

### **ANNEXE III**

#### **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, ETIQUETAGE ET NOTICE**

Note:

Ce Résumé des Caractéristiques du Produit, étiquetage et notice est la version applicable au moment de la décision de la Commission.

Les autorités compétentes de l'état membre, en lien avec l'état membre de référence, pourront mettre à jour si nécessaire l'information produit, conformément à la procédure prévue au Chapitre 4 du Titre 3 de la Directive 2001/83/EC.

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cymevene et noms associés (voir Annexe I) 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion  
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 500 mg de ganciclovir (sous forme de ganciclovir sodique).

Après reconstitution avec 10 ml d'eau pour préparations injectables, chaque ml contient 50 mg de ganciclovir.

Excipient(s) à effet notoire : environ 43 mg (2 mEq) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer).

Lyophilisat blanc à blanc cassé.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Cymevene est indiqué chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans pour :

- le traitement des infections à cytomégalovirus (CMV) chez les patients immunodéprimés
- la prévention des infections à CMV chez les patients présentant une immunosuppression induite par un traitement médicamenteux (par exemple à la suite d'une greffe d'organe ou d'une chimiothérapie anticancéreuse).

Il convient de prendre en compte les recommandations officielles sur l'utilisation appropriée des agents antiviraux.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

*Traitement des infections à CMV chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans ayant une fonction rénale normale*

- Traitement d'induction : 5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse d'une heure toutes les 12 heures pendant 14 à 21 jours.
- Traitement d'entretien : un traitement d'entretien peut être administré aux patients immunodéprimés exposés à un risque de rechute. 5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse d'une heure une fois par jour 7 jours par semaine, ou 6 mg/kg administrés une fois par jour 5 jours par semaine. La durée du traitement d'entretien doit être déterminée au cas par cas en tenant compte des recommandations thérapeutiques locales.
- Traitement d'une progression de la maladie : Le traitement peut être réadministré à la posologie indiquée pour le traitement d'induction chez tout patient dont l'infection à CMV progresse sous traitement d'entretien ou suite à l'arrêt du traitement par ganciclovir.

*Prophylaxie ou traitement pré-emptif des infections à CMV chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans ayant une fonction rénale normale*

- Prophylaxie :

5 mg/kg par perfusion intraveineuse d'une heure une fois par jour 7 jours par semaine, ou 6 mg/kg une fois par jour 5 jours par semaine. La durée du traitement prophylactique doit être déterminée selon le risque d'infection à CMV en tenant compte des recommandations thérapeutiques locales.

- Traitement pré-emptif :

Traitement d'induction : 5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse d'une heure toutes les 12 heures pendant 7 à 14 jours.

Traitement d'entretien : 5 mg/kg par perfusion intraveineuse d'une heure une fois par jour 7 jours par semaine, ou 6 mg/kg une fois par jour 5 jours par semaine. La durée du traitement d'entretien doit être déterminée selon le risque d'infection à CMV ; les recommandations thérapeutiques locales doivent être consultées.

*Insuffisance rénale*

Chez les patients insuffisants rénaux, la dose de ganciclovir doit être modifiée selon la clairance de la créatinine comme indiqué dans le tableau ci-dessous (voir les rubriques 4.4 et 5.2).

Modifications posologiques chez les patients insuffisants rénaux :

<b>ClCr</b>	<b>Dose d'induction</b>	<b>Dose d'entretien</b>
>70 mL/min	5,0 mg/kg toutes les 12h	5,0 mg/kg/jour
50-69 mL/min	2,5 mg/kg toutes les 12h	2,5 mg/kg/jour
25-49 mL/min	2,5 mg/kg/jour	1,25 mg/kg/jour
10-24 mL/min	1,25 mg/kg/jour	0,625 mg/kg/jour
<10 mL/min	1,25 mg/kg 3x/sem après l'hémodialyse	0,625 mg/kg 3x/sem après l'hémodialyse

Une estimation de la clairance de la créatinine peut être calculée à partir de la créatininémie en utilisant la formule suivante :

Pour un homme :  $\frac{(140 - \text{âge [années]}) \times (\text{poids corporel [kg]})}{72 \times (0,011 \times \text{créatininémie [micromole/l]})}$

Pour une femme : 0,85 x valeur pour un homme

La créatininémie ou la clairance estimée de la créatinine doit être surveillée car des modifications de posologie sont recommandées chez les patients insuffisants rénaux.

*Leucopénie, neutropénie, anémie, thrombopénie ou pancytopenie sévère*

Voir rubrique 4.4 avant l'initiation du traitement.

Si la numération sanguine diminue significativement au cours du traitement par ganciclovir, un traitement par facteurs de croissance hématopoïétique et/ou l'arrêt de l'administration du ganciclovir doivent être envisagés (voir les rubriques 4.4 et 4.8).

*Patients âgés*

Aucune étude de l'efficacité ou de la sécurité d'emploi du ganciclovir chez les patients âgés n'a été menée. Étant donné que la fonction rénale diminue avec l'âge, le ganciclovir doit être administré aux patients âgés avec une attention particulière sur l'état de leur fonction rénale (voir rubrique 4.2).

*Population pédiatrique*

Les informations sur la sécurité et l'efficacité du ganciclovir chez enfants de moins de 12 ans, y compris les nouveau-nés, sont limitées (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1). Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. Les recommandations thérapeutiques doivent être consultées.

### Mode d'administration

Attention :

Le ganciclovir doit être administré par perfusion intraveineuse d'une heure à une concentration ne dépassant pas 10 mg/mL. Ne pas administrer par injection intraveineuse rapide ou en bolus, car les concentrations plasmatiques excessives qui en résulteraient peuvent augmenter la toxicité du ganciclovir.

Ne pas administrer par injection intramusculaire ou sous-cutanée, car cela peut provoquer une irritation tissulaire sévère due au pH élevé (~11) de la solution de ganciclovir (voir rubrique 4.8).

Ne pas dépasser la posologie, la fréquence et la vitesse de perfusion recommandées.

Cymevene est une poudre pour solution à diluer pour perfusion. Après reconstitution, Cymevene est une solution incolore à légèrement jaunâtre pratiquement dépourvue de particules visibles.

