adolescenți*

Informațiile privind siguranța și eficacitatea ganciclovir la copiii cu vârsta sub 12 ani, inclusiv la nou-născuți, sunt limitate (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1). Datele curente privind utilizarea la copii și adolescenți sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2, dar nu se pot face recomandări cu privire la doze. Este necesară consultarea ghidurilor terapeutice.

## Mod de administrare

### Atenție:

Ganciclovir trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă, cu durata de 1 oră, la o concentrație care să nu depășească 10 mg/ml. Nu se administrează prin injecție intravenoasă rapidă sau în bolus, deoarece valorile mari ale concentrațiilor plasmatică rezultate pot crește toxicitatea ganciclovirului.

Nu se administrează prin injecție intramusculară sau subcutanată, deoarece aceasta poate determina iritație severă a țesutului din cauza pH-ului ridicat (~11) al soluției de ganciclovir (vezi pct. 4.8).

Nu trebuie depășite dozele, frecvența de administrare și viteza de perfuzare recomandate.

Cymevene este o pulbere pentru soluție perfuzabilă. După reconstituire, Cymevene este o soluție incoloră până la ușor gălbuie, practic lipsită de particule vizibile.

Perfuzia trebuie administrată într-o venă cu flux sanguin corespunzător, de preferabil printr-o canulă din plastic.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6

### *Precauții înainte de manipularea sau administrarea medicamentului:*

Deoarece ganciclovir este considerat o substanță cu potențial teratogen și carcinogen la om, este necesară atenție la manipulare (vezi pct. 6.6).

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau valganciclovir sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Alăptare (vezi pct. 4.6).

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Hipersensibilitate încrucișată

Din cauza similarității structurii chimice dintre ganciclovir și aciclovir și penciclovir, este posibilă o hipersensibilitate încrucișată între aceste medicamente. Prin urmare, este necesară atenție atunci când Cymevene este prescris pacienților cu hipersensibilitate cunoscută la aciclovir sau penciclovir (sau la precursorii lor, valaciclovir sau, respectiv, famciclovir).

### Mutagenitate, teratogenitate, carcinogenitate, fertilitate și contracepție

Înainte de inițierea tratamentului cu ganciclovir, pacienții trebuie avertizați asupra riscurilor potențiale asupra fătului. În studiile la animale, ganciclovirul s-a demonstrat a fi mutagen, teratogen, aspermatogen, carcinogen și supresor al fertilității. Este posibil ca ganciclovir să determine inhibarea temporară sau permanentă a spermatogenezei (vezi pct. 4.6, 4.8 și 5.3).

Prin urmare, ganciclovir trebuie considerat ca având un potențial teratogen și carcinogen la om, existând posibilitatea de a produce malformații congenitale și neoplasme. De aceea, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului și timp

de cel puțin 30 de zile după tratament. Bărbații trebuie sfătuiți să utilizeze metode contraceptive de tip barieră pe durata tratamentului și timp de cel puțin 90 de zile după tratament, cu excepția cazului în care sunt siguri că partenera nu prezintă riscul de a rămâne gravidă (vezi pct. 4.6, 4.8 și 5.3).

Utilizarea ganciclovir necesită precauție extremă, în special la copii și adolescenți din cauza potențialului de carcinogenitate pe termen lung și a efectelor toxice asupra funcției de reproducere. Beneficiile tratamentului trebuie evaluate pentru fiecare caz în parte și trebuie să depășească în mod clar riscurile (vezi pct. 4.2). A se consulta ghidurile de tratament.

#### Mielosupresie

Cymevene trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu citopenie hematologică preexistentă sau antecedente de citopenie hematologică indusă de medicamente și la pacienții aflați în radioterapie. La pacienții tratați cu ganciclovir au fost observate leucopenie, neutropenie, anemie, trombocitopenie, pancitopenie și deprimare medulară severă. Tratamentul nu trebuie inițiat dacă valoarea absolută a numărului de neutrofile este mai mică de 500 celule/ $\mu$ l sau dacă numărul de trombocite este mai mic de 25000 celule/ $\mu$ l sau dacă valoarea hemoglobinei este mai mică de 8 g/dl (vezi pct. 4.2 și 4.8).

În timpul tratamentului se recomandă monitorizarea hemoleucogramei complete, inclusiv a numărului de trombocite. La pacienții cu insuficiență renală se recomandă o monitorizare hematologică strictă. Pe durata primelor 14 zile de administrare se recomandă ca leucograma (de preferat ca test diferențial) să fie efectuată la interval de două zile; la pacienții cu valori inițiale scăzute ale neutrofilelor (< 1000 neutrofile/ $\mu$ l), la cei care au dezvoltat leucopenie pe durata terapiei anterioare cu alte substanțe mielotoxice și la cei cu funcția renală afectată, această monitorizare trebuie efectuată zilnic.

În cazul pacienților care prezintă leucopenie, neutropenie, anemie și/sau trombocitopenie severe, se recomandă să se ia în considerare utilizarea tratamentului cu factori de creștere hematopoietici și/sau întreruperea tratamentului cu ganciclovir. (vezi pct. 4.2 și 4.8).

#### Insuficiență renală

Pacienții cu disfuncție renală prezintă un risc crescut de toxicitate (în special toxicitate hematologică). Este necesară reducerea dozei (vezi pct. 4.2 și 5.2).

#### Utilizare concomitentă cu alte medicamente

La pacienții tratați concomitent cu imipenem-cilastatin și ganciclovir au fost raportate convulsii. Ganciclovir nu trebuie utilizat concomitent cu imipenem-cilastatin decât dacă beneficiile potențiale depășesc riscurile potențiale (vezi pct. 4.5).

Pacienții tratați cu ganciclovir concomitent cu didanozină, cu medicamente cunoscute ca mielosupresoare sau care afectează funcția renală, trebuie monitorizați cu atenție pentru a identifica semnele de toxicitate asociată (vezi pct. 4.5).

#### Excipienți

Acest medicament conține sodiu 2 mmol (43 mg) per doza de 500 mg. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Interacțiuni farmacocinetice

##### *Probenecid*

Administrarea concomitentă a probenecid și ganciclovir pe cale orală a determinat o scădere semnificativă statistic a clearance-ului renal al ganciclovirului, ceea ce a dus la o creștere semnificativă statistic a expunerii. Un astfel de efect este așteptat și în cazul administrării

concomitente de ganciclovir și probenecid pe cale intravenoasă. De aceea, pacienții tratați cu probenecid și Cymevene trebuie monitorizați cu atenție pentru toxicitatea indusă de ganciclovir.

#### *Didanozină*

După administrarea concomitentă de ganciclovir, concentrațiile plasmatice ale didanozinei au crescut foarte mult. La doze de 5 mg/kg și zi și de 10 mg/kg și zi, administrate intravenos s-a observat o creștere a ASC a didanozinei cuprinsă între 38% și 67%. Nu s-a înregistrat niciun efect semnificativ clinic asupra concentrațiilor plasmatice ale ganciclovirului. Pacienții trebuie monitorizați atent pentru toxicitatea asociată cu didanozina (vezi pct. 4.4).

#### *Micofenolat de mofetil, stavudină, trimetoprim și zidovudină*

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice semnificative după administrarea concomitentă de ganciclovir și: micofenolat de mofetil, stavudină, trimetoprim sau zidovudină.

