

LIITE III

VALMISTEYHTEENVETO, MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Huom:

Tämä valmisteyhteen veto, nämä myyntipäällysmerkinnät ja tämä pakkausseoste on laadittu sen referral-menettelyn tuloksena, johon tämä komission päätös liittyy.

Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen saattaa yhteistyössä viitejäsenvaltion kanssa päivittää tuotetietoja tarkoituksen mukaisin osin edelleen direktiivin 2001/83/EY III osaston 4. luvussa säädetyn menettelyn mukaisesti.

VALMISTEYHTEENVETO, MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cymevene ja muut kauppanimet (ks. liite I) 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää gansikloviirinatriumia määrän, joka vastaa 500 mg gansikloviiria.

10 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä käyttökuntoon saatettuna yksi ml sisältää 50 mg gansikloviiria.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: noin 43 mg (2 mEq) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine konsentraattia varten).

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kiinteä kakku.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cymevene on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille:

- sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttamien infektioiden hoitoon potilaille, joiden immuunivaste on heikentynyt.
- sytomegaloviruksen aiheuttamien infektioiden estohoitoon potilaille, joiden immuunivastetta on heikennetty lääkkeillä (esimerkiksi elinsiirron jälkeen tai syövän hoitoon annetun solunsalpaajahoidon jälkeen).

Viruslääkkeiden käytössä suositellaan virallisten suositusten noudattamista.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Sytomegaloviruksen aiheuttamien infektioiden hoito aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joiden munuaisten toiminta on normaali

- Aloitushoito: 5 mg/kg yhden tunnin kestoisena infuusiona laskimoon (i.v.) 12 tunnin välein 14–21 vuorokauden ajan.
- Ylläpitohoito: Ylläpitohoitoa voidaan antaa potilaille, joiden immuunivaste on heikentynyt ja joilla on infektion uusiutumisen riski. 5 mg/kg yhden tunnin kestoisena infuusiona laskimoon kerran vuorokaudessa 7 päivänä viikossa tai 6 mg/kg kerran vuorokaudessa 5 päivänä viikossa. Ylläpitohoidon kesto pitää määritellä yksilöllisesti paikallisten hoitosuositusten mukaisesti.
- Hoito infektion edettyä: Jos sytomegaloviruksen aiheuttama infektio etenee joko ylläpitohoidon aikana tai gansikloviirihoidon lopettamisen vuoksi, potilaan hoito voidaan uusia aloitushoidon mukaisesti.

Sytomegaloviruksen aiheuttamien infektioiden estäminen aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joiden munuaisten toiminta on normaali ja jotka saavat estohoitoa tai ennakkoivaa hoitoa

- Estohoito:

5 mg/kg yhden tunnin kestoisena infuusiona laskimoon kerran vuorokaudessa 7 päivänä viikossa tai 6 mg/kg kerran vuorokaudessa 5 päivänä viikossa. Estohoidon kesto perustuu sytomegaloviruksen aiheuttaman infektion riskiin, paikallisia hoitosuosituksia on noudatettava.

- Ennakoiva hoito:

Aloitushoito: 5 mg/kg yhden tunnin kestoisena infuusiona laskimoon 12 tunnin välein 7–14 vuorokauden ajan.

Ylläpitohoito: 5 mg/kg yhden tunnin kestoisena infuusiona laskimoon kerran vuorokaudessa 7 päivänä viikossa tai 6 mg/kg kerran vuorokaudessa 5 päivänä viikossa. Ylläpitoehdoin kesto perustuu sytomegaloviruksen aiheuttaman infektion riskiin, paikallisia hoitosuosituksia on noudatettava.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden gansikloviiriannoksen pitää olla kreatiniinipuhdistuman mukainen, kuten seuraavassa taulukossa esitetään (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosmuutokset:

Kreatiniinipuhdistuma (CrCL)	Aloitussannos	Ylläpitoannos
> 70 ml/min	5,0 mg/kg kerran 12 tunnissa	5,0 mg/kg/vrk
50–69 ml/min	2,5 mg/kg kerran 12 tunnissa	2,5 mg/kg/vrk
25–49 ml/min	2,5 mg/kg/vrk	1,25 mg/kg/vrk
10–24 ml/min	1,25 mg/kg/vrk	0,625 mg/kg/vrk
< 10 ml/min	1,25 mg/kg kolme kertaa viikossa hemodialyysin jälkeen	0,625 mg/kg kolme kertaa viikossa hemodialyysin jälkeen

Arvioitu kreatiniinipuhdistuma voidaan laskea seerumin kreatiniinipitoisuudesta seuraavalla laskukaavalla:

Miehet: $(140 - \text{ikä [vuosina]}) \times (\text{paino [kg]})$
 $(72) \times (0,011 \times \text{seerumin kreatiniinipitoisuus [mikromol/l]})$

Naiset: 0,85 x miesten arvo

Koska munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta suositellaan muuttamaan, seerumin kreatiniinipitoisuutta tai arvioitua kreatiniinipuhdistumaa pitää seurata.

Vaikea-asteinen leukopenia, neutropenia, anemia, trombosytopenia tai pansytopenia

Ennen hoidon aloittamista, ks. kohta 4.4.

Jos verisolumäärä vähenee gansikloviirihoiton aikana merkittävästi, hoitoa hematopoieettisilla kasvutekijöillä ja/tai hoidon lopettamista pitää harkita (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Iäkkäät

Gansikloviirin tehoa ja turvallisuutta iäkkäille ei ole tutkittu. Koska munuaisten toiminta heikkenee iän myötä, gansikloviirin antamisessa iäkkäille pitää olla varovainen ja heidän munuaistensa toiminta pitää huomioida erityisesti (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Gansikloviirin turvallisuudesta ja tehosta alle 12 vuoden ikäisille lapsille, vastasyntyneet mukaan lukien, on vähän tietoja (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1). Tällä hetkellä saatavissa olevat pediatria potilaita koskevat tiedot esitetään kohdissa 5.1 ja 5.2, mutta annossuosituksia ei voida antaa. Hoitosuosituksiin pitää perehtyä.

Antotapa

Varoitus:

Gansikloviiri on annettava yhden tunnin kestävässä infuusiona laskimoon enintään pitoisuutena 10 mg/ml. Ei saa antaa nopeana injektiona eikä bolusinjektiona laskimoon, koska niistä plasmassa aiheutuva liian suuri pitoisuus saattaa lisätä gansikloviirin toksisuutta.

Ei saa antaa injektiona lihakseen eikä ihon alle, koska gansikloviiriliuoksen korkea pH-arvo (n. 11) saattaa aiheuttaa vaikea-asteista kudosaärsytystä (ks. kohta 4.8).

Suosittelua annosta, antotiheyttä ja infuusionopeutta ei saa ylittää.

Cymevene on infuusiokuiva-aine, liuosta varten. Käyttökuntoon saatettu Cymevene on väritön tai hieman kellertävä liuos, jossa ei käytännössä ole silmämääräisesti havaittavia hiukkasia.

Infuusio pitää antaa mieluiten muovikanyylin kautta laskimoon, jossa on riittävä verenvirtaus.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet:

Gansikloviirin katsotaan olevan ihmiselle mahdollisesti teratogeeninen ja karsinogeeninen, joten sen käsittelyssä pitää olla varovainen (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai valgansikloviirille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ristiylherkkyys

Gansikloviirin kemiallinen rakenne on samankaltainen kuin asikloviirin ja pensikloviirin kemiallinen rakenne, joten näiden lääkkeiden välillä voi esiintyä ristiylherkkyyttä. Sen vuoksi Cymevenen määräämisessä on oltava varovainen, jos potilaan tiedetään olevan yliherkkä asikloviirille tai pensikloviirille (tai niiden aihiolääkkeille valasikloviirille tai famsikloviirille).

Mutageenisuus, teratogeenisuus, karsinogeenisuus, hedelmällisyys ja raskauden ehkäisy

Ennen kuin gansikloviirihoito aloitetaan, potilaalle on kerrottava sikiölle mahdollisesti aiheutuvista riskeistä. Eläinkokeissa on todettu, että gansikloviiri on mutageeninen, teratogeeninen, aspermatogeeninen, karsinogeeninen ja heikentää hedelmällisyyttä. Gansikloviiri todennäköisesti estävää spermatogeneesin tilapäisesti tai pysyvästi (ks. kohdat 4.6, 4.8 ja 5.3).