La perfusion doit être administrée dans une veine dont le débit sanguin est adéquat, de préférence au moyen d'une canule en plastique.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

*Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :*

Le ganciclovir étant considéré comme potentiellement tératogène et cancérigène chez l'homme, des précautions doivent être prises lors de sa manipulation (voir rubrique 6.6)

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active, au valganciclovir ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Allaitement (voir rubrique 4.6).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Hypersensibilité croisée

En raison de la similarité de la structure chimique du ganciclovir et de celle de l'aciclovir et du penciclovir, une réaction d'hypersensibilité croisée entre ces médicaments est possible. Cymevene doit donc être prescrit avec prudence chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'aciclovir ou au penciclovir (ou à leurs prodrogues respectives le valaciclovir ou le famciclovir).

#### Mutagenèse, tératogenèse, cancérigenèse, fertilité et contraception

Avant l'instauration du traitement par ganciclovir, les patients doivent être avertis des risques potentiels pour le fœtus. Dans les études chez l'animal, le ganciclovir s'est révélé mutagène, tératogène, aspermatogène et cancérigène et a altéré la fertilité. Il est probable que le ganciclovir induise une inhibition temporaire ou permanente de la spermatogenèse (voir les rubriques 4.6, 4.8 et 5.3).

Le ganciclovir doit donc être considéré comme potentiellement tératogène et cancérigène chez l'Homme, avec un risque d'induire des malformations congénitales et des cancers. Les femmes en âge

de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 30 jours après le traitement. Il faut conseiller aux hommes d'utiliser une méthode de contraception mécanique pendant le traitement et pendant au moins 90 jours après le traitement, sauf s'il est certain que la partenaire n'est pas exposée à un risque de grossesse (voir les rubriques 4.6, 4.8 et 5.3).

Ganciclovir doit être utilisé avec une extrême prudence, en particulier chez l'enfant en raison du risque potentiel d'effets cancérogènes à long terme et de toxicité sur la reproduction. Dans tous les cas, les bénéfices du traitement doivent être soigneusement évalués et doivent nettement justifier les risques encourus (voir rubrique 4.2). Se référer aux recommandations thérapeutiques.

#### Myélosuppression

Cymevene doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une cytopénie préexistante ou des antécédents de cytopénie d'origine médicamenteuse, ainsi que chez les patients recevant une radiothérapie.

Des cas sévères de leucopénie, de neutropénie, d'anémie, de thrombopénie, de pancytopénie et de dépression médullaire ont été observés chez des patients traités par ganciclovir. Le traitement ne doit pas être instauré si la numération des polynucléaires neutrophiles est inférieure à 500 cellules/ $\mu$ l ou si la numération plaquettaire est inférieure à 25 000 cellules/ $\mu$ l ou si l'hémoglobininémie est inférieure à 8 g/dl (voir les rubriques 4.2 et 4.8).

Il est recommandé de surveiller la numération-formule sanguine complète, avec numération plaquettaire, durant le traitement. Une surveillance hématologique plus étroite peut être nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. Durant les 14 premiers jours d'administration, il est recommandé de surveiller la numération des leucocytes (de préférence avec la formule leucocytaire) tous les deux jours ; cette surveillance doit être quotidienne chez les patients dont la numération des polynucléaires neutrophiles est initialement basse ( $< 1\ 000$  polynucléaires neutrophiles/ $\mu$ l), chez ceux ayant présentés une leucopénie au cours d'un traitement précédent par une autre substance myélotoxique et chez les patients insuffisants rénaux.

Chez les patients présentant une leucopénie, une neutropénie, une anémie et/ou une thrombopénie sévère, il est recommandé d'envisager un traitement par facteurs de croissance hématopoïétiques et/ou l'interruption du traitement par ganciclovir (voir les rubriques 4.2 et 4.8).

#### Insuffisance rénale

Les patients présentant une insuffisance rénale sont exposés à un risque accru de toxicité (particulièrement hématologique). La dose doit être réduite (voir les rubriques 4.2 et 5.2).

#### Utilisation avec d'autres médicaments

Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par imipénème-cilastatine et ganciclovir. Le ganciclovir ne doit pas être utilisé en même temps que l'imipénème-cilastatine sauf si les bénéfices attendus justifient les risques encourus (voir rubrique 4.5).

Les patients traités par le ganciclovir et la didanosine, des médicaments dont l'effet myélosuppresseur est connu ou des médicaments affectant la fonction rénale doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes de toxicité additive (voir rubrique 4.5).

#### Excipients

Ce médicament contient 2 mmol (43 mg) de sodium par dose de 500 mg. Cette quantité est à prendre en compte par les patients suivant un régime alimentaire avec apport contrôlé de sodium.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

## Interactions pharmacocinétiques

### *Probénécide*

L'administration de probénécide avec du ganciclovir par voie orale a entraîné une diminution statistiquement significative de la clairance rénale du ganciclovir et en une augmentation cliniquement significative de l'exposition. Un tel effet est également attendu durant l'administration concomitante de ganciclovir intraveineux et de probénécide. Les patients traités par probénécide et Cymevene doivent donc être étroitement surveillés à la recherche de signes de toxicité du ganciclovir.

### *Didanosine*

Les concentrations plasmatiques de didanosine ont systématiquement augmenté en cas d'administration concomitante de ganciclovir. À des doses intraveineuses de 5 et 10 mg/kg/jour, une augmentation de l'ASC de la didanosine allant de 38 % à 67 % a été observée. Aucun effet cliniquement significatif sur les concentrations du ganciclovir n'a été constaté. Les patients doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes de toxicité de la didanosine (voir rubrique 4.4).

### *Mycophénolate mofétil, stavudine, triméthoprimé et zidovudine*

Aucune interaction pharmacocinétique significative n'a été observée à la suite de l'administration du ganciclovir en association avec le mycophénolate mofétil, la stavudine, le triméthoprimé ou la zidovudine.

### *Autres antirétroviraux*

Les isoenzymes du cytochrome P450 ne jouent aucun rôle dans la pharmacocinétique du ganciclovir. Des interactions pharmacocinétiques avec les inhibiteurs de protéases et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ne sont donc pas attendues.

## Interactions pharmacodynamiques

### *Imipénème-cilastatine*

Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant du ganciclovir et de l'imipénème-cilastatine de façon concomitante. Ces médicaments ne doivent pas être administrés de façon concomitante sauf si les bénéfices attendus justifient les risques encourus (voir rubrique 4.4).