#### *Alte medicamente antiretrovirale*

Izoenzimele citocromului P450 nu influențează farmacocinetica ganciclovirului. Prin urmare, nu sunt așteptate interacțiuni farmacocinetice cu inhibitorii de protează și cu inhibitorii non-nucleozidici ai revers transcriptazei.

#### Interacțiuni farmacodinamice

##### *Imipenem–cilastatin*

La pacienții cărora li s-au administrat concomitent ganciclovir și imipenem-cilastatin au fost raportate convulsii. Aceste medicamente nu trebuie utilizate concomitent, cu excepția cazului în care beneficiile potențiale depășesc riscurile potențiale (vezi pct. 4.4).

#### Alte interacțiuni medicamentoase posibile

Toxicitatea poate crește atunci când ganciclovir este administrat concomitent cu medicamente cunoscute ca având efect mielosupresor sau a fi asociate cu insuficiența renală (cum sunt dapsona, pentamidina, flucitozina, vincristina, vinblastina, doxorubicina, amfotericina B, micofenolatul de mofetil, trimetoprim/sulfametoxazol și hidroxiureea) sau cu analogi nucleozidici (inclusiv zidovudină). Prin urmare, aceste medicamente trebuie utilizate concomitent cu ganciclovir numai dacă potențialele beneficii depășesc potențialele riscuri (vezi pct 4.4).

#### Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Fertilitatea

În studiile efectuate la animale, ganciclovir a afectat fertilitatea la șoareci masculi și femele. Luând în considerare apariția aspermatogenezei în studiile efectuate la animale, la expuneri la ganciclovir sub valorile terapeutice, se consideră că este probabil ca ganciclovir să determine o inhibare temporară sau permanentă a spermatogenezei la om (vezi pct. 4.4).

#### Sarcina

Siguranța utilizării Cymevene la femeile gravide nu a fost stabilită. Cu toate acestea, ganciclovir difuzează rapid prin placenta umană. În studiile efectuate la animale, ganciclovir a fost asociat cu toxicitate asupra funcției de reproducere și teratogenitate (vezi pct. 4.4 și 5.3). Prin urmare, ganciclovir



nu trebuie utilizat la femeile gravide, cu excepția cazului în care necesitatea administrării tratamentului pentru femeie depășește riscul teratogen asupra fătului.

#### Contracepția la bărbați și femei

Ca urmare a potențialului toxic asupra funcției de reproducere și a efectului teratogen al ganciclovirului, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie sfătuite să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 30 de zile după tratament. Pacienții bărbați trebuie sfătuiți să utilizeze metode contraceptive de tip barieră în timpul tratamentului și timp de cel puțin 90 de zile după întreruperea tratamentului cu ganciclovir, cu excepția cazului în care sunt siguri că partenera nu poate rămâne gravidă (vezi pct. 4.4 și 5.3).

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ganciclovir este excretat în laptele matern, dar posibilitatea de a fi excretat în laptele matern și de a determina reacții adverse grave la sugarii alăptați nu poate fi exclusă. De aceea, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu ganciclovir (vezi pct. 4.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Ganciclovir poate avea o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

La pacienții care au fost tratați cu ganciclovir, cele mai grave și frecvente reacții adverse au fost reacțiile hematologice și au inclus neutropenia, anemia și trombocitopenia. Alte reacții adverse sunt prezentate în tabelul de mai jos.

##### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

<i>Infecții și infestări:</i> Frecvente ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ ):	Sepsis Celulită Infecție a tractului urinar Infecții cu <i>Candida</i> , inclusiv candidoză orală.
<i>Tulburări hematologice și limfatice:</i> Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )  Frecvente ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ ):  Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ ): Rare ( $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ )	Neutropenie Anemie Trombocitopenie Leucopenie Pancitopenie Deprimare a măduvei osoase Agranulocitoză* Anemie aplastică* Granulocitopenie*
<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i> Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ ):	Reacție anafilactică
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i> Frecvente ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ ):	Scădere a apetitului alimentar Anorexie Scădere ponderală
<i>Tulburări psihice:</i>	

Frecvente ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ ):	Depresie Anxietate Stare de confuzie Gândire anormală
Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ ):	Agitație Tulburări psihotice
Rare ( $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ )	Halucinații*
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	
Frecvente ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ ):	Cefalee Insomnie Disgeuzie (perturbare a gustului) Hipoestezie Paraestezie Neoropatie periferică Convulsii Amețeli Tremor
Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ):	
<i>Tulburări oculare:</i>	
Frecvente ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ):	Edem macular Dezlipire de retină Flocoane la nivelul corpului vitros Durere oculară
Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ):	Tulburări de vedere Conjunctivită
<i>Tulburări acustice și vestibulare:</i>	
Frecvente ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ ):	Otalgie
Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ ):	Surditate
<i>Tulburări cardiace:</i>	
Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ ):	Aritmii cardiace
<i>Tulburări vasculare:</i>	
Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ ):	Hipotensiune arterială
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>	
Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ):	Dispnee
Frecvente ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ ):	Tuse
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	
Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ):	Diaree
Frecvente ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ ):	Greață Vărsături Durere abdominală Durere la nivelul abdomenului superior Constipație Flatulență Disfagie Dispepsie
Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ ):	Distensie abdominală Ulcerații bucale Pancreatită
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	
Frecvente ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ ):	Valori anormale ale testelor funcției hepatice , Creștere a fosfatazei alcaline sanguine Creștere a valorii serice a aspartat aminotransferazei
Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ ):	Creștere a valorii serice a alanin aminotransferazei.
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	

Frecvente ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ ):	Dermatită Transpirații nocturne Prurit
Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ ):	Alopecie Urticarie Xerodermie
Rare ( $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ )	Erupție cutanată tranzitorie*
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	
Frecvente ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ ):	Dorsalgie Mialgie Artralgie Spasme musculare
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>	
Frecvente ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ ):	Scădere a clearance-ului creatininei de la nivel renal Disfuncție renală Creștere a creatininemiei
Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ ):	Hematurie Insuficiență renală
<i>Tulburări ale aparatului genital și ale sânului:</i>	
Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ ):	Infertilitate la bărbați
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	
Frecvente ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ ):	Fatigabilitate Febră cu valori mari Frisoane Durere Durere toracică Stare generală de rău Astenie Reacție la nivelul locului de administrare

Notă: Valganciclovir este un precursor al ganciclovirului, iar la administrarea ganciclovirului este posibilă apariția de reacții adverse asociate cu valganciclovir. Forma cu administrare orală a ganciclovirului nu mai este disponibilă, însă reacțiile adverse raportate în cazul utilizării sale sunt de așteptat să fie raportate și în cazul pacienților cărora li se administrează ganciclovir pe cale intravenoasă. Prin urmare, reacțiile adverse raportate în cazul ganciclovirului administrat intravenos sau oral sau în cazul valganciclovirului sunt incluse în tabelul cu reacții adverse.

\*Frecvența acestor reacții adverse rezultă din experiența ulterioară punerii pe piață, toate celelalte categorii de frecvență fiind bazate pe frecvența înregistrată în cadrul studiilor clinice.

### Descrierea anumitor reacții adverse

#### *Neutropenie*

Riscul de neutropenie nu poate fi prevăzut pe baza numărului de neutrofile anterior inițierii tratamentului.

De obicei, neutropenia survine în prima sau a doua săptămână a terapiei de inducție și după administrarea unei doze cumulative de  $\leq 200$  mg/kg. Numărul de celule revine la normal de obicei în 2 – 5 zile de la întreruperea administrării medicamentului sau de la reducerea dozei (vezi pct. 4.4).