Gansikloviiria pitää siksi pitää ihmiselle mahdollisesti teratogeenisena ja karsinogeenisena aineena, josta saattaa aiheutua synnynnäisiä epämuodostumia ja syöpiä. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on siksi neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 30 vuorokauden ajan hoidon jälkeen. Miehiä pitää neuvoa käyttämään ehkäisynä estemenetelmää hoidon aikana ja

vähintään 90 vuorokauden ajan hoidon jälkeen, paitsi jos naiskumppanin raskauden riski on täysin suljettu pois (ks. kohdat 4.6, 4.8 ja 5.3).

Gansikloviirin käytössä on syytä olla erittäin varovainen, etenkin pediatrien potilaiden hoidossa, koska sillä saattaa olla pitkäaikaisia karsinogeenisia ja lisääntymistoksisia vaikutuksia. Hoidon hyödyt pitää arvioida tarkoin tapauskohtaisesti ja niiden pitää olla selvästi riskejä suuremmat (ks. kohta 4.2). Ks. hoitosuositukseset.

Luuydinlama

Cymevenen käytössä pitää olla varovainen, jos potilaalla on ennestään hematologinen sytopenia tai potilaalla on aiemmin ollut lääkkeisiin liittyvä hematologinen sytopenia tai jos potilas saa sädehoitoa. Gansikloviirihoitoa saaneilla potilailla on todettu vaikeaa leukopeniaa, neutropeniaa, anemiaa, trombosytopeniaa, pansytopeniaa ja luuydinlammaa. Hoitoa ei saa aloittaa, jos absoluuttinen neutrofiilimäärä on alle 500 solua/ μ l tai trombosyyttimäärä on alle 25 000 solua/ μ l tai hemoglobiinipitoisuus on alle 80 g/l (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Täydellistä verenkuvaa, trombosyyttimäärä mukaan lukien, suositellaan seuraamaan hoidon aikana. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tehostettu hematologinen seuranta saattaa olla aiheellista. Veren valkosolumäärän laskenta (mieluiten erittelylaskenta) suositellaan tekemään 14 ensimmäisen hoitopäivän aikana joka toinen päivä. Päivittäistä seurantaa suositellaan, jos potilaan neutrofiilimäärä on hoidon alussa pieni (< 1000 neutrofiiliä/ μ l), jos potilaalle on kehittynyt leukopenia luuydintoksisilla aineilla toteutetun aiemman hoidon yhteydessä tai jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa.

Jos potilaalla on vaikea leukopenia, neutropenia, anemia ja/tai trombosytopenia, hoitoa hematopoieettisilla kasvutekijöillä ja/tai gansikloviirihoidon keskeyttämistä suositellaan harkitsemaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on suurempi toksisuusriski (etenkin hematologisen toksisuuden riski). Annosta pitää muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Muiden lääkkeiden käyttö

Imipeneemiä ja silastatiinia sisältävää yhdistelmävalmistetta ja gansikloviiria käyttävillä potilailla on raportoitu kouristuksia. Gansikloviiria ei saa käyttää samanaikaisesti imipeneemiä ja silastatiinia sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa, elleivät mahdolliset hyödyt ole mahdollisia riskejä suuremmat (ks. kohta 4.5).

Gansikloviiria ja didanosiniä, luuydinlammaa tunnetusti aiheuttavia tai munuaisten toimintaan vaikuttavia lääkkeitä käyttäviä potilaita pitää seurata tarkkaan lisääntyneen toksisuuden oireiden havaitsemiseksi (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 2 mmol (43 mg) natriumia per 500 mg:n annos. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Probenesidi

Probenesidin ja suun kautta otettavan gansikloviirin samanaikainen käyttö aiheutti tilastollisesti merkitsevän gansikloviirin munuaispuhdistuman vähenemisen ja suurensi altistusta kliinisesti merkityksellisesti. Tällainen vaikutus on odotettavissa myös, jos gansikloviiria ja probenesidiä annetaan samanaikaisesti laskimoon. Probenesidiä ja Cymeveenä saavia potilaita pitää siksi seurata tarkoin gansikloviirin toksisuuden havaitsemiseksi.

Didanosiini

Plasman didanosiinipitoisuuksien havaittiin suurentuneen johdonmukaisesti yhdistelmähoidossa gansikloviirin kanssa. Laskimoon annettujen annosten 5 mg/kg/vrk ja 10 mg/kg/vrk havaittiin suurentaneen didanosiinin AUC-arvoa 38–67 %. Gansikloviiripitoisuuksissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia. Potilaita pitää seurata tarkasti didanosiinista aiheutuvien toksisten vaikutusten havaitsemiseksi (ks. kohta 4.4).

Mykofenolaattimofetiili, stavudiini, trimetopriimi ja tsidovudiini

Kun gansikloviiria annettiin yhdistelmänä joko mykofenolaattimofetiilin, stavudiinin, trimetopriimin tai tsidovudiinin kanssa, merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu.

Muut retroviruslääkkeet

Sytokromi P450 -isoentsyymit eivät vaikuta gansikloviirin farmakokinetiikkaan. Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia proteaasin estäjien ja NNRTI-lääkkeiden kanssa ei tämän vuoksi oletettavasti esiinny.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Imipeneemin ja silastatiinin yhdistelmä

Gansikloviiria ja imipeneemin ja silastatiinin yhdistelmää samanaikaisesti käyttäneillä potilailla on raportoitu kouristuksia. Näitä lääkkeitä ei saa käyttää samanaikaisesti, paitsi jos mahdolliset hyödyt ovat mahdollisia riskejä suuremmat (ks. kohta 4.4).

Muut mahdolliset lääkkeiden yhteisvaikutukset

Toksisuus saattaa voimistua, jos gansikloviiria annetaan yhdessä muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan luuydinlamaa tai joihin tiedetään liittyvän munuaisten vajaatoimintaa (kuten dapsoni, pentamidiini, flusytosiini, vinkristiini, vinblastiini, doksorubisiini, amfoterisiini B, mykofenolaattimofetiili, trimetopriimi/sulfametoksatsoli ja hydroksiurea), tai nukleosidianalogien (tsidovudiini mukaan lukien) kanssa. Sen vuoksi näiden lääkkeiden käyttöä samanaikaisesti gansikloviirin kanssa voidaan harkita vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ovat sen mahdollisia riskejä suuremmat (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Gansikloviiri heikensi eläinkokeissa uros- ja naarashiirten hedelmällisyyttä. Eläinkokeissa ilmeni aspermatogeneesiä terapeuttisia pitoisuuksia pienemmillä gansikloviirialtistuksilla, joten on todennäköistä, että gansikloviiri saattaa estää ihmisen spermatogeneesin tilapäisesti tai pysyvästi (ks. kohta 4.4).

Raskaus

Gansikloviirin turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole varmistettu. Gansikloviiri läpäisee kuitenkin helposti ihmisen istukan. Eläinkokeissa gansikloviiriin liittyi lisääntymistoksisuutta ja teratogeenisuutta (ks. kohdat 4.4 ja 5.3). Sen vuoksi gansikloviiria ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen hoitotarve ole sikiölle mahdollisesti aiheutuvaa teratogeenisuusriskiä suurempi.

Ehkäisy miehille ja naisille

Mahdollisen lisääntymistoksisuuden ja teratogeenisuuden vuoksi naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 30 vuorokauden ajan hoidon jälkeen. Miespotilaita on kehoitettava käyttämään ehkäisynä estemenetelmää gansikloviirihoidon aikana ja vähintään 90 vuorokauden ajan gansikloviirihoidon jälkeen, paitsi jos naiskumppanin raskauden riski on täysin suljettu pois (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö gansikloviiri ihmisen rintamaitoon, mutta gansikloviirin rintamaitoon erittymisen ja siitä imetettävälle lapselle aiheutuvien vakavien haittavaikutusten mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Imetys on sen vuoksi lopetettava gansikloviirihoidon ajaksi (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Gansikloviirilla saattaa olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Gansikloviirihoitoa saaneilla potilailla yleisimmin esiintyneitä ja vakavimpia haittavaikutuksia olivat hematologiset haittavaikutukset, kuten neutropenia, anemia ja trombositopenia. Muut haittavaikutukset esitetään seuraavassa taulukossa.