### Autres interactions médicamenteuses potentielles

La toxicité peut être augmentée si le ganciclovir est administré de façon concomitante avec d'autres médicaments dont l'effet myélosuppresseur est connu ou qui sont associés à une altération de la fonction rénale (tels que dapsonne, pentamidine, flucytosine, vincristine, vinblastine, doxorubicine, amphotéricine B, mycophénolate mofétil, triméthoprimé/sulfaméthoxazole et hydroxyurée), ainsi qu'avec les analogues nucléosidiques (dont la zidovudine). Ces médicaments ne doivent donc être administrés de façon concomitante avec le ganciclovir que si les bénéfices attendus justifient les risques encourus (voir rubrique 4.4).

## Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Fertilité

Lors des études chez l'animal, le ganciclovir a altéré la fertilité chez les souris mâles et femelles. Sur la base de la survenue d'une aspermatogenèse à des expositions au ganciclovir inférieures aux niveaux thérapeutiques lors des études animales, il est probable que le ganciclovir puisse inhiber la spermatogenèse humaine de façon temporaire ou permanente (voir rubrique 4.4).

### Grossesse

La sécurité d'emploi du ganciclovir chez la femme enceinte n'a pas été établie. Cependant, le ganciclovir diffuse facilement à travers le placenta humain. Lors des études chez l'animal, le ganciclovir a été associé à une toxicité pour la reproduction et à une tératogénicité (voir les rubriques 4.4 et 5.3). Le ganciclovir ne doit donc pas être administré pendant la grossesse, sauf si les bénéfices attendus pour la mère justifient les risques tératogènes potentiels pour le fœtus.

### Contraception chez les hommes et les femmes

En raison du potentiel de toxicité pour la reproduction et de tératogénicité, les femmes susceptibles de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par ganciclovir et pendant au moins 30 jours après le traitement. Les patients de sexe masculin doivent être informés de la nécessité d'utiliser une méthode de contraception mécanique pendant le traitement par ganciclovir et pendant au moins 90 jours après le traitement, sauf s'il est certain que la partenaire n'est pas exposée à un risque de grossesse (voir les rubriques 4.4 et 5.3).

### Allaitement

On ne sait pas si le ganciclovir est excrété dans le lait maternel, mais la possibilité de son passage dans le lait provoquant des effets indésirables graves chez le nourrisson allaité ne peut être exclue. L'allaitement doit donc être interrompu durant le traitement par ganciclovir (voir rubrique 4.3).

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Ganciclovir peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de tolérance

Chez les patients traités par le ganciclovir, les effets indésirables les plus graves et les plus fréquents sont hématologiques, notamment neutropénie, anémie et thrombopénie. D'autres effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous.

### Tableau des effets indésirables

<i>Infections et infestations :</i> Fréquent (>1/100, <1/10) :	Septicémie Cellulite Infection du tractus urinaire Candidoses, y compris buccales.
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique :</i> Très fréquent (≥ 1/10) :	Neutropénie Anémie
Fréquent (>1/100, <1/10) :	Thrombopénie Leucopénie Pancytopénie
Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) :	Insuffisance médullaire

Rare ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Agranulocytose* Anémie aplasique* Granulocytopénie*
<i>Affections du système immunitaire :</i> Peu fréquent ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ) :	Réaction anaphylactique
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i> Fréquent ( $>1/100$ , $<1/10$ ) :	Diminution de l'appétit Anorexie Diminution du poids
<i>Affections psychiatriques :</i> Fréquent ( $>1/100$ , $<1/10$ ) :  Peu fréquent ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ) :  Rare ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Dépression Anxiété État confusionnel Troubles de la pensée Agitation Troubles psychotiques Hallucinations*
<i>Affections du système nerveux :</i> Fréquent ( $>1/100$ , $<1/10$ ) :	Céphalées Insomnie Dysgueusie (perturbation du goût) Hypoesthésie Paresthésies Neuropathie périphérique Convulsions Sensations vertigineuses
Peu fréquent ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ) :	Tremblements
<i>Affections oculaires :</i> Fréquent ( $>1/100$ , $<1/10$ ) :	Œdème maculaire Détachement de la rétine Corps flottants du vitré Douleur oculaire
Peu fréquent ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ) :	Altération de la vision Conjonctivite
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe :</i> Fréquent ( $>1/100$ , $<1/10$ ) :	Douleur auriculaire
Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ ) :	Surdité
<i>Affections cardiaques :</i> Peu fréquent ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ) :	Troubles du rythme cardiaque
<i>Affections vasculaires :</i> Peu fréquent ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ) :	Hypotension
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :</i> Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) :	Dyspnée
Fréquent ( $>1/100$ - $<1/10$ ) :	Toux
<i>Affections gastro-intestinales :</i> Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) : Fréquent ( $>1/100$ , $<1/10$ ) :	Diarrhée Nausées Vomissements Douleurs abdominales Douleurs abdominales hautes Constipation Flatulences Dysphagie Dyspepsie

Peu fréquent ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ) :	Distension abdominale Ulcération buccale Pancréatite
<i>Affections hépatobiliaires :</i> Fréquent ( $>1/100$ , $<1/10$ ) :	Anomalie de la fonction hépatique Augmentation de la phosphatase alcaline sérique Augmentation de l'aspartate aminotransférase
Peu fréquent ( $\geq 1/1000$ à $< 1/100$ ) :	Augmentation de l'alanine aminotransférase
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i> Fréquent ( $>1/100$ , $<1/10$ ) :	Dermatite Sueurs nocturnes Prurit
Peu fréquent ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ) :	Alopécie Urticaire Peau sèche
Rare ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Éruption cutanée*
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</i> Fréquent ( $>1/100$ , $<1/10$ ) :	Dorsalgies Myalgies Arthralgies Spasmes musculaires
<i>Affections du rein et des voies urinaires :</i> Fréquent ( $>1/100$ , $<1/10$ ) :	Diminution de la clairance de la créatinine Altération de la fonction rénale Augmentation de la créatininémie
Peu fréquent ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ) :	Hématurie Insuffisance rénale
<i>Affections des organes de reproduction et du sein :</i> Peu fréquent ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ) :	Infertilité masculine
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i> Fréquent ( $>1/100$ , $<1/10$ ) :	Fatigue Pyrexie Frissons Douleur Douleur thoracique Malaise Asthénie Réaction au site d'injection

Remarque : Le valganciclovir est une prodrogue du ganciclovir, les effets indésirables associés au valganciclovir peuvent être attendus avec le ganciclovir. Le ganciclovir oral n'est plus disponible, mais les effets indésirables rapportés avec son utilisation peuvent être également attendus chez les patients recevant le ganciclovir intraveineux. Les effets indésirables rapportés avec le ganciclovir intraveineux ou oral ou avec le valganciclovir sont donc inclus dans le tableau des effets indésirables.