#### *Trombocitopenie*

Pacienții cu valori inițiale scăzute ale numărului de trombocite ( $< 100000$  /ml) prezintă un risc crescut de a dezvolta trombocitopenie. Pacienții cu imunosupresie iatrogenă cauzată de tratamentul cu medicamente cu efect imunosupresor prezintă un risc mai mare de trombocitopenie, comparativ cu pacienții diagnosticați cu sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) (vezi pct. 4.4).

Trombocitopenia severă poate fi asociată cu sângerare care poate pune viața în pericol.

## *Convulsii*

Convulsiile au fost raportate în cazul pacienților cărora li s-au administrat concomitent imipenem-cilastatină și ganciclovir (vezi pct. 4.4 și 4.5).

## *Dezlipire de retină*

Această reacție adversă a fost raportată doar în studii clinice, la pacienții cu SIDA tratați cu Cymevene pentru retinită CMV.

## *Reacții la nivelul locului de administrare*

Reacțiile la nivelul locului de administrare apar frecvent la pacienții cărora li se administrează ganciclovir. Cymevene trebuie administrat conform recomandărilor de la pct. 4.2 pentru a reduce riscul de iritație locală a țesutului.

## Copii și adolescenți

Studiile formale privind siguranța ganciclovir nu au fost efectuate la copii cu vârsta sub 12 ani, însă pe baza experienței în ceea ce privește administrarea de valganciclovir, un precursor al ganciclovirului, profilul general de siguranță al substanței active este similar la copii și adolescenți și la pacienții adulți. În orice caz, frecvența anumitor reacții adverse, cum sunt febra cu valori mari și durerea abdominală, care pot fi specifice în cazul copiilor și adolescenților, este mai mare la copii și adolescenți decât la pacienții adulți. De asemenea, neutropenia apare mai frecvent la copii și adolescenți, însă nu există o corelație între neutropenie și reacțiile adverse de natură infecțioasă la copii și adolescenți.

Sunt disponibile doar date limitate în cazul nou-născuților sau sugarilor cu HIV/SIDA sau cu infecție congenitală simptomatică cu CMV tratați cu valganciclovir sau cu ganciclovir. Cu toate acestea, profilul de siguranță pare a fi în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al valganciclovir/ganciclovir.

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

În studiile clinice și în timpul perioadei ulterioare punerii pe piață, au fost raportate cazuri de supradozaj cu ganciclovir administrat intravenos, unele însoțite de deces. Majoritatea raportărilor fie nu au fost asociate cu niciun fel de reacții adverse, fie au inclus una sau mai multe dintre reacțiile adverse enumerate mai jos:

- Toxicitate hematologică: mielosupresie incluzând pancitopenie, deprimare medulară, aplazie medulară, leucopenie, neutropenie, granulocitopenie
- Hepatotoxicitate: hepatită, disfuncție hepatică
- Nefrotoxicitate- agravare a hematuriei la pacienții cu insuficiență renală preexistentă, insuficiență renală acută, valori crescute ale creatininemiei.
- Toxicitate gastro-intestinală: durere abdominală, diaree, vărsături
- Neurotoxicitate: tremor generalizat, convulsii

## Abordare terapeutică

Ganciclovir este eliminat prin hemodializă, prin urmare hemodializa poate ajuta la reducerea expunerii la medicament a pacienților cărora li s-a administrat o doză de ganciclovir mai mare decât cea recomandată (vezi pct. 5.2).

## Informații suplimentare privind grupele speciale de pacienți

Insuficiență renală: se preconizează că o doză de ganciclovir mai mare decât cea recomandată poate să ducă la toxicitate renală crescută în cazul pacienților cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

## Copii și adolescenți

Nu există informații specifice disponibile.

# **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

## **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru administrare sistemică, cu acțiune directă, nucleozide și nucleotide, excluzând inhibitorii de reverstranscriptază, codul ATC: J05AB06.

## Mecanism de acțiune

Ganciclovirul este un analog de sinteză al 2'-deoxiguanozină care inhibă replicarea virusurilor herpetice *in vitro* și *in vivo*. Virusurile umane sensibile includ citomegalovirus uman (HCMV), virusul herpes simplex-1 și -2 (VHS-1 și VHS-2), virusul herpetic uman-6, -7 și -8 (VHU-6, VHU-7 și VHU-8), virusul Epstein-Barr (VEB), virusul varicelo-zosterian (VVZ) și virusul hepatitei B. Studiile clinice au fost limitate pentru evaluarea eficacității la pacienții cu infecție CMV.

În celulele infectate cu CMV, ganciclovirul este inițial fosforilat la ganciclovir monofosfat de către proteinkinaza virală, UL97. Fosforilarea suplimentară se produce prin intermediul anumitor kinaze celulare sintetizând ganciclovirul trifosfat, care este apoi metabolizat intracelular lent. S-a demonstrat că acesta apare în celulele infectate cu VHS și HCMV, cu timpi de înjumătățire de 18, respectiv între 6 și 24 de ore după îndepărtarea ganciclovirului extracelular. Deoarece fosforilarea este într-o mare măsură dependentă de kinaza virală, fosforilarea ganciclovirului are loc preferențial în celulele infectate viral.

Activitatea virostatică a ganciclovirului este determinată de inhibarea sintezei de ADN viral prin: (1) inhibarea competitivă a încorporării deoxiguanozin trifosfatului în ADN de către ADN polimeraza și (2) încorporarea ganciclovirului trifosfat în ADN-ul viral, determinând întreruperea sau limitarea în mare măsură a elongației ADN-ului viral.

## Activitatea antivirală

Activitatea antivirală *in vitro*, măsurată ca CI50 de ganciclovir împotriva CMV, se încadrează în intervalul cuprins între 0,08  $\mu$ M (0,02  $\mu$ g/ml) și 14  $\mu$ M (3,57  $\mu$ g/ml).

## Siguranță și eficacitate clinică

### *Rezistența virală*

Posibilitatea rezistenței virale trebuie luată în considerare la pacienții care prezintă în mod repetat un răspuns clinic insuficient sau care au viremie persistentă în timpul tratamentului.

Rezistența virală la ganciclovir poate surveni printr-o selecție de mutații în gena care codifică kinaza virală (UL97) responsabilă pentru monofosforilarea ganciclovirului și/sau în gena care codifică

polimeraza virală (UL54). Virusurile care prezintă mutații ale genei UL97 sunt rezistente doar la ganciclovir, în timp ce virusurile cu mutații ale genei UL54 sunt rezistente la ganciclovir, însă pot prezenta rezistență încrucișată la alte medicamente antivirale, care, de asemenea, țintesc polimeraza virală.

### Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu prospectiv, unui număr de 36 de pacienți copii și adolescenți imunocompromiși sever (cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 16 ani) cu infecție cu HIV și cu CMV li s-a administrat ganciclovir intravenos la o doză de 5 mg/kg pe zi timp de 2 zile, urmat de ganciclovir administrat oral, pentru o perioadă mediană de 32 săptămâni. Ganciclovir s-a dovedit a fi eficace, cu un profil de toxicitate similar cu cel observat la adulți. Ganciclovirul a fost asociat cu o scădere a detectării CMV în mediu de cultură sau prin reacție de polimerizare în lanț. Neutropenia a fost singura reacție adversă observată pe parcursul studiului și, deși nici unul dintre copii nu a necesitat întreruperea tratamentului, 4 dintre ei au necesitat tratament cu factor de stimulare a coloniei de granulocite (G-CSF) pentru menținerea numărului absolut de neutrofile  $> 400$  celule/mm<sup>3</sup>.