Haittavaikutustaulukko

<i>Infektiot:</i>	
Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Sepsis Selluliitti Virtsatieinfektio <i>Candida</i> -infektiot, mukaan lukien sammas.
<i>Veri ja imukudos:</i>	
Hyvin yleinen ($\geq 1/10$):	Neutropenia Anemia
Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Trombositopenia Leukopenia Pansytopenia
Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$):	Luuytimen toiminnan heikkeneminen

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$):	Agranulosytoosi* Aplastinen anemia* Granulosytopenia*
<i>Immuunijärjestelmä:</i> Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):	Anafylaktinen reaktio
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i> Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Heikentynyt ruokahalu Anoreksia Painon lasku
<i>Psyykkiset häiriöt:</i> Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$):	Masennus Ahdistuneisuus Sekavuustila Poikkeava ajattelu Agitaatio Psykoottiset häiriöt Hallusinaatiot*
<i>Hermosto:</i> Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):	Päänsärky Unettomuus Dysgeusia (makuhäiriöt) Hypestesia Parestesiat Perifeerinen neuropatia Kouristukset Heitehuimaus Vapina
<i>Silmät:</i> Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):	Makulaturvotus Verkkokalvon irtauma Lasiaiskellujat Silmäkipu Näkökyvyn heikkeneminen Konjunktiviitti
<i>Kuulo ja tasapainoelin:</i> Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):	Korvakipu Kuuroutuminen
<i>Sydän:</i> Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):	Sydämen rytmihäiriöt
<i>Verisuonisto:</i> Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):	Hypotensio
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i> Hyvin yleinen ($\geq 1/10$): Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Hengenahdistus Yskä
<i>Ruoansulatuselimistö:</i> Hyvin yleinen ($\geq 1/10$): Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Ripuli Pahoinvointi Oksentelu Vatsakipu Ylävatsakipu Ummetus Ilmavaivat Nielemishäiriöt Ruoansulatushäiriöt

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):	Vatsan pingottuneisuus Suun haavaumat Pankreatiitti
<i>Maksa ja sappi:</i> Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Maksan toimintahäiriö Kohonnut veren alkalinen fosfataasi Kohonnut aspartaattiaminotransferaasi
Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):	Kohonnut alaniiniaminotransferaasi
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i> Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Dermatiitti Yöhikoilu Kutina
Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):	Hiustenlähtö Urtikaria Kuiva iho
Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$):	Ihottuma*
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i> Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Selkäkipu Lihassärky Nivelsärky Lihaskrampit
<i>Munuaiset ja virtsatiet:</i> Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Vähentynyt munuaisten kreatiniinipuhdistuma Munuaisten vajaatoiminta Kohonnut veren kreatiniini
Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):	Hematuria Munuaisten vajaatoiminta
<i>Sukupuolielimet ja rinnat:</i> Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):	Miehen infertilitaetti
<i>Yleisöireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i> Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Uupumus Kuume Vilunväreet Kipu Rintakehän kipu Huonovointisuus Voimattomuus Injektiokohdan reaktiot

Huom.: Valgansikloviiri on gansikloviirin aihiolääke, joten valgansikloviiriin liittyviä haittavaikutuksia voidaan olettaa esiintyvän myös gansikloviirin käytön yhteydessä. Suun kautta otettavaa gansikloviiria ei ole enää saatavissa, mutta sen käytössä raportoituja haittavaikutuksia voidaan olettaa esiintyvän myös laskimoon annettavan gansikloviirin käytön yhteydessä. Sen vuoksi haittavaikutustaulukossa mainitaan laskimoon annettavan tai suun kautta otettavan gansikloviirin tai valgansikloviirin käytössä raportoidut haittavaikutukset.

* Näiden haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat valmisteiden markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen, muut esiintyvyyden luokat perustuvat kliinisissä tutkimuksissa kirjattuihin esiintyvyyksiin.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Neutropenia

Neutropenian riski ei ole ennakoitavissa hoitoa edeltävän neutrofiilimäärän perusteella. Neutropenia ilmaantuu tavallisesti aloitushoidon ensimmäisellä tai toisella viikolla, kun potilaalle annettu kumulatiivinen annos on ≤ 200 mg/kg. Solumäärä normalisoituu tavallisesti 2–5 päivän kuluessa siitä, kun lääkkeen käyttö on lopetettu tai annosta on pienennetty (ks. kohta 4.4).

Trombosytopenia

Potilailla, joiden trombosyyttimäärä on ennen hoitoa pieni (< 100 000/ml), on tavanomaista suurempi trombosytopenian kehittymisen riski. Jos potilaalla on immunosuppressiivisesta lääkähoidosta aiheutuva iatrogeeninen immuunivaje, trombosytopenian riski on suurempi kuin AIDS-potilailla (ks. kohta 4.4). Vaikea-asteiseen trombosytopeniaan saattaa liittyä mahdollisesti hengenvaarallista verenvuotoa.

Kouristukset

Imipeneemiä ja silastatiinia sisältävää yhdistelmävalmistetta ja gansikloviiria käyttävillä potilailla on raportoitu kouristuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Verkkokalvon irtauma

Tätä haittavaikutusta on raportoitu vain tutkimuksissa, joissa AIDS-potilaat saivat Cymeveneä sytomegaloviruksen aiheuttaman retiniitin hoitoon.

Injektiokohdan reaktiot

Gansikloviiria saavilla potilailla esiintyy yleisesti injektiokohdan reaktioita. Cymevene pitää antaa kohdassa 4.2 annettujen suositusten mukaisesti, jotta paikallisen kudosaärsytyksen riski on pienempi.

Pediatriset potilaat

Gansikloviirin turvallisuutta alle 12-vuotiaille lapsille ei ole varsinaisesti tutkittu, mutta gansikloviirin aihiolääkkeestä valgansikloviirista saadun kokemuksen perusteella vaikuttavan aineen kokonaisturvallisuusprofiili on pediatrisilla ja aikuisilla potilailla samankaltainen. Tiettyjä haittavaikutuksia, kuten kuumetta ja vatsakipua, jotka saattavat olla pediatrisille potilaille tyypillisiä, esiintyy kuitenkin useammin pediatrisilla potilailla kuin aikuispotilailla. Myös neutropeniaa esiintyy useammin pediatrisilla potilailla, mutta pediatrisilla potilailla esiintyvien neutropenian ja infektio-tyyppisten haittavaikutusten välillä ei ole yhteyttä.

HIV-infektiota/AIDSia tai oireista synnynnäistä sytomegaloviruksen aiheuttamaa infektiota sairastavista vastasyntyneistä tai imeväisistä, jotka ovat saaneet valgansikloviiri- tai gansikloviirihoitoa, on vain vähän tietoja. Turvallisuusprofiili vaikuttaa kuitenkin olevan yhdenmukainen valgansikloviirin/gansikloviirin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu laskimoon annetun gansikloviirin yliannoksia, joista osa on johtanut potilaan kuolemaan. Suurimpaan osaan raporteista ei liittynyt haittavaikutuksia tai liittyi yksi tai usea seuraavista haittavaikutuksista:

- hematologinen toksisuus: luuydinlama, mukaan lukien pansytopenia, luuytimen aplasia, leukopenia, neutropenia, granulositytopenia
- maksatoksisuus: maksatulehdus, maksan toimintahäiriö
- munuaistoksisuus: hematurian paheneminen munuaisten vajaatoimintapotilailla, akuutti munuaisten toimintahäiriö, kohonnut kreatiniinipitoisuus

- maha-suolikanavan toksisuus: vatsakipu, ripuli, oksentelu
- neurotoksisuus: yleistynyt vapina, kouristukset.

Hoito

Gansikloviiri poistuu elimistöstä hemodialyysissä, joten jos potilas saa yliannoksen gansikloviiria, hemodialyysistä saattaa olla hyötyä lääkealtistuksen vähentämisessä (ks. kohta 5.2).

Lisätietoa erityispotilasryhmistä

Munuaisten vajaatoiminta: Gansikloviiriyliannos voi oletettavasti lisätä munuaistoksisuutta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Ei erityisiä tietoja saatavissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, virukseen vaikuttavat lääkeaineet, nukleosidit ja nukleotidit lukuun ottamatta käänteiskopioijan estäjiä, ATC-koodi: J05AB06

Vaikutusmekanismi

Gansikloviiri on 2'-deoksiguanosiinin synteettinen analogi, joka estää herpesviruksen replikaatiota *in vitro* ja *in vivo*. Seuraavat ihmisen virukset ovat herkkiä gansikloviirille: ihmisen sytomegalovirus (HCMV), *herpes simplex* -virukset 1 ja 2 (HSV-1 ja HSV-2), ihmisen herpesvirukset 6, 7 ja 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barrin virus (EBV), *varicella zoster* -virus (VZV) ja hepatiitti B -virus. Gansikloviirin tehoa on selvitetty kliinisissä tutkimuksissa vain CMV-infektiota sairastavilla potilailla.