\* Les fréquences de ces effets indésirables sont tirées de données post-AMM. Toutes les autres catégories de fréquence sont basées sur les fréquences rapportées au cours des essais cliniques.

### Description de certains effets indésirables

#### *Neutropénie*

Le risque de neutropénie ne peut être anticipé sur la base du nombre de polynucléaires neutrophiles avant traitement. La neutropénie apparaît habituellement durant la première ou la deuxième semaine du traitement d'induction et à la suite de l'administration d'une dose cumulée  $\leq 200$  mg/kg. La numération des polynucléaires neutrophiles se normalise habituellement en 2 à 5 jours après l'arrêt du médicament ou une réduction de sa dose (voir rubrique 4.4).

#### *Thrombopénie*

Le risque de survenue d'une thrombopénie est plus élevé chez les patients dont la numération plaquettaire est initialement basse (< 100 000/ml). Les patients présentant une immunosuppression iatrogène due à un traitement par des médicaments immunosuppresseurs sont exposés à un risque plus élevé de thrombopénie que les patients atteints du sida (voir rubrique 4.4). Une thrombopénie sévère peut être associée à une hémorragie pouvant engager le pronostic vital.

#### *Convulsions*

Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par imipénème-cilastatine et ganciclovir (voir les rubriques 4.4 et 4.5).

#### *Décollement de la rétine*

Cet effet indésirable a uniquement été rapporté dans des études chez des patients atteints du SIDA et traités par Cymevene pour une rétinite à CMV.

#### *Réactions au site d'injection*

Des réactions au site d'injection surviennent fréquemment chez les patients traités par ganciclovir. Cymevene doit être administré comme indiqué dans la rubrique 4.2 afin de réduire le risque d'irritation tissulaire locale.

#### Population pédiatrique

Aucune étude sur la sécurité du ganciclovir n'a été menée chez des enfants âgés de moins de 12 ans mais, sur la base de l'expérience acquise avec le valganciclovir, une prodrogue du ganciclovir, le profil global de sécurité d'emploi du médicament actif est similaire chez les enfants et les adultes. Certains effets indésirables tels que la pyrexie et les douleurs abdominales, qui peuvent être caractéristiques de la population pédiatrique, sont cependant plus fréquents chez les enfants que chez les adultes. La neutropénie est également plus fréquente chez les patients pédiatriques, mais aucune corrélation n'a été constatée entre la neutropénie et des effets indésirables infectieux dans la population pédiatrique.

Seules des données limitées sont disponibles chez les nouveau-nés ou les nourrissons infectés par le VIH/atteints de sida ou présentant une infection congénitale à CMV traités par valganciclovir ou ganciclovir, cependant le profil de sécurité d'emploi semble être conforme au profil de sécurité d'emploi connu du valganciclovir/ganciclovir.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V\\*](#).

## **4.9 Surdosage**

#### Symptômes

Des cas de surdosages en ganciclovir IV, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés lors des essais cliniques et après la mise sur le marché. La majorité de ces cas n'a été associé à aucun effet indésirable, ou a été associé à un ou plusieurs des effets indésirables suivants :

- Toxicité hématologique : dépression médullaire, dont pancytopénie, aplasie médullaire, leucopénie, neutropénie, granulopénie
- Hépatotoxicité : hépatite, troubles de la fonction hépatique
- Toxicité rénale : aggravation d'une hématurie chez un patient présentant une insuffisance rénale préexistante, une insuffisance rénale aiguë, une créatininémie élevée.

- Toxicité gastro-intestinale : douleurs abdominales, diarrhée, vomissements
- Neurotoxicité : tremblements généralisés, convulsions

### Prise en charge

Ganciclovir est éliminé par hémodialyse ; l'hémodialyse peut donc être bénéfique en réduisant l'exposition à la substance active chez les patients étant en surdosage de ganciclovir (voir rubrique 5.2).

### Informations complémentaires sur des populations particulières

Insuffisance rénale : un surdosage en ganciclovir pourrait entraîner une augmentation de la toxicité rénale chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 4.4).

### Population pédiatrique

Aucune information spécifique n'est disponible.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Groupe pharmacothérapeutique : antiviraux à usage systémique, antiviraux à action directe, nucléosides et nucléotides sauf inhibiteurs de la transcriptase inverse, code ATC : J05AB06.

### Mécanisme d'action

Le ganciclovir est un analogue synthétique de la 2'-désoxyguanosine, qui inhibe la réplication des herpès virus tant in vitro qu'in vivo. Les virus humains sensibles incluent le cytomegalovirus humain (HCMV), les virus herpès-simplex 1 et 2 (HSV-1 et HSV-2), les herpès virus humains 6, 7 et 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), le virus d'Epstein-Barr (EBV), le virus varicelle-zona (VZV) et le virus de l'hépatite B. Les études cliniques ont été limitées à l'évaluation de l'efficacité chez des patients atteints d'une infection à CMV.

Dans les cellules infectées par le CMV, le ganciclovir est initialement phosphorylé en ganciclovir monophosphate par la protéine kinase virale UL97. Une phosphorylation ultérieure sous l'effet de plusieurs kinases cellulaires produit du ganciclovir triphosphate, qui subit ensuite un métabolisme intracellulaire lent. Ce mécanisme a été mis en évidence dans des cellules infectées par HSV et HCMV, avec des demi-vies respectives de 18 et 6-24 heures après l'élimination du ganciclovir extracellulaire. Comme la phosphorylation est largement dépendante de la kinase virale, la phosphorylation du ganciclovir se produit préférentiellement dans les cellules infectées par le virus. L'activité virostatique du ganciclovir résulte de l'inhibition de la synthèse de l'ADN viral par (1) inhibition compétitive de l'incorporation du désoxyguanosine-triphosphate dans l'ADN par l'ADN polymérase et (2) incorporation de ganciclovir triphosphate dans l'ADN viral provoquant l'arrêt de l'élongation de l'ADN viral ou la limitant très fortement.

### Activité antivirale

L'activité antivirale in vitro, mesurée par la  $CI_{50}$  du ganciclovir vis-à-vis du CMV, est comprise entre 0,08  $\mu$ M (0,02  $\mu$ g/ml) et 14  $\mu$ M (3,57  $\mu$ g/ml).

### Efficacité clinique et sécurité

#### *Résistance virale*

La possibilité d'une résistance virale doit être envisagée chez les patients dont la réponse clinique est médiocre de façon répétée, ou chez qui l'excrétion virale persiste durant le traitement.