În cadrul unui studiu retrospectiv, unui număr de 122 de pacienți copii și adolescenți cu transplant de ficat (cu vârsta cuprinsă între 16 zile și 18 ani, cu o vârstă mediană de 2,5 ani) li s-a administrat intravenos ganciclovir în doză de 5 mg/kg de două ori pe zi, timp de cel puțin 14 zile, urmat de monitorizare preventivă a CMV prin metoda PCR. Patruzeci și trei de pacienți au fost identificați ca având un risc crescut de infecției cu CMV, iar 79 au prezentat risc normal. Infecția asimptomatică cu CMV a fost detectată prin PCR la 34,4% dintre pacienți și a fost mai probabil să apară la cei cu risc crescut decât la cei cu risc obișnuit (58,1%, comparativ cu 21,8%,  $p = 0,0001$ ). Doisprezece pacienți (9,8%) au dezvoltat boala CMV (8 din grupul cu risc crescut, comparativ cu 4 din grupul cu risc obișnuit,  $p = 0,03$ ). Trei pacienți au prezentat rețet acut în decurs de 6 luni de la detectarea CMV, dar infecția cu CMV a fost precedată de rețet în cazul a 13 pacienți. Nu s-au raportat decese survenite în urma infecției cu CMV. Unui număr total de 38,5% dintre pacienți nu li s-au administrat medicamente anti-virale după tratamentul profilactic inițial post-operator.

În cadrul unei analize retrospective, siguranța și eficiența ganciclovir a fost comparată cu valganciclovir în cazul a 92 pacienți copii și adolescenți cu transplant de rinichi și/sau ficat (cu vârsta cuprinsă între 7 luni și 18 ani, cu vârsta mediană de 9 ani). Tuturor copiilor li s-a administrat intravenos ganciclovir în doză de 5 mg/kg de două ori pe zi, timp de 2 săptămâni, după transplant. Copiilor tratați înainte de 2004 li s-a administrat oral ganciclovir în doză de 30 mg/kg până la 1 g per doză, de trei ori pe zi ( $n = 41$ ), în timp ce copiilor tratați după 2004 li s-a administrat valganciclovir până la 900 mg o dată pe zi ( $n = 51$ ). Incidența globală a CMV a fost de 16% (15/92 pacienți). Timpul de debut al infecției cu CMV a fost comparabil în cazul celor două grupuri.

În cadrul unui studiu randomizat controlat, unui număr de 100 de nou-născuți (cu vârsta  $\leq 1$  lună) cu infecție CMV congenitală simptomatică cu afectare a SNC, li s-a administrat intravenos, timp de 6 săptămâni, ganciclovir în doză de 6 mg/kg la interval de 12 ore sau nu li s-a administrat niciun fel de tratament. Din cei 100 pacienți înrolați, 42 au întrunit toate criteriile studiului și au fost supuși atât unei evaluări audiometrice inițiale, cât și unei evaluări audiometrice de monitorizare la 6 luni. Dintre aceștia, unui număr de 25 li s-a administrat ganciclovir și 17 nu au primit niciun tratament. Douăzeci și una dintre cele 25 persoane cărora li s-a administrat ganciclovir au prezentat o îmbunătățire a auzului sau și-au menținut auzul normal din momentul inițial și până la momentul evaluării de la 6 luni, comparativ cu 10/17 dintre pacienții din grupul de control (84% și 59%, respectiv  $p = 0,06$ ). Niciuna dintre persoanele cărora li s-a administrat ganciclovir nu a prezentat o scădere a auzului de la momentul inițial până la momentul evaluării de la 6 luni, comparativ cu cei 7 pacienți din grupul de control ( $p < 0,01$ ). La un an de la momentul inițial, 5/24 dintre pacienții cărora li s-a administrat ganciclovir și 13/19 dintre pacienții din grupul de control au raportat o scădere a auzului ( $p < 0,01$ ). Pe parcursul studiului, 29/46 dintre pacienții tratați cu ganciclovir au prezentat neutropenie, comparativ cu 9/43 pacienți din grupul de control ( $p < 0,1$ ). Pe durata studiului s-au raportat 9 decese, 3 în cadrul grupului tratat cu ganciclovir și 6 în cadrul grupului de control. Niciunul dintre decese nu a fost corelat cu medicația administrată în cadrul studiului.

În cadrul unui studiu clinic randomizat, controlat, de fază III, 100 de nou-născuți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 33 zile, vârsta mediană fiind de 12 zile), cu infecție cu CMV congenitală simptomatică severă cu afectare a SNC, au fost tratați fie cu ganciclovir administrat intravenos în doză de 6 mg/kg de două ori pe zi, timp de 6 săptămâni (n = 48), fie nu li s-a administrat niciun fel de tratament antiviral (n = 52). Sugarii cărora li s-a administrat ganciclovir au prezentat o ameliorare a simptomelor specifice neurodezvoltării la 6 și 12 luni, comparativ cu cei cărora nu li s-a administrat niciun fel de tratament antiviral. Cu toate că cei cărora li s-a administrat ganciclovir au prezentat mai puține întârzieri în dezvoltare și rezultate neurologice mai normale, cei mai mulți dintre aceștia au prezentat o dezvoltare întârziată față de ceea ce ar fi putut fi considerată o dezvoltare normală la vârsta de 6 săptămâni, 6 luni sau 12 luni. Siguranța nu a fost evaluată în cadrul acestui studiu.

Un studiu retrospectiv a investigat efectul tratamentului antiviral asupra debutului tardiv al pierderii auzului la sugari cu infecție CMV congenitală (cu vârsta cuprinsă între 4 și 34 luni, vârsta medie fiind de  $10,3 \pm 7,8$  luni, vârsta mediană de 8 luni). Studiul a inclus 21 sugari cu auz normal la naștere, care au prezentat un debut tardiv al pierderii auzului. Tratamentul antiviral a constat fie în:

- Ganciclovir administrat intravenos în doză de 5 mg/kg zilnic timp de 6 săptămâni, urmat de valganciclovir administrat oral în doză de 17 mg/kg de două ori pe zi timp de 6 săptămâni și, ulterior, zilnic până la vârsta de 1 an; fie
- Valganciclovir administrat oral în doză de 17 mg/kg de două ori pe zi timp de 12 săptămâni și, ulterior, zilnic timp de 9 luni.

Niciunul dintre copii nu a necesitat implant cohlear, iar pierderea auzului s-a îmbunătățit în procent de 83% dintre urechile afectate inițial de pierderea auzului. Neutropenia a fost singura reacție adversă raportată și nu a fost necesară întreruperea tratamentului în cazul niciunui pacient.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale ganciclovirului au fost evaluate la pacienții seropozitivi cu HIV și CMV, la pacienții cu SIDA și refinită cu CMV și la pacienții cu transplant de organ solid.

### Distribuție

Volumul de distribuție al ganciclovirului administrat intravenos este corelat cu greutatea corporală. Volumul de distribuție la starea de echilibru are un interval de 0,54–0,87 l/kg. Legarea de proteinele plasmatică a fost de 1%–2% la concentrații plasmatică de ganciclovir de 0,5 și de 51 μg/ml. Ganciclovirul pătrunde în lichidul cefalorahidian, unde concentrațiile observate ating 24%–67% din concentrațiile plasmatică.