Viruksen proteiinikinaasi UL97 fosforyloi aluksi gansikloviirin CMV:n infektoimissa soluissa gansikloviirimonofosfaatiksi. Useat solukinaasit fosforyloivat sen edelleen gansikloviiritrifosfaatiksi, joka sen jälkeen metaboloituu hitaasti solun sisällä. Näin on osoitettu tapahtuvan HSV:n ja HCMV:n infektoimissa soluissa, joissa gansikloviirin puoliintumisaika on 18 tuntia (HSV) ja 6–24 tuntia (HCMV) sen jälkeen, kun solunulkoinen gansikloviiri on poistunut. Fosforylaatio on laajalti riippuvainen viruksen kinaasista, joten gansikloviirin fosforylaatiota esiintyy pääasiassa viruksen infektoimissa soluissa.

Gansikloviirin virustaattinen vaikutus perustuu viruksen DNA-synteesin estämiseen 1) estämällä kilpailevasti DNA-polymeraasin katalysoimaa deoksiguanosiinitrifosfaatin liittymistä DNA:han ja 2) liittämällä gansikloviiritrifosfaatti viruksen DNA:han, jolloin viruksen DNA-ketjun pidentyminen loppuu tai vähenee hyvin vähäiseksi.

Antiviraalinen vaikutus

Gansikloviirin antiviraalinen vaikutus sytomegalovirusta vastaan *in vitro* on IC₅₀-arvolla mitattuna 0,08 µM (0,02 µg/ml) – 14 µM (3,57 µg/ml).

Kliininen teho ja turvallisuus

Virusresistenssi

Virusresistenssin mahdollisuus pitää ottaa huomioon, jos potilaan kliininen vaste on toistuvasti huono tai jos hän erittää virusta jatkuvasti hoidon aikana.

Virukset voivat muuttua gansikloviirille resistenteiksi gansikloviirin monofosforylaatiosta vastaavassa viruksen kinaasigeenissä (UL97) ja/tai viruksen polymeraasigeenissä (UL54) tapahtuvien mutaatioiden valikoituessa. Jos viruksessa on UL97-geenin mutaatio, se on resistentti pelkästään gansikloviirille. Jos taas viruksessa on UL54-geenin mutaatio, se on resistentti gansikloviirille, mutta se saattaa olla ristiresistentti sellaisille muille viruslääkkeille, joiden vaikutus kohdistuu myös viruksen polymeraasiin.

Pediatriset potilaat

Prospektiivisessa tutkimuksessa oli mukana 36 HIV- ja CMV-infektiota sairastavaa pediatrista potilasta (iältään 6 kuukaudesta 16-vuotiaisiin), joiden immuunivaste oli vaikea-asteisesti heikentynyt. He saivat tutkimuksessa gansikloviiria laskimoon annoksina 5 mg/kg/vrk kahden päivän ajan, minkä jälkeen he saivat gansikloviiria suun kautta 32 viikon ajan (mediaani). Gansikloviiri oli näiden potilaiden hoidossa tehokas ja sen turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin aikuisilla oli todettu. Gansikloviiri vähensi viljelyllä tai polymeraasiketjureaktiolla (PCR) havaittua CMV:tä. Ainoa tutkimuksessa havaittu vaikea-asteinen haittavaikutus oli neutropenia. Vaikka yhdenkään lapsen hoitoa ei tarvinnut keskeyttää, neljä heistä tarvitsi hoitoa granulosityttiryhmiä stimuloivilla kasvutekijöillä (G-CSF), jotta absoluuttinen neutrofiilimäärä pysyi tasolla > 400 solua/mm³.

Retrospektiivisessä tutkimuksessa oli mukana 122 pediatrista maksansiirtopotilasta (iältään 16 päivästä 18-vuotiaisiin, iän mediaani 2,5 vuotta), jotka saivat gansikloviiria laskimoon annoksina 5 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa vähintään 14 vuorokauden ajan, mitä seurasi ennakoiva CMV:n PCR-seuranta. Neljälläkymmenelläkolmella potilaalla katsottiin olevan suuri CMV:n riski ja 79:llä oli tavanomainen riski. PCR-seurannassa todettiin oireeton CMV-infektio 34,4 %:lla tutkittavista, ja se oli todennäköisempi suuren riskin kuin tavanomaisen riskin elinsiirtopotilailla (58,1 % vs. 21,8 %, $p = 0,0001$). Kahdelletoista tutkittavalle (9,8 %) kehittyi CMV-infektio (8 suuren riskin tutkittavalle vs. 4 tavanomaisen riskin tutkittavalle, $p = 0,03$). Kolmelle tutkittavalle kehittyi akuutti hylkimisreaktio 6 kuukauden kuluessa CMV-infektion havaitsemisesta, mutta 13 tutkittavalla CMV-infektiota edelsi hylkimisreaktio. CMV-infektioista ei aiheutunut kuolemia. Yhteensä 38,5 % tutkittavista ei tarvinnut leikkauksen jälkeen aloitetun estohoidon jälkeen muita viruslääkkeitä.

Gansikloviirin turvallisuutta ja tehoa verrattiin retrospektiivisessä analyysissä valgansikloviiriin 92 pediatrisella munuais- ja/tai maksansiirtopotilaalla (iältään 7 kuukaudesta 18-vuotiaisiin, iän mediaani 9 vuotta). Kaikki lapset saivat elinsiirron jälkeen gansikloviiria laskimoon annoksina 5 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan. Ennen vuotta 2004 lapset saivat tämän jälkeen gansikloviiria suun kautta 30 mg/kg/annos, enintään 1 g/annos kolme kertaa vuorokaudessa ($n = 41$), kun taas vuoden 2004 jälkeen lapset saivat valgansikloviiria enintään 900 mg kerran vuorokaudessa ($n = 51$). CMV-infektion kokonaisilmaantuvuus oli 16 % (15/92 potilaalla). Aika CMV-infektion ilmenemiseen oli kummassakin ryhmässä verrannollinen.

Satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa oli mukana 100 vastasyntynyttä (iältään ≤ 1 kuukautta), joilla oli synnynnäinen oireinen CMV-infektio, johon liittyi keskushermosto-oireita. Nämä vastasyntyneet saivat 6 viikon ajan gansikloviiria laskimoon annoksina 6 mg/kg 12 tunnin välein tai eivät saaneet mitään hoitoa. Tutkimukseen mukaan otetuista 100 potilaasta 42 täytti kaikki tutkimuksen kriteerit ja heille tehtiin lähtötilanteesta ja 6 kuukauden hoidon jälkeisenä seurantana kuulotutkimus. Näistä potilaista 25 sai gansikloviiria ja 17 ei saanut mitään hoitoa. Gansikloviiria saaneista 25 tutkittavasta kahdellakymmenelläyhdeällä kuulo oli 6 kuukauden hoidon jälkeen parantunut lähtötilanteesta tai pysynyt normaalina verrattuna 10:een kaikkiaan 17 verrokista (84 %:lla gansikloviiria saaneista ja 59 % verrokkipotilaista, $p = 0,06$). Yhdenkään gansikloviiria saaneen potilaan kuulo ei ollut 6 kuukauden hoidon jälkeen heikentynyt lähtötilanteesta verrattuna 7 verrokkipotilaaseen ($p < 0,01$). Yhden vuoden kuluttua lähtötilanteesta 5 potilaan 24:stä gansikloviiria saaneesta ja 13 potilaan 19 verrokista kuulo oli huonontunut ($p < 0,01$). Tutkimuksen aikana 29 potilaalla 46:sta gansikloviirihoitoa saaneesta oli neutropenia verrattuna 9 potilaaseen 43 verrokista ($p < 0,1$). Tutkimuksen aikana oli 9 kuolemantapausta, joista 3 gansikloviiriryhmässä ja 6 verrokkiryhmässä. Kuolemat eivät liittyneet tutkimuslääkkeeseen.