Une résistance virale au ganciclovir peut survenir par sélection de mutations au niveau du gène de la kinase virale (UL97) responsable de la monophosphorylation du ganciclovir et/ou du gène de la polymérase virale (UL54). Les virus contenant des mutations au niveau du gène d'UL97 sont résistants au ganciclovir seul, tandis que les virus contenant des mutations au niveau du gène UL54 sont résistants au ganciclovir, mais peuvent présenter une résistance croisée à d'autres antiviraux qui ciblent également la polymérase virale.

### Population pédiatrique

Lors d'une étude prospective, 36 enfants et adolescents sévèrement immunodéprimés âgés de 6 mois à 16 ans infectés par le VIH et le CMV ont été traités par ganciclovir intraveineux à la dose de 5 mg/kg/jour pendant deux jours puis par ganciclovir par voie orale pendant une durée médiane de 32 semaines. Le ganciclovir a été efficace, avec un profil de toxicité similaire à celui observé chez les patients adultes. Le ganciclovir a été associé à une diminution de la détection du CMV par culture ou réaction en chaîne par polymérase (PCR). Une neutropénie a été le seul événement indésirable lié au traitement observé durant l'étude et, bien que l'arrêt du traitement n'ait été nécessaire dans aucun cas, un facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) a dû être administré à 4 patients afin de maintenir la numération des polynucléaires neutrophiles au-dessus de 400 cellules/mm<sup>3</sup>.

Dans une étude rétrospective, 122 patients âgés de 16 jours à 18 ans (âge médian de 2,5 ans) ayant reçu une transplantation hépatique ont été traités pendant au moins 14 jours par 5 mg/kg de ganciclovir intraveineux deux fois par jour, puis une surveillance préventive de l'infection à CMV a été effectuée par PCR. Le risque d'infection à CMV était jugé élevé chez 43 patients et habituel chez 79. Une infection asymptomatique à CMV a été détectée par PCR chez 34,4 % des patients, et a été plus fréquente chez les receveurs à risque élevé que chez les receveurs à risque habituel (58,1 % vs 21,8 %,  $p = 0,0001$ ). Une infection symptomatique à CMV est apparue chez 12 patients (9,8 % ; 8 à risque élevé, 4 à risque habituel,  $p=0,03$ ). Un rejet aigu est apparu chez trois sujets dans les 6 mois suivant la détection du CMV, mais la détection du CMV a été précédée d'un rejet chez 13 patients. Aucun décès secondaire à l'infection à CMV n'est survenu. Au total, 38,5 % des patients n'ont reçu aucun médicament antiviral en dehors de leur prophylaxie postopératoire initiale.

Une analyse rétrospective a comparé la sécurité et l'efficacité du ganciclovir à celles du valganciclovir chez 92 patients âgés de 7 mois à 18 ans (âge médian : 9 ans) ayant reçu une greffe du rein et/ou du foie. Tous ces patients ont reçu un traitement par ganciclovir intraveineux 5 mg/kg deux fois par jour pendant 2 semaines à la suite de la greffe. Les patients traités avant 2004 ont reçu ensuite du ganciclovir par voie orale à raison de 30 mg/kg/dose jusqu'à 1 g/ trois fois par jour ( $n=41$ ), tandis que ceux traités après 2004 ont reçu jusqu'à 900 mg de valganciclovir une fois par jour ( $n=51$ ). L'incidence globale de l'infection à CMV a été de 16 % (15/92 patients). Le délai de survenue d'une infection à CMV a été similaire entre les deux groupes.

Lors d'une étude randomisée et contrôlée, 100 nouveau-nés (âge  $\leq 1$  mois) présentant une infection congénitale symptomatique à CMV avec atteinte du SNC ont été traités pendant 6 semaines par 6 mg/kg de ganciclovir intraveineux toutes les 12 heures ou n'ont reçu aucun traitement. Sur les 100 patients inclus, 42 répondaient à tous les critères de l'étude et ont fait l'objet d'évaluations audiométriques à l'entrée dans l'étude et à 6 mois de suivi. Parmi ces patients, 25 ont reçu du ganciclovir et 17 n'ont reçu aucun traitement. L'audition s'est améliorée ou est demeurée normale à 6 mois par rapport à l'entrée dans l'étude chez 21 des 25 patients du groupe ganciclovir comparativement à 10 des 17 patients témoins (respectivement 84 % et 59 % ;  $p = 0,06$ ). Aucun des patients du groupe ganciclovir n'a présenté une dégradation de l'audition à 6 mois par rapport à l'entrée dans l'étude, comparativement à 7 patients témoins ( $p<0,01$ ). Un an après l'entrée dans l'étude, l'audition s'était dégradée chez 5/24 patients du groupe ganciclovir et 13/19 patients témoins ( $p<0,01$ ). Au cours de l'étude, 29/46 patients du groupe ganciclovir ont présenté une neutropénie, comparativement à 9/43 patients témoins ( $p<0,1$ ). Neuf patients sont décédés au cours de l'étude, 3 du groupe ganciclovir et 6 du groupe témoin. Aucun décès n'a été lié au médicament de l'étude.

Lors d'une étude randomisée et contrôlée de phase III, 100 nouveau-nés (âgés de 3 à 33 jours ; âge médian : 12 jours) présentant une infection congénitale symptomatique sévère à CMV avec atteinte du SNC ont été traités par 6 mg/kg de ganciclovir intraveineux deux fois par jour pendant 6 semaines (n=48) ou n'ont reçu aucun traitement antiviral (n=52). L'évolution neurodéveloppementale à 6 et 12 mois a été meilleure chez les nourrissons qui avaient été traités par ganciclovir comparé à ceux qui n'avaient pas reçu de traitement antiviral. Bien que les retards aient été moindres et l'évolution neurologique ait été plus normale chez les nourrissons ayant reçu le ganciclovir, la plupart d'entre eux se situaient encore en deçà d'un développement considéré comme normal aux âges de 6 semaines, 6 mois ou 12 mois. La sécurité n'a pas été évaluée dans cette étude.

Une étude rétrospective a évalué l'effet d'un traitement antiviral sur la perte d'audition d'apparition tardive chez de jeunes enfants ayant présenté une infection congénitale à CMV (âge de 4 à 34 mois ; âge moyen  $10,3 \pm 7,8$  mois ; âge médian 8 mois). Cette étude a porté sur 21 jeunes enfants dont l'audition était normale à la naissance, puis s'est dégradée tardivement. Le traitement antiviral a été l'un des suivants :

- ganciclovir intraveineux 5 mg/kg par jour pendant 6 semaines, suivi d'un traitement par valganciclovir oral 17 mg/kg deux fois par jour pendant 6 semaines puis une fois par jour jusqu'à l'âge d'un an, ou
- valganciclovir oral 17 mg/kg deux fois par jour pendant 12 semaines puis une fois par jour pendant 9 mois.