### Metabolizare

Ganciclovirul nu este metabolizat într-o măsură semnificativă.

### Eliminare

Ganciclovirul este eliminat predominant prin excreție renală, prin filtrare glomerulară și prin secreția tubulară activă a ganciclovirului nemodificat. La pacienții cu funcție renală normală, peste 90% din doza de ganciclovir administrată intravenos este recuperată nemodificată în urină în interval de 24 ore. Clearance-ul sistemic mediu a fost cuprins între  $2,64 \pm 0,38$  ml/min/kg (N = 15) și  $4,52 \pm 2,79$  ml/min/kg (N = 6,) iar clearance-ul renal a fost cuprins între  $2,57 \pm 0,69$  ml/min/kg (N = 15) și  $3,48 \pm 0,68$  ml/min/kg (N = 20), corespunzător cu 90%–101% din doza de ganciclovir administrată. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții fără insuficiență renală a fost cuprins între  $2,73 \pm 1,29$  (N = 6) și  $3,98 \pm 1,78$  ore (N = 8).

### Liniaritate/non-liniaritate

Ganciclovirul administrat intravenos prezintă o farmacocinetică liniară în intervalul de doze de

1,6-5,0 mg/kg.

### Pacienți cu insuficiență renală

Clearance-ul plasmatic total al ganciclovirului este corelat liniar cu clearance-ul creatininei. La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, s-a observat un clearance sistemic mediu de 2,1 ml/min/kg, 1 ml/min/kg și, respectiv de 0,3 ml/min/kg. Pacienții cu insuficiență renală prezintă un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare mare și, în funcție de funcția renală, acesta este cuprins între aproximativ 6 și 17 ore (vezi pct. 4.2 pentru modificările dozei necesare în cazul pacienților cu afectare renală).

<b>Creatinină serică (μmol/l)</b>	<b>Clearance-ul creatininei (ml/min)</b>	<b>Clearance-ul sistemic mediu plasmatic al ganciclovirului (ml/min)</b>	<b>Timp mediu de înjumătățire plasmatică al ganciclovirului (ore)</b>
< 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

### Pacienți cu insuficiență renală care efectuează ședințe de hemodializă

Hemodializa reduce concentrațiile plasmatice ale ganciclovirului cu aproximativ 50% după administrarea intravenoasă, în timpul unei ședințe de hemodializă de 4 ore.

În timpul hemodializei intermitente, valorile anticipate pentru clearance-ul ganciclovirului au fost între 42-92 ml/min, rezultând timpi de înjumătățire plasmatică între ședințele de dializă de 3,3-4,5 ore.

Fracția de ganciclovir eliminată pe durata unei singure ședințe de dializă a variat între 50% și 63%. În cazul dializei continue, valorile anticipate pentru clearance-ul ganciclovirului au fost mai mici (4,0-29,6 ml/min), însă eliminarea ganciclovirului a fost mai mare în perioada dintre două administrări.

### Copii și adolescenți

Farmacocinetica ganciclovirului administrat intravenos a fost evaluată la nou-născuți cu vârsta între 2 și 49 de zile cărora li s-au administrat doze de 4 mg/kg (N = 14) și de 6 mg/kg (N = 13). Media  $C_{max}$  a fost de  $5,5 \pm 6$  μg/ml la doza de 4 mg/kg și de  $7,0 \pm 1,6$  μg/ml la doza de 6 mg/kg. Valorile medii pentru volumul de distribuție la starea de echilibru (0,7 l/kg) și pentru clearance-ul sistemic ( $3,15 \pm 0,47$  ml/min/kg la doza de 4 mg/kg și  $3,55 \pm 0,35$  ml/min/kg la doza de 6 mg/kg) au fost comparabile cu cele observate la adulții cu funcție renală normală.

Farmacocinetica ganciclovirului a fost studiată, de asemenea, la nou-născuți și copii cu funcție renală normală, cu vârsta cuprinsă între 9 luni și 12 ani. Caracteristicile farmacocinetice ale ganciclovirului au fost similare după administrarea intravenoasă a unei doze unice de 5 mg/kg sau după administrarea intravenoasă de doze repetate (la interval de 12 ore) de 5 mg/kg. Expunerea măsurată cu ajutorul  $ASC_{0-\infty}$  medii în Ziua 1 și Ziua 14 a fost de  $19,4 \pm 7,1$  μg.oră/ml și respectiv de  $24,1 \pm 14,6$  μg.oră/ml, iar valorile corespunzătoare ale  $C_{max}$  au fost  $7,59 \pm 3,21$  μg/ml (Ziua 1) și de  $8,31 \pm 4,9$  μg/ml (Ziua 14). Intervalul de valori ale expunerilor a fost comparabil cu cel observat la adulți. Valorile corespunzătoare ale clearance-urilor sistemice medii, ale clearance-urilor renale medii și ale timpului mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare au fost de  $4,66 \pm 1,72$  ml/min/kg,  $3,49 \pm 2,40$  ml/min/kg, și respectiv de  $2,49 \pm 0,57$  ore. Farmacocinetica ganciclovirului administrat intravenos la sugari și copii a fost în concordanță cu cea observată la nou-născuți și la adulți.

### Vârstnici

Nu au fost efectuate studii la adulții cu vârsta peste 65 de ani.



### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Ganciclovirul a prezentat efect mutagen asupra celulelor limfomatoase de șoarece și efect clastogen asupra celulelor de mamifere. Aceste rezultate sunt în concordanță cu studiul efectuat cu ganciclovir și care a avut rezultate pozitive în ceea ce privește carcinogenitatea la șoarece. Ganciclovir este potențial carcinogen.

Ganciclovirul determină la animale tulburări de fertilitate și teratogenitate. Pe baza studiilor efectuate la animale, unde aspermatogeneza a fost indusă prin expuneri sistemice la ganciclovir la valori sub concentrațiile terapeutice, este probabil ca ganciclovirul să determine inhibarea spermatogenezei la om.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

### **6.2 Incompatibilități**

În lipsa unor studii privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6. Pulberea nu trebuie reconstituită cu apă pentru preparate injectabile cu proprietăți bacteriostatice care conține parabeni (para-hidroxibenzoați), deoarece aceștia sunt incompatibili cu Cymevene și pot determina precipitarea acestuia.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

După reconstituire:

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării medicamentului reconstituit a fost demonstrată pentru un interval de 12 ore la 25°C, după dizolvarea cu apă pentru preparate injectabile. A nu se păstra la frigider sau congela.

Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, perioada și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

După diluare:

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru un interval de 24 ore la 2 - 8°C (a nu se congela).

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă Cymevene trebuie utilizată imediat. În cazul în care soluția nu este utilizată imediat, perioada de valabilitate în timpul utilizării și condițiile de păstrare de dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului, și nu trebuie să depășească 24 ore la o temperatură cuprinsă între 2°C și 8°C, exceptând cazul în care reconstituirea și diluarea au avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și după diluare, vezi pct. 6.3.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane unidoză din sticlă, cu capacitatea de 10 ml, cu dop din cauciuc laminat învelit în fluororășină și cu sistem de închidere din aluminiu cu capsă detașabilă.

Disponibil în cutii cu 1 flacon sau 5 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

### Este necesară atenție în cazul manipulării Cymevene.

Deoarece Cymevene este considerat a fi potențial teratogen și carcinogen la om, trebuie manipulat cu atenție. A se evita inhalarea sau contactul direct al pulberii din flacoane sau contactul direct al soluției reconstituite cu pielea sau mucoasele. Soluțiile de Cymevene sunt alcaline (pH ~ 11). Dacă are loc acest contact, se impune spălarea minuțioasă cu apă și săpun, iar ochii trebuie clătiți bine cu apă plată.