Satunnaistetussa, kontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa oli mukana 100 vastasyntynyttä (iältään 3–33 päivää, iän mediaani 12 päivää), joilla oli vaikea-asteinen synnynnäinen oireinen CMV-infektio, johon liittyi keskushermosto-oireita. Nämä tutkittavat saivat joko gansikloviiria laskimoon annoksina 6 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa 6 viikon ajan ($n = 48$) tai eivät saaneet mitään viruslääkehoitoa ($n = 52$). Gansikloviiria saaneiden imeväisten hermoston kehitykseen liittyvä hoitotulos oli 6 ja 12 kuukauden hoidon jälkeen parantunut verrattuna niihin, jotka eivät saaneet viruslääkehoitoa. Vaikka gansikloviiria saaneilla oli vähemmän kehitysviiveitä ja neurologinen hoitotulos oli normaaliempi, suurin osa heistä oli silti 6 viikon, 6 kuukauden tai 12 kuukauden iässä normaalisti katsottavaa kehitystasoa jäljessä. Tässä tutkimuksessa ei arvioitu hoidon turvallisuutta.

Retrospektiivisessä tutkimuksessa selvitettiin viruslääkehoidon vaikutusta synnynnäistä CMV-infektiota sairastavien imeväisikäisten (ikä 4–34 kuukautta, keskimääräinen ikä $10,3 \pm 7,8$ kuukautta, iän mediaani 8 kuukautta) myöhäisvaiheen kuuroutumiseen. Tutkimuksessa oli mukana 21 imeväisikäistä, joiden kuulo oli syntymän yhteydessä normaali ja jotka kuuroutuivat myöhemmin. Viruslääkehoitona annettiin joko:

- laskimonsisäistä gansikloviiria 5 mg/kg/vrk 6 viikon ajan, minkä jälkeen annettiin oraalista valgansikloviiria 17 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa 6 viikon ajan ja sen jälkeen päivittäin 1 vuoden ikään saakka, tai
- oraalista valgansikloviiria 17 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa 12 viikon ajan, minkä jälkeen päivittäin 9 kuukauden ajan.

Yksikään lapsista ei tarvinnut sisäkorvaistutetta, ja kuulonmenetys korjautui 83 %:ssa tapauksista, joissa korvat olivat kuuroutuneet lähtötilanteessa. Neutropenia oli ainoa raportoitu haittavaikutus eikä yhdenkään potilaan hoitoa tarvinnut keskeyttää.

5.2 Farmakokinetiikka

Gansikloviirin farmakokineettisiä ominaisuuksia on tutkittu HIV- ja CMV-seroposiivisilla potilailla, AIDS- ja CMV-retiniittipotilailla sekä kiinteän elinsiirteen saaneilla potilailla.

Jakautuminen

Laskimoon annetun gansikloviirin jakautumistilavuus korreloi kehon painon kanssa. Vakaan tilan jakautumistilavuus on 0,54–0,87 l/kg. Gansikloviiri sitoutuu plasman proteiineihin 1–2-prosenttisesti pitoisuusalueella 0,5–51 µg/ml. Gansikloviiri pääsee aivo-selkäydinnesteeseen, missä havaitut pitoisuudet ovat 24–67 % plasmassa todetuista pitoisuuksista.

Biotransformaatio

Gansikloviiri ei metaboloidu merkittävässä määrin.

Eliminaatio

Gansikloviiri eliminoituu pääasiassa muuttumattomana gansikloviirin munuaisten kautta glomerulusfiltraation ja aktiivisen tubulussekreetin avulla. Potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali, yli 90 % laskimoon annetusta gansikloviiriannoksesta oli havaittavissa 24 tunnin kuluessa muuttumattomana aineena virtsassa. Keskimääräinen systeeminen puhdistuma oli $2,64 \pm 0,38$ ml/min/kg ($n = 15$) – $4,52 \pm 2,79$ ml/min/kg ($n = 6$), ja munuaispuhdistuma oli $2,57 \pm 0,69$ ml/min/kg ($n = 15$) – $3,48 \pm 0,68$ ml/min/kg ($n = 20$), mikä vastaa 90–101 % annetusta gansikloviirista. Puoliintumisaika oli munuaisten vajaatoimintaa sairastamattomilla tutkittavilla $2,73 \pm 1,29$ (n = 6) – $3,98 \pm 1,78$ tuntia (n = 8).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Laskimoon annetun gansikloviirin farmakokinetiikka on lineaarinen alueella 1,6–5,0 mg/kg.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Gansikloviirin kokonaispuhdistuma plasmasta korreloi lineaarisesti kreatiniinipuhdistuman kanssa. Keskimääräiseksi systeemiseksi puhdistumaksi todettiin lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 2,1 ml/min/kg, keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 1 ml/min/kg ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 0,3 ml/min/kg. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden eliminaation puoliintumisaika on pidentynyt ja se on munuaisten toiminnasta riippuen noin 6–17 tuntia (ks. kohdasta 4.2 munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosmuutokset).

Seerumin kreatiniinipitoisuus [$\mu\text{mol/l}$]	Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Gansikloviirin keskimääräinen systeeminen puhdistuma plasmasta (ml/min)	Gansikloviirin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa (tuntia)
< 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

Hemodialyysihoidoa saavat munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Hemodialyysi pienentää laskimoon annetun gansikloviirin pitoisuutta plasmassa 4 tunnin hemodialyysihoidon aikana noin 50 %.

Jaksottaisen hemodialyysin aikaiseksi gansikloviirin puhdistumaksi arvioitiin 42–92 ml/min, jolloin dialyysinaikainen puoliintumisaika oli 3,3–4,5 tuntia. Yhden dialyysihoidokerran aikana elimistöstä poistuneen gansikloviirin osuus oli 50–63 %. Jatkuvassa dialyysissä gansikloviirin puhdistuma arvioitiin pienemmäksi (4,0–29,6 ml/min), mutta annosvälin aikana elimistöstä poistuneen gansikloviirin määrä oli suurempi.

Pediatriset potilaat

Laskimoon annetun gansikloviirin farmakokinetiikkaa on tutkittu 2–49 päivän ikäisillä vastasyntyneillä annosten 4 mg/kg ($n = 14$) ja 6 mg/kg ($n = 13$) antamisen jälkeen. Annoksen 4 mg/kg keskimääräinen C_{max} oli $5,5 \pm 6 \mu\text{g/ml}$, ja annoksen 6 mg/kg keskimääräinen C_{max} oli $7,0 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$. Vakaan tilan jakautumistilavuuden (0,7 l/kg) sekä systeemisen puhdistuman (annoksella 4 mg/kg $3,15 \pm 0,47 \text{ ml/min/kg}$ ja annoksella 6 mg/kg $3,55 \pm 0,35 \text{ ml/min/kg}$) keskimääräiset arvot olivat verrannolliset vastaaviin arvoihin nähden aikuisilla, joiden munuaisten toiminta oli normaali.

Laskimoon annetun gansikloviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin myös imeväisikäisillä ja lapsilla (iältään 9 kuukaudesta 12-vuotiaisiin), joiden munuaisten toiminta oli normaali. Gansikloviirin farmakokineettiset ominaisuudet olivat samat laskimoon kerta-annoksena ja toistuvasti (12 tunnin välein) annettujen annosten 5 mg/kg jälkeen. Päivänä 1 mitattu keskimääräinen altistus ($\text{AUC}_{0-\infty}$) oli $19,4 \pm 7,1$ ja päivänä 14 mitattu keskimääräinen altistus ($\text{AUC}_{0-\infty}$) oli $24,1 \pm 14,6 \mu\text{g.h/ml}$. Huippupitoisuudet (C_{max}) olivat vastaavasti $7,59 \pm 3,21 \mu\text{g/ml}$ (päivänä 1) ja $8,31 \pm 4,9 \mu\text{g/ml}$ (päivänä 14). Altistus oli verrannollinen aikuisilla havaitun altistuksen kanssa. Keskimääräinen systeeminen puhdistuma oli $4,66 \pm 1,72 \text{ ml/min/kg}$, keskimääräinen munuaispuhdistuma oli $3,49 \pm 2,40 \text{ ml/min/kg}$ ja keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika oli $2,49 \pm 0,57 \text{ h}$. Laskimoon annetun gansikloviirin farmakokinetiikka on imeväisikäisillä ja lapsilla samankaltainen kuin vastasyntyneillä ja aikuisilla on todettu.

Läkkäät

Yli 65-vuotiailla aikuisilla ei ole tehty tutkimuksia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Gansikloviiri oli mutageeninen hiiren lymfoomasoluissa ja klastogeeninen nisäkässoluissa. Tällaiset tulokset ovat yhdenmukaiset hiirillä tehdyn positiiviseksi osoittautuneen gansikloviirin karsinogeenisuustutkimuksen kanssa. Gansikloviiri saattaa olla karsinogeeninen.