Aucun des enfants n'a nécessité un implant cochléaire, et la perte d'audition s'est améliorée pour 83 % des oreilles affectées par une perte d'audition à l'entrée dans l'étude. La survenue d'une neutropénie a été le seul effet indésirable rapporté et l'arrêt du traitement n'a été nécessaire chez aucun patient.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Les propriétés pharmacocinétiques du ganciclovir ont été évaluées chez des patients séropositifs pour le VIH et le CMV, chez des patients atteints de sida et de rétinite à CMV et chez des patients ayant reçu une greffe d'organe solide.

### Distribution

Le volume de distribution du ganciclovir administré par voie intraveineuse est corrélé au poids corporel. Le volume de distribution à l'état d'équilibre était compris entre 0,54 et 0,87 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques était de 1 à 2 % pour des concentrations de ganciclovir de 0,5 et 51 µg/ml. Le ganciclovir pénètre dans le liquide céphalorachidien, dans lequel les concentrations observées étaient de 24 à 67 % des concentrations plasmatiques.

### Métabolisme

Le ganciclovir est peu métabolisé.

### Élimination

Le ganciclovir est principalement éliminé par excrétion rénale par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active de ganciclovir sous forme inchangé. Chez les patients dont la fonction rénale est normale, plus de 90 % de la dose de ganciclovir administrée par voie intraveineuse est retrouvée sous forme inchangée dans l'urine au cours des 24 heures suivant l'administration. La clairance systémique moyenne a été de  $2,64 \pm 0,38$  ml/min/kg (N = 15) à  $4,52 \pm 2,79$  ml/min/kg (N = 6) et la clairance rénale de  $2,57 \pm 0,69$  ml/min/kg (N = 15) à  $3,48 \pm 0,68$  ml/min/kg (N = 20), correspondant à 90 % à 101 % du ganciclovir administré. La demi-vie a été de  $2,73 \pm 1,29$  (N = 6) à  $3,98 \pm 1,78$  heures (N = 8) chez des sujets sans altération de la fonction rénale.

### Linéarité/non-linéarité

Les paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir intraveineux sont linéaires de 1,6 à 5,0 mg/kg.

#### Patients insuffisants rénaux

La clairance plasmatique totale du ganciclovir est linéairement corrélée à la clairance de la créatinine. La clairance systémique moyenne a été de 2,1, 1 et 0,3 ml/min/kg chez des patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. La demi-vie d'élimination est plus longue chez les patients insuffisants rénaux et, selon l'état de la fonction rénale, est comprise entre 6 et 17 heures environ (voir rubrique 4.2 pour les modifications de la dose nécessaires chez les patients insuffisants rénaux).

<b>Créatininémie (µmol/l)</b>	<b>Clairance de la créatinine (ml/min)</b>	<b>Clairance plasmatique totale du ganciclovir (ml/min)</b>	<b>Demi-vie plasmatique moyenne du ganciclovir (heures)</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

#### Patients insuffisants rénaux sous hémodialyse

La concentration plasmatique du ganciclovir a diminué d'environ 50 % après une administration intraveineuse durant une séance d'hémodialyse de 4 heures.

Durant une hémodialyse intermittente, la clairance estimée du ganciclovir a été de 42 à 92 ml/min, résultant en une demi-vie intra-dialyse de 3,3 à 4,5 heures. La fraction de ganciclovir éliminée durant une seule séance de dialyse a varié de 50 % à 63 %. Les estimations de l'élimination du ganciclovir pour une dialyse continue ont été plus basses (4,0-29,6 ml/min), mais ont indiqué une élimination plus élevée du ganciclovir pendant un intervalle de dose.

#### Population pédiatrique

Les paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir intraveineux ont été évalués chez des nouveau-nés âgés de 2 à 49 jours à la suite d'une dose de 4 mg/kg (N = 14) et de 6 mg/kg (N = 13). La  $C_{max}$  moyenne a été de  $5,5 \pm 6$  µg/ml à 4 mg/kg et de  $7,0 \pm 1,6$  µg/ml à 6 mg/kg. Les valeurs moyennes du volume de distribution à l'état d'équilibre (0,7 l/kg) et de la clairance systémique ( $3,15 \pm 0,47$  ml/min/kg à 4 mg/kg et  $3,55 \pm 0,35$  ml/min/kg à 6 mg/kg) ont été similaires à celle observées chez des adultes dont la fonction rénale était normale.

Les paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir intraveineux ont été également étudiés chez des nourrissons et des enfants âgés de 9 mois à 12 ans dont la fonction rénale était normale. Les caractéristiques pharmacocinétiques du ganciclovir ont été identiques après des doses intraveineuses uniques et multiples (toutes les 12 heures) de 5 mg/kg. L'exposition mesurée par l' $ASC_{0-\infty}$  aux jours 1 et 14 a été respectivement de  $19,4 \pm 7,1$  et  $24,1 \pm 14,6$  µg.h/ml, et les valeurs correspondantes de la  $C_{max}$  ont été de  $7,59 \pm 3,21$  µg/ml (jour 1) et  $8,31 \pm 4,9$  µg/ml (jour 14). L'éventail des expositions a été similaire à celle observée chez les adultes. Les valeurs correspondantes de la clairance systémique moyenne, de la clairance rénale moyenne et de la demi-vie d'élimination moyenne ont été respectivement de  $4,66 \pm 1,72$  ml/min/kg,  $3,49 \pm 2,40$  ml/min/kg et  $2,49 \pm 0,57$  h. Les paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir intraveineux chez les nourrissons et les enfants ont été cohérents avec ceux observés chez les nouveau-nés et les adultes.

#### Patients âgés

Aucune étude n'a été menée chez des adultes âgés de plus de 65 ans.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Le ganciclovir a été mutagène dans des cellules de lymphome murin et clastogène dans des cellules de mammifères. Ces résultats concordent avec la carcinogénicité observée chez la souris avec le ganciclovir. Le ganciclovir a un potentiel carcinogène.