### Prepararea concentratului reconstituit

Tehnica aseptică trebuie utilizată pe durata întregului proces de reconstituire a pulberii Cymevene.

1. Capacul detașabil trebuie îndepărtat pentru a expune părțile centrale ale dopului din cauciuc. Se extrag 10 ml de apă pentru preparate injectabile într-o seringă, apoi se injectează ușor în flacon prin centrul dopului din cauciuc, orientând acul către peretele flaconului. **A nu se utiliza apă pentru preparate injectabile cu proprietăți bacteriostatice care conține parabeni (para-hidroxibenzoați), deoarece aceștia sunt incompatibili cu Cymevene.**

2. Flaconul trebuie rotit ușor pentru a asigura umezirea completă a medicamentului.

3. Flaconul trebuie rotit/învârtit ușor timp de câteva minute pentru a obține o soluție reconstituită limpede.

4. Soluția reconstituită trebuie verificată cu atenție pentru a se asigura faptul că medicamentul este dizolvat complet și, practic nu conține particule vizibile înainte de diluarea cu un solvent compatibil. Soluțiile reconstituite de Cymevene au o culoare care poate varia de la incolor la galben deschis.

Pentru condițiile de păstrare ale concentratului reconstituit, vezi pct. 6.3.

### Prepararea soluției diluate finale pentru perfuzie

În funcție de greutatea pacientului, trebuie extras din flacon un volum corespunzător cu ajutorul unei seringi, și ulterior diluat într-o soluție perfuzabilă adecvată. A se adăuga un volum de 100 ml de solvent în soluția reconstituită. Nu se recomandă concentrații ale perfuziei mai mari de 10 mg/ml. Soluțiile perfuzabile de clorură de sodiu, glucoză 5%, soluțiile Ringer sau soluțiile Ringer lactat sunt determinate a fi compatibile din punct de vedere chimic sau fizic cu Cymevene.

Cymevene nu trebuie amestecat cu alte medicamente administrate intravenos.

Soluția diluată trebuie perfuzată apoi intravenos în decurs de 1 oră conform informațiilor de la pct. 4.2. A nu se administra prin injecție intramusculară sau subcutanată, întrucât aceasta ar putea duce la iritația severă a țesutului din cauza pH-ului crescut (~11) al soluției de ganciclovir.

Pentru condițiile de păstrare ale soluției pentru perfuzie diluate, vezi pct. 6.3.

### Eliminare

Numai pentru utilizare unică. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se vedea Anexa I – A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: { ZZ luna AAAA }

Data ultimei reînnoiri a autorizației: {ZZ luna AAAA}

[A se completa la nivel național]

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

<{LL/AAAA}>

<{ZZ/LL/AAAA}>

<{ZZ luna AAAA}>

[A se completa la nivel național]

## **ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

{Numele (inventat) și denumirile asociate (vezi Anexa I) concentrație forma farmaceutică }  
[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

Ganciclovir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține ganciclovir sare de sodiu echivalent cu ganciclovir 500 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Acest medicament conține sodiu. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon

5 flacoane

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

A se evita contactul direct cu pulberea din flacon sau inhalarea acesteia sau contactul direct al soluției cu pielea sau mucoasele.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

[A se completa la nivel național]

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

[A se completa la nivel național]

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

[A se completa la nivel național]

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**Eticheta de flacon**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

{Numele (inventat) și denumirile asociate (vezi Anexa I) concentrație forma farmaceutică }  
[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

Ganciclovir  
i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

500 mg

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **PROSPECTUL**



## Prospect: Informații pentru utilizator

### Cymevene și denumirile asociate (vezi Anexa I) 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]  
ganciclovir

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Cymevene și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Cymevene
3. Cum să utilizați Cymevene
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Cymevene
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Cymevene și pentru ce se utilizează

##### Ce este Cymevene

Cymevene conține substanța activă ganciclovir. Aceasta aparține unui grup de medicamente numite ‘antivirale’.

##### Pentru ce se utilizează Cymevene

Cymevene este utilizat pentru a trata afecțiuni produse de un virus numit citomegalovirus (CMV) la pacienții cu un sistem imunitar slăbit. De asemenea, este utilizat pentru a preveni infecția cu citomegalovirus (CMV) după o operație de transplant de organ sau în timpul chimioterapiei. Este utilizat la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste.

- Virusul poate infecta orice parte a corpului. Aceste zone includ și partea din spate a ochiului, retina – aceasta înseamnă că virusul poate cauza tulburări de vedere.
- Virusul poate afecta pe oricine, dar problemele deosebite apar în cazul persoanelor cu un sistem imunitar slăbit. În cazul acestor persoane, virusul CMV poate determina o boală gravă. Un sistem imunitar slăbit poate fi cauzat de alte boli (precum SIDA) sau de medicamente (precum chimioterapia sau imunosupresoarele).

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Cymevene

##### Nu utilizați Cymevene dacă:

- sunteți alergic la ganciclovir, valganciclovir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6)
- alăptați (vezi pct. Alăptarea).

Nu utilizați Cymevene dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau cu asistenta medicală înainte de a utiliza Cymevene.

### **Atenționări și precauții**

Înainte să utilizați Cymevene, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale, dacă:

- sunteți alergic la aciclovir, valaciclovir, penciclovir sau famciclovir – acestea sunt alte medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor virale
- aveți un număr mic de celule albe, celule roșii sau trombocite în sânge – medicul dumneavoastră vă va efectua teste de sânge înainte de inițierea tratamentului și după tratament.
- ați avut în trecut probleme cu numărul de celule din sânge, cauzate de administrarea unor medicamente
- aveți probleme la nivelul rinichilor – medicul dumneavoastră vă va administra o doză mai mică și va verifica numărul celulelor din sângele dumneavoastră mai des în timpul tratamentului
- efectuați radioterapie.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală, înainte de a utiliza Cymevene.

### *Urmărirea reacțiilor adverse*

Cymevene poate determina apariția unor reacții adverse grave pe care trebuie să i le comunicați imediat medicului dumneavoastră. Urmăriți apariția acestora în timpul utilizării Cymevene – medicul dumneavoastră vă poate indica să întrerupeți administrarea de Cymevene și poate fi necesar să vi se administreze tratament medical de urgență:

- număr scăzut de globule albe în sânge – cu semne de infecție, cum sunt durere în gât, ulcerație la nivelul gurii sau febră
- număr scăzut de globule roșii în sânge – semnele includ senzație de scurtare a respirației sau de oboseală, palpitații sau piele palidă
- număr scăzut de trombocite – semnele includ sângerare sau învinețire cu ușurință, sânge în urină sau în scaune sau sângerarea gingiilor, aceasta putând fi severă
- reacție alergică – semnele pot include înroșire a pielii și însoțită de mâncărimi, umflare a gâtului, feței, buzelor sau gurii, dificultăți la înghițire sau la respirație.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră în cazul în care observați oricare dintre reacțiile adverse grave de mai sus. Pentru mai multe informații, vezi Reacții adverse grave, de la începutul pct. 4.

### *Teste și verificări*

În timpul tratamentului cu Cymevene, medicul dumneavoastră vă va efectua în mod regulat teste de sânge, pentru a verifica dacă doza pe care o utilizați este cea corectă pentru dumneavoastră. În primele 2 săptămâni, aceste teste de sânge vor fi efectuate mai des. Ulterior, testele vor fi efectuate la intervale mai mari.