Eläimillä gansikloviiri heikentää hedelmällisyyttä ja on teratogeeninen. Eläinkokeissa aspermatogeneesiä esiintyi systeemisillä gansikloviirialtistuksilla, jotka ovat hoitoannoksista aiheutuvia altistuksia pienemmät. Siksi pidetään todennäköisenä, että gansikloviiri estää ihmisellä spermatogeneesin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6. Ei saa käyttää parabeeneja (parahydroksibentsoaattia) sisältävää bakteriostaattista injektionesteisiin käytettävää vettä, koska parabeenit ovat yhteensopimattomia Cymevenen kanssa ja saattavat aiheuttaa saostumista.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen:

Käyttökuntoon saatetun valmisteiden kemialliseksi ja fysikaaliseksi käytönaikaiseksi säilyvyydeksi on osoitettu 12 tuntia 25 °C:n lämpötilassa sen jälkeen, kun kuiva-aine on liuotettu injektionesteisiin käytettävään veteen. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Käyttökuntoon saatettu liuos pitää mikrobiologiselta kannalta käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Laimentamisen jälkeen:

Käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa (ei saa jäätyä).

Cymevene-infuusioliuos pitää mikrobiologiselta kannalta käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmisteiden käyttökuntoon saattamista ja laimentamista ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteiden säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kertakäyttöinen lasinen 10 ml:n injektiopullo, jossa fluori-hartsilaminointu kumitulppa ja alumiinisuojaus.

Saatavana 1 injektiopullon tai 5 injektiopullon sisältävinä pakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämislle ja muut käsittelyohjeet

Cymevenen käsittelyssä on oltava varovainen.

Cymevenen katsotaan olevan ihmiselle mahdollisesti teratogeeninen ja karsinogeeninen, joten sen käsittelyssä pitää olla varovainen. Vältä kuiva-aineen hengittämistä ja suoraa kosketusta kuiva-aineeseen sekä käyttökuntoon saatetun liuoksen pääsyä suoraan kosketukseen ihon tai limakalvojen kanssa. Cymevene-liuokset ovat emäksisiä (pH n. 11). Jos tällainen kosketus tapahtuu, pese kyseinen alue huolellisesti vedellä ja saippualla, huuhtelee silmät huolellisesti pelkällä vedellä.

Konsentraatin käyttökuntoon saattaminen

Kylmäkuivatun Cymevene-kuiva-aineen käyttökuntoon saattamisessa on noudatettava aseptista tekniikkaa.

1. Poista alumiinisuojaus, jolloin kumitulpan keskikohta tulee näkyviin. Vedä ruiskuun 10 ml injektionesteisiin käytettävää vettä. Ruiskuta vesi kumitulpan keskikohdan läpi injektiopulloon hitaasti siten, että neula osoittaa injektiopullon seinään. **Ei saa käyttää parabeeneja (parahydroksibentsoaattia) sisältävää bakteriostaattista injektionesteisiin käytettävää vettä, koska parabeenit ovat yhteensopimattomia Cymevenen kanssa.**

2. Pyörittele injektiopulloa varovasti, jotta kuiva-aine kastuu kauttaaltaan.

3. Pyörittele injektiopulloa varovasti muutaman minuutin ajan, jotta muodostuu kirkas käyttökuntoon saatettu liuos.

4. Käyttökuntoon saatettu liuos pitää tarkastaa huolellisesti sen varmistamiseksi, että kuiva-aine on liuennut ja ettei liuoksessa ole hiukkasia näkyvissä ennen kuin se laimennetaan yhteensopivaan liuottimeen. Käyttökuntoon saatettu Cymevene-liuos on väritöntä tai vaaleankeltaista.

Käyttökuntoon saatetun valmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Infuusioliuoksen laimentaminen

Vedä injektiopullosta ruiskuun potilaan painon mukainen tilavuus ja laimenna edelleen sopivaan infuusioliuokseen. Lisää käyttökuntoon saatettuun liuokseen 100 ml:n tilavuus liuotinta. Infuusion pitoisuudeksi suositellaan enintään 10 mg/ml.

Cymevenen kanssa kemiallisesti tai fysikaalisesti yhteensopiviksi liuoksiksi on määritelty natriumkloridi, 5 % glukoosi, Ringerin liuos tai Ringerin laktaattiliuos.

Cymeveneä ei saa sekoittaa muihin laskimoon annettaviin valmisteisiin.

Laimennettu liuos annetaan 1 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaisesti. Ei saa antaa injektiona lihakseen eikä ihon alle, koska gansikloviiriliuoksen korkea pH-arvo (n. 11) saattaa aiheuttaa vaikea-asteista kudosaärsytystä.

Laimennetun infuusioliuoksen säilytys, ks. kohta 6.3.

Hävittäminen

Vain kertakäyttöön. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

[täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<{KK/VVVV}>

<{PP.KK.VVVV}>

<{PP kuukausi VVVV}>

<[täytetään kansallisesti]>

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

{(Kauppa)nimi ja muut kauppanimet (ks. liite I) vahvuus lääkekuoto}
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

gansikloviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektio pullo sisältää gansikloviirinatriumia määrän, joka vastaa 500 mg gansikloviiria

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEKUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

1 injektio pullo

5 injektio pulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vältä suoraa kosketusta kuiva-aineen sisältäviin injektio pulloihin ja kuiva-aineen hengittämistä tai liuoksen pääsyä suoraan kosketukseen ihon tai limakalvojen kanssa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

[täytetään kansallisesti]

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

{(Kauppa)nimi ja muut kauppanimet (ks. liite I) vahvuus lääkekuoto}
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

gansikloviiri
i.v.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

500 mg

6. MUUTA

PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Cymevene ja muut kauppanimet (ks. liite I) 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]
gansikloviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Cymevene on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Cymeveneä
3. Miten Cymeveneä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Cymevenen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Cymevene on ja mihin sitä käytetään

Mitä Cymevene on

Cymevene sisältää vaikuttavana aineena gansikloviiria. Se kuuluu viruslääkkeiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään.

Mihin Cymeveneä käytetään

Cymevene-valmistetta käytetään sytomegalovirukseksi (CMV) kutsutun viruksen aiheuttamien sairauksien hoitoon potilaille, joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt. Sitä käytetään myös estämään CMV-infektioita elinsiirron jälkeen ja solunsalpaajahoidon aikana.

Sitä käytetään aikuisten ja vähintään 12-vuotiaiden nuorten hoitoon.

- Virus voi aiheuttaa infektion mihin tahansa kehon osaan. Infektio voi olla myös silmän takaosassa sijaitsevassa verkkokalvossa, jolloin virus voi vaikuttaa näkökykyyn.
- Kuka tahansa voi saada viruksen aiheuttaman infektion, mutta se on ongelma erityisesti sellaisille henkilöille, joiden immuunipuolustusjärjestelmä on heikko. Näille henkilöille sytomegalovirus voi aiheuttaa vakavan sairauden. Immuunipuolustusjärjestelmä voi heikentyä muiden sairauksien (esim. AIDSin) vuoksi tai lääkeshoidon (esim. solunsalpaajahoidon tai elimistön immuunipuolustusta lamaavan lääkeshoidon) seurauksena.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Cymeveneä

Älä käytä Cymeveneä

- jos olet allerginen gansikloviirille, valgansikloviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos imetät (ks. kohta Imetys alla).

Älä käytä Cymeveneä, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin saat Cymevene-hoitoa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat Cymevene-hoitoa

- jos olet allerginen asikloviirille, valasikloviirille, pensikloviirille tai famsikloviirille, jotka ovat muita virusinfektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- jos sinulla on alhainen määrä veren valkosoluja, punasoluja tai verihiutaleita, lääkäri ottaa sinulta verikokeita ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana
- jos aiemmin käyttämäsi lääkkeitä on aiheutunut veren kuvan häiriöitä
- jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä, lääkärin pitää antaa sinulle pienempi annos ja tarkistaa veren kuvasi tiheämmin hoidon aikana
- jos saat sädehoitoa.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole siitä varma), kysy asiasta lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta ennen kuin saat Cymevene-hoitoa.