Le ganciclovir altère la fertilité et est tératogène chez l'animal. Sur la base des études menées chez l'animal où le ganciclovir a induit une aspermatogénèse à des expositions systémiques inférieures aux niveaux thérapeutiques, il est probable que le ganciclovir puisse inhiber la spermatogénèse humaine.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés en rubrique 6.6. Ne pas utiliser de l'eau pour préparations injectables à effet bactériostatique contenant des parabènes (para-hydroxybenzoates), car celle-ci n'est pas compatible avec Cymevene et peut provoquer une précipitation.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

Après reconstitution :

La stabilité physicochimique du produit reconstitué a été démontrée pendant 12 heures à 25 °C après dissolution avec de l'eau pour préparations injectables. Ne pas réfrigérer ni congeler.

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

Après dilution:

La stabilité physicochimique a été démontrée pendant 24 heures entre 2 et 8°C (ne pas congeler).

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion Cymevene doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, sauf si la reconstitution et la dilution ont été effectuées dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite aucune précaution particulière de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et après dilution, voir rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon unidose en verre de 10 ml avec bouchon en caoutchouc laminé de résine fluorée et scellage en aluminium avec capsule amovible.

Présenté en boîte de 1 flacon ou 5 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

### **Des précautions sont nécessaires pour la manipulation de Cymevene.**

Le ganciclovir étant considéré comme potentiellement tératogène et cancérigène chez l'homme, des précautions doivent être prises lors de sa manipulation. Éviter l'inhalation ou le contact direct de la poudre contenue dans les flacons ou le contact direct de la solution reconstituée avec la peau ou les muqueuses. Les solutions de Cymevene sont alcalines (pH ~11). Si un tel contact se produit, laver abondamment à l'eau et au savon ; rincer les yeux abondamment à l'eau claire.

### **Préparation du concentré reconstitué :**

La totalité de la reconstitution de Cymevene lyophilisé doit être réalisée dans des conditions aseptiques.

1. Otez la capsule afin d'exposer les parties centrales du bouchon en caoutchouc. Prélevez 10 ml d'eau pour préparations injectables dans une seringue, puis les injectez lentement dans le flacon à travers le centre du bouchon en caoutchouc en dirigeant l'aiguille vers la paroi du flacon. **Ne pas utiliser de l'eau pour préparations injectables à effet bactériostatique contenant des parabènes (para-hydroxybenzoates), car celle-ci est incompatible avec Cymevene.**
2. Agitez délicatement le flacon afin de mouiller totalement le produit.
3. Faites tourner délicatement le flacon pendant quelques minutes jusqu'à l'obtention d'une solution reconstituée limpide.
4. Inspectez attentivement la solution reconstituée afin de vérifier que le produit est en solution et pratiquement dépourvu de particules visibles avant dilution dans un solvant compatible. La solution reconstituée de Cymevene est incolore à jaune pâle.

Pour les conditions de conservation du concentré reconstitué, voir rubrique 6.3.

### **Préparation de la solution finale diluée pour perfusion :**

En se basant sur le poids du patient, le volume approprié doit être prélevé du flacon à l'aide d'une seringue puis dilué dans une solution pour perfusion appropriée. Ajoutez un volume de 100 ml de diluant à la solution reconstituée. Les concentrations de solution pour perfusion supérieures à 10 mg/mL ne sont pas recommandées.

Les solutions de chlorure de sodium, de glucose à 5 %, de Ringer ou de Ringer lactate ont été démontrées comme chimiquement ou physiquement compatibles avec Cymevene.

Ne pas mélanger Cymevene avec d'autres produits à administration intraveineuse.

La solution diluée doit être administrée par perfusion intraveineuse pendant une heure comme indiqué dans la rubrique 4.2. Ne pas administrer par injection intramusculaire ou sous-cutanée, car cela peut provoquer une irritation tissulaire sévère due au pH élevé (~11) de la solution de ganciclovir.

Pour les conditions de conservation de la solution diluée pour perfusion, voir rubrique 6.3.

### **Élimination**

Pour usage unique exclusivement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}  
<{tel}>  
<{fax}>  
<{e-mail}>

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter au niveau national]

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : {JJ mois AAAA}  
Date de dernier renouvellement : {JJ mois AAAA}

[A compléter au niveau national]

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

{MM/AAAA}  
<{JJ/MM/AAAA}>  
<{JJ mois AAAA}>

[A compléter au niveau national]

## **ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**CARTON D'EMBALLAGE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

{Nom (de fantaisie) et noms associés (voir Annexe I) dosage forme pharmaceutique}  
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

Ganciclovir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient du ganciclovir sodique équivalent à 500 mg de ganciclovir

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Ce médicament contient du sodium. Lire la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

1 flacon

5 flacons

**5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION**

Pour voie intraveineuse après reconstitution et dilution.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Éviter toute inhalation de la poudre contenue dans les flacons et tout contact direct avec celle-ci, ainsi que tout contact direct de la solution reconstituée avec la peau ou les muqueuses.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

[A compléter au niveau national]

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

[A compléter au niveau national]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE DU FLACON**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

{Nom (de fantaisie) et noms associés (voir Annexe I) dosage forme pharmaceutique}  
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

Ganciclovir  
Voie intraveineuse

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

500 mg

**6. AUTRES**

**NOTICE**

## Notice : information de l'utilisateur

### Cymevene et noms associés (voir Annexe I) 500 mg solution à diluer pour perfusion

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

ganciclovir

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à quelqu'un d'autre. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Cymevene et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Cymevene
3. Comment utiliser Cymevene
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Cymevene
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Cymevene et dans quel cas est-il utilisé ?

##### Qu'est-ce que Cymevene ?

Cymevene contient la substance active ganciclovir. Elle appartient à un groupe appelé médicaments antiviraux.

##### Dans quel cas Cymevene est-il utilisé ?

Cymevene est utilisée pour traiter des maladies causées par un virus appelé cytomégalovirus (CMV) chez des patients qui ont un système immunitaire affaibli. Il est également utilisé pour prévenir l'infection à CMV après une greffe d'organe ou durant une chimiothérapie.

Il est utilisé chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans.

- Le virus peut atteindre toute partie du corps. Il peut ainsi atteindre la rétine au fond de l'œil, ce qui signifie qu'il peut provoquer des troubles de la vision.
- Le virus peut atteindre tout le monde, mais il représente un problème particulier pour les personnes dont le système immunitaire est affaibli. Chez ces personnes, le virus CMV peut provoquer une maladie grave. Un affaiblissement du système immunitaire peut être dû à d'autres maladies (telles que le sida) ou à des médicaments (tels qu'une chimiothérapie ou des immunosuppresseurs).