### **Copii și adolescenți**

Există informații limitate cu privire la siguranța sau eficacitatea Cymevene la copiii cu vârsta sub 12 ani.

### **Cymevene împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În mod special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați oricare dintre următoarele medicamente:

- imipenem/cilastatin – utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene,
- pentamidină – utilizat pentru infecțiile produse de paraziți sau cele pulmonare,
- flucitozină, amfotericină B – utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice,
- trimetoprim, trimetoprim/sulfametoxazol, dapsonă – utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene,
- probenecid – utilizat pentru tratamentul gutei,
- micofenolat de mofetil – utilizat după o operație de transplant de organ,
- vincristină, vinblastină, doxorubicină – utilizate pentru tratamentul cancerului,

- hidroxiuree – utilizat pentru o afecțiune numită policitemie, anemie falciformă și cancer,
- didanozină, stavudină, zidovudină sau orice alte medicamente utilizate pentru tratamentul infecției HIV.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a utiliza Cymevene.

## **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

### **Sarcina**

Cymevene nu trebuie utilizat de femeile gravide, cu excepția cazului în care beneficiile pentru mamă sunt mai mari decât posibilele riscuri asupra fătului.

În cazul în care sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, nu utilizați acest medicament, decât în cazul în care medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru. Acest lucru este necesar deoarece Cymevene poate afecta fătul.

### *Contracepție*

Nu trebuie să rămâneți gravidă pe durata perioadei de tratament cu acest medicament. Acest lucru este necesar deoarece medicamentul poate afecta fătul.

### *Femei*

Dacă sunteți femeie și este posibil să rămâneți gravidă - utilizați metode contraceptive pe durata utilizării Cymevene. Faceți acest lucru și timp de cel puțin 30 zile după întreruperea administrării de Cymevene.

### *Bărbați*

Dacă sunteți bărbat și partenera dumneavoastră ar putea rămâne gravidă – utilizați o metodă de contracepție de tip barieră (cum este prezervativul) pe durata utilizării Cymevene. Faceți acest lucru și timp de cel puțin 90 zile după întreruperea administrării de Cymevene.

În cazul în care rămâneți gravidă sau partenera rămâne gravidă pe durata utilizării Cymevene, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

### *Alăptarea*

Nu utilizați Cymevene în cazul în care alăptați. În cazul în care medicul dumneavoastră vă recomandă să începeți să utilizați Cymevene, trebuie să opriți alăptarea înainte de a începe să luați medicamentul. Acest lucru este necesar deoarece Cymevene poate trece în laptele matern.

### *Fertilitatea*

Cymevene poate afecta fertilitatea. Cymevene poate împiedica temporar sau permanent producerea de spermatozoizi la bărbați. Dacă intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza Cymevene.

## **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

În timpul utilizării Cymevene este posibil să vă simțiți somnoros, amețit, confuz sau să prezentați tremurături sau puteți să vă pierdeți echilibrul sau să aveți convulsii. Dacă aceste lucruri se întâmplă, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

## **Cymevene conține sodiu**

Cymevene conține sodiu 43 mg în fiecare doză de 500 mg. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

## **3. Cum să utilizați Cymevene**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Verificați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### *Utilizarea acestui medicament*

Cymevene vă va fi administrat de către un medic sau de o asistentă medicală. Acesta vi se va administra într-o venă, printr-un tub. Aceasta se numește perfuzie intravenoasă, iar administrarea durează de obicei o oră.

Doza de Cymevene variază de la un pacient la altul. Medicul va calcula doza de care aveți nevoie. Aceasta va depinde de:

- greutatea dumneavoastră
- vârsta dumneavoastră
- cât de bine vă funcționează rinichii
- numărul de celule din sângele dumneavoastră
- motivul pentru care utilizați acest medicament.

De asemenea, frecvența administrării Cymevene și durata tratamentului variază de la un pacient la altul.

- De obicei, tratamentul se inițiază prin administrarea unei perfuzii o dată sau de două ori pe zi.
- Dacă vi se administrează două perfuzii pe zi, acestea se vor administra timp de până la 21 de zile.
- După aceea, medicul vă poate prescrie o perfuzie pe zi.

### *Persoanele cu probleme la nivelul rinichilor sau sângelui*

În cazul în care aveți probleme la nivelul rinichilor sau sângelui, medicul dumneavoastră vă poate administra o doză mai mică de Cymevene și vă poate verifica mai des numărul de celule din sânge pe durata tratamentului.

### **Dacă utilizați mai mult Cymevene decât trebuie**

Dacă vi s-a administrat mai mult Cymevene decât trebuie, discutați cu medicul dumneavoastră sau mergeți la spital imediat. Dacă vi s-a administrat prea mult, este posibil să aveți următoarele simptome:

- durere de stomac, diaree sau vărsături
- tremurături sau convulsii
- sânge în urină
- probleme la nivelul rinichilor sau ficatului
- modificări ale numărului de celule din sânge

### **Dacă încetați să utilizați Cymevene**

Nu încetați să utilizați Cymevene fără a vă adresa în prealabil medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse pot apărea în cazul acestui medicament:

### **Reacții adverse grave**

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare din următoarele reacții adverse grave – medicul dumneavoastră poate decide încetarea administrării de Cymevene și este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

**Foarte frecvente:** pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- număr scăzut de globule albe în sânge – cu semne de infecție precum durere în gât, ulcerație la nivelul gurii sau febră
- număr scăzut de globule roșii în sânge – semnele includ senzație de scurtare a respirației sau de oboseală, palpitații sau piele palidă.

**Frecvente:** pot afecta până la 1 din 10 persoane

- număr scăzut de trombocite – semnele includ sângerare sau învinețire cu ușurință, sânge în urină sau scaune sau sângerare a gingiilor, aceasta putând fi severă.

**Mai puțin frecvente:** pot afecta până la 1 din 100 persoane

- reacție alergică – semnele pot include, înroșire a pielii însoțită de mâncărimi, umflare a gâtului, feței, buzelor sau gurii, dificultăți la înghițire sau la respirație

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus.

### **Alte reacții adverse**

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

**Foarte frecvente:** pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- diaree
- senzație de scurtare a respirației.

**Frecvente:** pot afecta până la 1 din 10 persoane

- dureri de cap
- probleme de somn
- febră, frisoane sau transpirații nocturne
- senzație de oboseală, amețală, slăbiciune sau de stare de rău generală
- stare depresivă, anxietate, confuzie sau gânduri anormale
- durere
- dureri la nivelul urechilor
- senzație de mâini sau de picioare slăbite sau amorțite, fapt care vă poate afecta echilibrul
- durere sau spasme musculare
- dureri la nivelul spatelui, pieptului sau de articulații
- probleme de vedere sau durere la nivelul ochilor
- eczemă, probleme ale pielii, mâncărime
- modificări ale simțurilor la nivelul mâinilor, senzații de furnicături, gâdilături, înțepături sau arsuri
- convulsii
- tuse
- greață sau vărsături
- probleme la înghițire
- modificări ale gustului
- pierdere a poftei de mâncare, lipsă totală a poftei de mâncare - anorexie sau pierdere în greutate
- dureri de stomac, constipație, flatulență, indigestie
- infecție urinară – semnele includ febră, urinare mai deasă, durere la urinare
- afte și afte bucale
- infecție bacteriană a pielii – semnele includ înroșire, durere sau umflare la nivelul pielii
- septicemie (sepsis)
- modificări ale numărului de celule din sânge
- probleme la nivelul ficatului și rinichilor evidențiate în urma testelor
- o reacție a pielii la locul în care medicamentul a fost injectat – precum inflamare, durere și umflare.