Tarkkaile haittavaikutuksia

Cymevene voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, joista sinun pitää kertoa heti lääkärille. Tarkkaile seuraavia oireita Cymevene-hoidon aikana. Lääkäri saattaa tällöin kehottaa sinua lopettamaan Cymevene-hoidon ja saatat tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa:

- alhainen määrä veren valkosoluja, mihin liittyy infektion oireita, kuten kurkkukipua, haavaumia suussa tai kuumetta
- alhainen määrä veren punasoluja, jonka oireita ovat hengenahdistuksen tunne tai väsymys, sydämentykytykset tai kalpea iho
- alhainen määrä verihiutaleita, jonka oireita ovat tavanomaista herkemmin ilmaantuvat verenvuodot tai mustelmat, veri virtsassa tai ulosteissa tai verenvuoto ikenistä; verenvuodot voivat olla voimakkaita
- allergiset reaktiot, joiden oireita saattavat olla ihon punoitus ja kutina, nielun, kasvojen, huulten tai suun turpoaminen, nielemis- tai hengitysvaikeudet.

Kerro heti lääkärille, jos huomaat jonkin edellä mainituista vakavista haittavaikutuksista. Katso lisätietoja kohdan 4 alussa olevan otsikon ”Vakavat haittavaikutukset” alta.

Laboratoriokokeet ja tutkimukset

Lääkäri ottaa sinulta Cymevene-hoidon aikana säännöllisesti verikokeita. Näin tarkistetaan, että saamasi annos sopii sinulle. Verikokeita otetaan tiheästi kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana, ja sen jälkeen niitä otetaan harvemmin.

Lapset ja nuoret

Cymevene-hoidon turvallisuudesta ja tehosta alle 12-vuotiaille lapsille on vähän tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Cymevene

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle erityisesti, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeitä:

- imipeneemiä ja silastatiinia sisältävä yhdistelmävalmiste, jota käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon
- pentamidiini, jota käytetään lois- tai keuhkoinfektioiden hoitoon
- flusytosiini, amfoterisiini B, joita käytetään sieni-infektioiden hoitoon
- trimetopriimi, trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävä valmiste, dapsoni, joita käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon
- probenesidi, jota käytetään kihdin hoitoon
- mykofenolaattimofetiili, jota käytetään elinsiirron jälkeen
- vinkristiini, vinblastiini, doksorubisiini, joita käytetään syövän hoitoon
- hydroksiurea, jota käytetään polysytemiaksi kutsutun sairauden hoitoon sekä sirppisoluanemian ja syövän hoitoon
- didanosini, stavudiini, tsidovudiini tai muut HIV-infektion hoitoon käytettävät lääkkeet.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole siitä varma), kysy asiasta lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta ennen kuin saat Cymevene-hoitoa.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Raskaus

Cymeveneä ei saa käyttää raskauden aikana, elleivät äidin hyödyt hoidosta ole siitä sikiölle aiheutuvaa riskiä suuremmat.

Jos olet tai epäilet olevasi raskaana, älä käytä tätä lääkettä, paitsi jos lääkäri silti määrää sitä sinulle. Cymevene saattaa vahingoittaa sikiötä.

Raskauden ehkäisy

Et saa tulla raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana, koska lääke saattaa vaikuttaa sikiöön.

Naiset

Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, käytä Cymevene-hoidon aikana ehkäisyä. Jatka ehkäisyn käyttöä vähintään 30 päivän ajan Cymevene-hoidon päättymisen jälkeen.

Miehet

Jos olet mies ja naiskumppanisi voi tulla raskaaksi, käytä Cymevene-hoidon aikana ehkäisynä estemenetelmää (esim. kondomia). Jatka ehkäisyn käyttöä vähintään 90 päivän ajan Cymevene-hoidon päättymisen jälkeen.

Jos sinä tulet tai kumppanisi tulee raskaaksi Cymevene-hoidon aikana, kerro siitä heti lääkärille.

Imetys

Älä käytä Cymeveneä, jos imetat. Jos lääkäri haluaa aloittaa sinulle Cymevene-hoidon, sinun on lopetettava imettäminen ennen kuin hoito tällä lääkkeellä aloitetaan, koska Cymeveneä saattaa erittyä rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Cymevene saattaa vaikuttaa hedelmällisyyteen. Cymevene saattaa estää miehillä tilapäisesti tai pysyvästi siittiöiden muodostumisen. Jos suunnittelet lapsen saamista, keskustele asiasta lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin saat Cymevene-hoitoa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sinulla saattaa esiintyä Cymevenen käytön aikana uneliaisuutta, huimausta, sekavuutta tai vapinaa tai sinulla saattaa olla tasapainovaikeuksia tai kouristuskohtauksia. Jos tällaista esiintyy, älä aja autoa äläkä käytä työkaluja tai koneita.

Cymevene sisältää natriumia

500 mg:n Cymevene-annos sisältää 43 mg natriumia. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

3. Miten Cymeveneä käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tämän lääkkeen käyttö

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Cymevene-hoidon. Se annetaan laskimoon kiinnitetyn letkun avulla. Tätä kutsutaan laskimoon annettavaksi infuusioksi, ja infuusion antaminen kestää yleensä yhden tunnin.

Cymevene-annos on yksilöllinen. Lääkäri laskee tarvitsemasi annoksen, ja siihen vaikuttavat

- paino
- ikä

- munuaisten toiminta
- veriarvot
- minkä sairauden hoitoon lääkettä käytetään.

Cymevene-hoidon antotiheys ja hoidon kesto ovat myös yksilölliset.

- Hoito aloitetaan tavallisesti yhdellä tai kahdella infuusiolla joka päivä.
- Jos saat kaksi infuusiota päivässä, hoitoa jatketaan enintään 21 päivän ajan.
- Sen jälkeen hoitoa voidaan jatkaa yhdellä infuusiolla päivässä.

Potilaat, joilla on munuaisten toimintahäiriöitä tai verenkuvan häiriöitä

Jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä tai verenkuvan häiriöitä, lääkäri saattaa ehdottaa pienempää Cymevene-annosta ja tarkistaa verenkuvasi hoidon aikana tiheämmin

Jos saat enemmän Cymeveneä kuin sinun pitäisi

Jos epäilet, että olet saanut Cymeveneä liikaa, käänny lääkärin puoleen tai mene heti sairaalaan. Jos olet saanut lääkettä liikaa, sinulle saattaa ilmaantua seuraavia oireita:

- mahakipua, ripulia tai oksentelua
- vapinaa tai kouristuksia
- verta virtsassa
- munuaisten tai maksan toimintahäiriöitä
- verenkuvan muutoksia.

Jos lopetat Cymevenen käytön

Älä lopeta Cymevenen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tämän lääkkeen käytön yhteydessä voi esiintyä seuraavia haittavaikutuksia:

Vakavat haittavaikutukset

Kerro lääkärille heti, jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista. Lääkäri saattaa tällöin kehottaa sinua lopettamaan Cymevene-hoidon ja saatat tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa:

Hyvin yleiset: saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä

- alhainen määrä veren valkosoluja, mihin liittyy infektion oireita, kuten kurkkukipua, haavaumia suussa tai kuumetta
- alhainen määrä veren punasoluja, jonka oireita ovat hengenahdistuksen tunne tai väsymys, sydämentykytyks tai kalpea iho.

Yleiset: saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä

- alhainen määrä verihiutaleita, jonka oireita ovat tavanomaista herkemmin ilmaantuvat verenvuodot tai mustelmat, veri virtsassa tai ulosteissa tai verenvuoto ikenistä; verenvuodot voivat olla voimakkaita.

Melko harvinaiset: saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta

- allergiset reaktiot, joiden oireita saattavat olla ihon punoitus ja kutina, nielun, kasvojen, huulten tai suun turpoaminen, nielemis- tai hengitysvaikeudet.

Kerro heti lääkärille, jos huomaat jonkin edellä mainituista haittavaikutuksista.

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset: saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä

- ripuli
- hengenahdistuksen tunne.

Yleiset: saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä

- päänsärky
- univaikeudet
- kuume, vilunväristykset tai yöhikoilu
- väsymyksen, huimauksen tai heikotuksen tunne tai yleinen sairaudentunne
- masentuneisuuden, ahdistuneisuuden tai sekavuuden tunne tai poikkeavat ajatukset
- kipu
- korvakipu
- käsien tai jalkaterien voimattomuuden tunne tai tunnottomuus, mikä saattaa vaikuttaa tasapainoon
- lihaskipu tai lihaskouristukset
- selkä-, rintakehä- tai nivelkipu
- näkökyvyn häiriöt tai silmäkipu
- ihottuma (ekseema), iho-ongelmat, kutina
- tuntoaistin muutokset, kihelmöinnin, kutinan, pistelyn tai kirvelyn tunne
- kouristuskohhtaukset
- yskä
- pahoinvointi tai oksentelu
- nielemisvaikeudet
- makuaistin muutokset
- ruokahalun menetys, ruokahaluttomuus tai painon lasku
- mahakipu, ummetus, ilmavaivat, ruoansulatushäiriöt
- virtsatieinfektio, jonka oireita ovat mm. kuume, tavanomaista tiheämpi virtsaaminen, kipu virtsaamisen yhteydessä
- sammas ja suun hiivasieni-infektio
- ihon bakteeri-infektio, jonka oireita ovat punoittava, kipeä tai turvonnut iho
- verenmyrkytys (sepsis)
- verenkuvan muutokset
- maksan ja munuaisten toimintahäiriöt, jotka todetaan laboratoriokokeiden avulla
- ihoreaktio kohdassa, johon lääke pistetään, kuten tulehdus, kipu ja turvotus.

Melko harvinaiset: saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta

- hiustenlähtö
- kuuroutuminen
- suun haavaumat
- nokkosihottuma, kuiva iho
- kiihtyneisyyden tai hermostuneisuuden tunne
- silmätulehdus (konjunktiviitti eli sidekalvotulehdus)
- poikkeavat ajatukset tai tunteet, todellisuudentajun menetys
- verta virtsassa
- vapina, tärinä
- mahan turpoaminen
- epäsäännöllinen sydämen syke
- matala verenpaine, josta aiheutuu huimauksen tai heikotuksen tunnetta
- vakavat munuaisten toimintahäiriöt, jotka todetaan laboratoriokokeilla
- pieni veren punasolumäärä, joka todetaan laboratoriokokeella
- miesten hedelmättömyys, ks. kohta ”Hedelmällisyys”

- haimatulehdus, jonka oire on voimakas mahakipu, joka säteilee selkään.

Harvinaiset: saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1 000:sta

- ihottuma
- aistiharhat, joita ovat epätodellisten asioiden näkeminen ja kuuleminen.

Haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Seuraavat haittavaikutukset ovat lapsilla todennäköisempiä:

- kuume
- mahakipu
- alhainen määrä veren valkosoluja.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Cymevenen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Kuiva-aine: Ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Älä käytä valmistetta pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen:

Käyttökuntoon saatetun valmisteen kemialliseksi ja fysikaaliseksi käytönaikaiseksi säilyvyydeksi on osoitettu 12 tuntia 25 °C:n lämpötilassa sen jälkeen, kun kuiva-aine on liuotettu injektionesteisiin käytettävään veteen. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Käyttökuntoon saatettu liuos pitää mikrobiologiselta kannalta käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Laimennettu infuusioliuos (0,9 % natriumkloridi, 5 % glukoosi, Ringerin liuos tai Ringerin laktaattiliuos):

Käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa (ei saa jäätyä).

Cymevene-infuusioliuos pitää mikrobiologiselta kannalta käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmisteen käyttökuntoon saattamista ja laimentamista ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Cymevene sisältää

- Vaikuttava aine on gansikloviiri. Yksi lasinen injektiopullo sisältää gansikloviirinatriumia määrän, joka vastaa 500 mg gansikloviiria. Kuiva-aineen käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 50 mg gansikloviiria.
- Muut aineet ovat natriumhydroksidi ja kloorivetyhappo.

Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoot

Cymevene on valkoinen tai luonnonvalkoinen kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, joka on pakattu kertakäyttöiseen lasiseen injektiopulloon, jossa on kumitulppa ja alumiinisuojaus. Käyttökuntoon saatettu Cymevene-liuos on väritöntä tai vaaleankeltaista.

Cymevene-injektiopulloja on saatavana 1 tai 5 injektiopulloa sisältävinä pakkauksina. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

<{jäsenvaltion nimi}> <{(Kauppa)nimi }>

<{jäsenvaltion nimi}> <{(Kauppa)nimi }>

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}> <{kuukausi VVVV}>

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta:

<http://www.ema.europa.eu>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

KÄYTTÖ- JA KÄSITTELYOHJEET

Ks. täydelliset valmistetiedot valmisteyhteenvedosta.

Antotapa

Varoitus:

Gansikloviiri on annettava yhden tunnin kestäväenä infuusiona laskimoon enintään pitoisuutena 10 mg/ml. Ei saa antaa nopeana injektiona eikä bolusinjektiona laskimoon, koska niistä plasmaan aiheutuva liian suuri pitoisuus saattaa lisätä gansikloviirin toksisuutta. Ei saa antaa injektiona lihakseen eikä ihon alle, koska gansikloviiriliuoksen korkea pH-arvo (n. 11) voi aiheuttaa vaikeasteista kudosaärsytystä. Suositeltua annosta, antotiheyttä ja infuusionopeutta ei saa ylittää.

Cymevene on infuusiokuiva-aine, liuosta varten. Käyttökuntoon saatettu Cymevene on väritön tai hieman kellertävä liuos, jossa ei käytännössä ole silmämääräisesti havaittavia hiukkasia. Infuusio pitää antaa mieluiten muovikanyylin kautta laskimoon, jossa on riittävä verenvirtaus.

Cymevenen käsittelyssä on noudatettava varovaisuutta.

Cymevenen katsotaan olevan ihmiselle mahdollisesti teratogeeninen ja karsinogeeninen, joten sen käsittelyssä pitää olla varovainen. Vältä kuiva-aineen hengittämistä ja suoraa kosketusta kuiva-aineeseen sekä käyttökuntoon saatetun liuoksen pääsyä suoraan kosketukseen ihon tai limakalvojen kanssa. Cymevene-liuokset ovat emäksisiä (pH n. 11). Jos tällainen kosketus tapahtuu, pese kyseinen alue huolellisesti vedellä ja saippualla, huuhtelee silmät huolellisesti pelkällä vedellä.

Konsentraatin käyttökuntoon saattaminen

Kylmäkuivatun Cymevene-kuiva-aineen käyttökuntoon saattamisessa on noudatettava aseptista tekniikkaa.

1. Poista alumiinisuojaus, jolloin kumitulpan keskikohta tulee näkyviin. Vedä ruiskuun 10 ml injektionesteisiin käytettävää vettä. Ruiskuta vesi kumitulpan keskikohdan läpi injektiopulloon hitaasti siten, että neula osoittaa injektiopullon seinään. **Ei saa käyttää parabeeneja (parahydroksibentsoaattia) sisältävää bakteriostaattista injektionesteisiin käytettävää vettä, koska parabeenit ovat yhteensopimattomia Cymevenen kanssa.**

2. Pyörittele injektiopulloa varovasti, jotta kuiva-aine kastuu kauttaaltaan.

3. Pyörittele injektiopulloa varovasti muutaman minuutin ajan, jotta muodostuu kirkas käyttövalmis liuos.

4. Käyttökuntoon saatettu liuos pitää tarkastaa huolellisesti sen varmistamiseksi, että kuiva-aine on liuennut ja ettei liuoksessa ole hiukkasia näkyvissä ennen kuin se laimennetaan yhteensopivaan liuottimeen. Käyttökuntoon saatettu Cymevene-liuos on väritöntä tai vaaleankeltaista.

Infuusioliuoksen laimentaminen

Vedä injektiopullosta ruiskuun potilaan painon mukainen tilavuus ja laimenna edelleen sopivaan infuusioliuokseen. Lisää käyttökuntoon saatettuun liuokseen 100 ml:n tilavuus liuotinta. Infuusion pitoisuudeksi suositellaan enintään 10 mg/ml.

Cymevenen kanssa kemiallisesti tai fysikaalisesti yhteensopiviksi liuoksiksi on määritelty natriumkloridi, 5 % glukoosi, Ringerin liuos tai Ringerin laktatiliuos.

Cymeveneä ei saa sekoittaa muihin laskimoon annettaviin valmisteisiin.

Laimennettu liuos annetaan 1 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaisesti. Ei saa antaa injektiona lihakseen eikä ihon alle, koska gansikloviiriliuoksen korkea pH-arvo (n. 11) saattaa aiheuttaa vaikea-asteista kudosaärsytystä.

Hävittäminen

Vain kertakäyttöön. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.