**Mai puțin frecvente:** pot afecta până la 1 din 100 persoane

- cădere a părului
- surditate
- ulcerație la nivelul gurii
- urticarie, piele uscată
- stare de agitație sau de nervozitate
- infecție a ochiului (conjunctivită)
- gânduri sau senzații anormale, pierdere a contactului cu realitatea
- sânge în urină

- tremor, agitație
- balonare la nivelul stomacului
- bătăi neregulate ale inimii
- tensiune arterială mică, care vă poate face să prezentați stări de amețeală sau leșin
- probleme grave la nivelul rinichilor, evidențiate în urma testelor
- număr scăzut de globule roșii în sânge indicat în urma testelor
- infertilitate la bărbați – vezi pct. „Fertilitatea”
- pancreatită – semnele constau în durere severă de stomac care se extinde către spate.

**Rare:** pot afecta până la 1 din 1.000 persoane

- erupții trecătoare pe piele
- halucinații – auzirea sau vederea de lucruri care nu sunt reale.

### **Reacții adverse la copii și adolescenți**

Este posibil ca următoarele reacții adverse să apară mai frecvent la copii și adolescenți:

- febră
- dureri de stomac
- număr scăzut de globule albe în sânge .

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro/>. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Cymevene**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

**Pulbere:** Nu necesită condiții speciale de păstrare. A nu utiliza după data de expirare înscrisă pe ambalaj după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

După reconstituire:

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru medicamentul reconstituit pentru 12 ore, la 25°C, după dizolvarea cu apă pentru preparate injectabile. A nu se păstra la frigider sau congela.

Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită trebuie utilizată imediat. În cazul în care nu este utilizată imediat, perioada de valabilitate în timpul utilizării și condițiile de păstrare de dinainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

După diluare în soluții perfuzabile (clorură de sodiu 0,9%, glucoză 5%, soluție injectabilă Ringer sau Ringer Lactat) :

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru un interval de 24 ore la 2 – 8°C (a nu se congela).

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă de Cymevene trebuie utilizată imediat. În cazul în care nu este utilizată imediat, perioada de valabilitate în timpul utilizării și condițiile de păstrare de dinainte de utilizare revin în răspunderea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 ore, la 2°C - 8°C, exceptând cazul în care reconstituirea și diluarea au avut loc în condiții controlate și aseptice validate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Cymevene**

- Substanța activă este ganciclovir. Fiecare flacon din sticlă conține ganciclovir 500 mg, sub formă de ganciclovir sare de sodiu. După reconstituirea pulberii, 1 ml soluție conține ganciclovir 50 mg.
- Celelalte componente sunt hidroxid de sodiu și acid clorhidric.

### **Cum arată Cymevene și conținutul ambalajulu**

Cymevene este o pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, de culoare albă până la aproape albă, furnizată într-un flacon unidoză din sticlă, cu un dop din cauciuc și cu sistem de închidere din aluminiu cu capsă detașabilă. Soluțiile reconstituite de Cymevene au o culoare care poate varia de la incolor la galben deschis.

Flacoanele de Cymevene sunt disponibile în cutii cu 1 sau 5. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

**Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:**

<{Numele statului membru}> <{Numele medicamentului}>

<{ Numele statului membru }> <{ Numele medicamentului }>

**Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}><{luna AAAA}>.**

### **Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

## INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE ȘI MANIPULARE

Vă rugăm să consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru informații complete privind prescrierea.

### Mod de administrare

Atenție:

Ganciclovir trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă, cu durata de 1 oră, la o concentrație care să nu depășească 10 mg/ml. Nu se administrează prin injecție intravenoasă rapidă sau în bolus, deoarece valorile concentrațiilor plasmatiche mari rezultate pot crește toxicitatea ganciclovirului.

Nu se administrează prin injecție intramusculară sau subcutanată, deoarece aceasta poate determina iritația severă a țesutului, din cauza pH-ului ridicat (~11) al soluției de ganciclovir (vezi pct. 4.8).

Nu trebuie depășite dozele, frecvența de administrare și viteza de perfuzare recomandate.

Cymevene este o pulbere pentru soluție perfuzabilă. După reconstituire, Cymevene este o soluție incoloră până la ușor gălbuie, practic lipsită de particule vizibile.

Perfuzia trebuie administrată într-o venă cu flux sanguin corespunzător, de preferabil printr-o canulă din plastic.

### **Este necesară atenție în cazul manipulării Cymevene.**

Deoarece Cymevene este considerat a fi potențial teratogen și carcinogen la om, trebuie manipulat cu atenție. A se evita inhalarea sau contactul direct al pulberii din flacoane sau contactul direct al soluției reconstituite cu pielea sau mucoasele. Soluțiile de Cymevene sunt alcaline (pH ~ 11). Dacă are loc acest contact, spălați-vă bine cu apă și săpun, clătiți bine ochii cu apă plată.

### Prepararea concentratului reconstituit

Tehnica aseptica trebuie utilizată pe durata întregului proces de reconstituire a pulberii Cymevene.

1. Capacul detașabil trebuie îndepărtat pentru a expune părțile centrale ale dopului din cauciuc. Extrageți 10 ml de apă pentru preparate injectabile într-o seringă, apoi injectați ușor în flacon prin centrul dopului din cauciuc, orientând acul către peretele flaconului. **Nu utilizați apă pentru preparate injectabile cu proprietăți bacteriostatice care conține parabenii (para-hidroxibenzoați), deoarece aceștia sunt incompatibili cu Cymevene.**
2. Flaconul trebuie rotit ușor pentru a asigura umezirea completă a medicamentului.
3. Flaconul trebuie rotit/învârtit ușor timp de câteva minute pentru a obține o soluție reconstituită limpede.
4. Soluția reconstituită trebuie verificată cu atenție pentru a vă asigura că medicamentul este complet dizolvat și, practice, nu conține particule vizibile înainte de diluarea cu un solvent compatibil. Soluțiile reconstituite de Cymevene au o culoare care poate varia de la incolor la galben deschis.

### Prepararea soluției diluate finale pentru perfuzie

În funcție de greutatea pacientului, trebuie extras din flacon un volum corespunzător cu ajutorul unei seringi, și ulterior diluat într-o soluție perfuzabilă adecvată. Adăugați un volum de 100 ml de solvent în soluția reconstituită. Nu se recomandă concentrații ale perfuziei mai mari de 10 mg/ml.



Soluțiile perfuzabile de clorură de sodiu, glucoză 5%, soluțiile Ringer sau soluțiile Ringer lactat sunt determinate a fi compatibile din punct de vedere chimic sau fizic cu Cymevene.

Cymevene nu trebuie amestecat cu alte medicamente administrate intravenos.

Soluția diluată trebuie perfuzată apoi intravenos în decurs de 1 oră conform informațiilor de la pct. 4.2. A nu se administra prin injecție intramusculară sau subcutanată, întrucât aceasta ar putea duce la iritația severă a țesutului din cauza pH-ului crescut (~11) al soluției de ganciclovir.

#### Eliminare

Numai pentru utilizare unică. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.