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Cymevene ?

##### N'utilisez jamais Cymevene :

- si vous êtes allergique au ganciclovir, au valganciclovir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnées à la rubrique 6).
- si vous allaitez (voir la sous-rubrique « Allaitement »).

N'utilisez pas Cymevene si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus. Si vous avez un doute, adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant d'utiliser Cymevene.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant d'utiliser Cymevene :

- si vous êtes allergique à l'aciclovir, au valaciclovir, au penciclovir ou au famciclovir – ce sont d'autres médicaments utilisés pour les infections virales
- si le nombre de vos globules blancs, de vos globules rouges ou de vos plaquettes est bas – votre médecin fera des analyses de sang avant le début de votre traitement et pendant celui-ci.
- si des médicaments ont induit des anomalies du nombre de vos cellules sanguines dans le passé.
- si vous avez des problèmes rénaux - votre médecin devra vous prescrire une plus faible dose et vérifiera plus souvent le nombre de vos cellules sanguines durant le traitement.
- si vous êtes traités par radiothérapie.

Si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus (ou si vous avez un doute), adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant d'utiliser Cymevene.

### *Attention aux effets indésirables*

Cymevene peut induire certains effets indésirables graves que vous devrez signaler immédiatement à votre médecin. Soyez attentif à ces effets indésirables lors de votre traitement par Cymevene. Votre médecin pourra arrêter votre traitement par Cymevene et vous pourrez devoir recevoir un traitement médical d'urgence :

- faible nombre de globules blancs sanguins - avec des signes d'infection tels que des maux de gorge, des ulcérations dans la bouche ou une fièvre
- faible nombre de globules rouges sanguins - les signes comprennent une sensation d'essoufflement ou de fatigue, des palpitations ou une pâleur de la peau
- faible nombre de plaquettes - les signes comprennent des saignements ou des ecchymoses (« bleus ») plus facilement que d'habitude, du sang dans les urines ou dans les selles ou un saignement des gencives ; le saignement peut être sévère
- réaction allergique - les signes peuvent comprendre des démangeaisons de la peau, un gonflement de la gorge, du visage, des lèvres ou de la bouche et des difficultés à avaler ou à respirer.

Si vous notez l'un des effets indésirables graves ci-dessus, dites-le immédiatement à votre médecin. Voir « Effets indésirables graves » au début de la rubrique 4 pour des informations additionnelles.

### *Analyses et vérifications*

Au cours de votre traitement par Cymevene, votre médecin fera des analyses de sang à intervalles réguliers. L'objectif de ces analyses sera de vérifier que la dose que vous recevez est correcte pour vous. Ces analyses de sang seront fréquemment effectuées au cours des 2 premières semaines. Elles seront effectuées moins souvent ensuite.

### **Enfants et adolescents**

Les informations sur la sécurité d'emploi et l'efficacité de Cymevene chez les enfants de moins de 12ans sont limitées.

### **Autres médicaments et Cymevene**

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Prévenez particulièrement votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- imipénème/cilastatine – utilisé pour des infections bactériennes,
- pentamidine – utilisée pour des infections par des parasites ou des infections des poumons,
- flucytosine, amphotéricine B – utilisées pour des mycoses,
- triméthoprime, triméthoprime/sulfaméthoxazole, dapsone – utilisés pour des infections bactériennes,
- probénécide – utilisé pour la goutte,

- mycophénolate mofétil – utilisé après une greffe d’organe,
- vincristine, vinblastine, doxorubicine – utilisés pour le traitement de cancers,
- hydroxyurée – utilisée pour des troubles appelés « polycythémie », la drépanocytose et des cancers,
- didanosine, stavudine, zidovudine ou tout autre médicament utilisé pour le traitement de l’infection à VIH.

Si vous êtes dans l’un des cas ci-dessus (ou si vous avez un doute), adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant d’utiliser Cymevene.

## **Grossesse, allaitement et fertilité**

### **Grossesse**

Cymevene ne doit pas être utilisé chez une femme enceinte, sauf si les bénéfices pour la mère l’emportent sur les risques éventuels pour l’enfant à naître.

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte, n’utilisez pas ce médicament sans l’avis de votre médecin, car Cymevene peut être nocif pour l’enfant à naître.

### *Contraception*

Vous ne devez pas débiter une grossesse au cours de votre traitement par ce médicament, car il peut être nocif pour l’enfant à naître.

#### *Femmes*

Si vous êtes une femme susceptible de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception pendant votre traitement par Cymevene. Vous devez également utiliser une méthode de contraception pendant les 30 jours suivant l’arrêt de votre traitement par Cymevene.

#### *Hommes*

Si vous êtes un homme et si votre partenaire est susceptible de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception mécanique (par exemple des préservatifs) pendant votre traitement par Cymevene. Vous devez également utiliser cette méthode de contraception pendant les 90 jours suivant l’arrêt de votre traitement par Cymevene.

Si vous débutez une grossesse ou si votre partenaire débute une grossesse au cours du traitement par Cymevene, dites-le immédiatement à votre médecin.

### *Allaitement*

N’utilisez pas Cymevene si vous allaitez. Si votre médecin vous demande de commencer un traitement par Cymevene, vous devrez arrêter d’allaiter avant de débiter votre traitement. Ceci est dû au fait que Cymevene peut passer dans le lait maternel.

### *Fertilité*

Cymevene peut affecter la fertilité. Cymevene peut entraîner un arrêt temporaire ou permanent de la production de sperme. Si vous planifiez d’avoir un enfant, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de recevoir Cymevene.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Une somnolence, des étourdissements, une confusion, des tremblements, des pertes d’équilibres ou des convulsions peuvent apparaître au cours d’un traitement par Cymevene. Si cela se produit, ne conduisez pas de véhicule et n’utilisez pas d’outil ou de machine.

### **Cymevene contient du sodium**

Cymevene contient 43 mg de sodium dans chaque dose de 500 mg. Cette quantité est à prendre en compte chez les patients suivant un régime alimentaire avec apport contrôlé de sodium.

## **3. Comment utiliser Cymevene ?**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### *Utilisation de ce médicament*

Cymevene vous sera administré par un médecin ou un infirmier/une infirmière. Il sera administré au moyen d'un petit tube inséré dans l'une de vos veines. Cette méthode est appelée « perfusion intraveineuse ». La durée de cette perfusion sera habituellement d'une heure.

La dose de Cymevene varie d'un patient à l'autre. Le médecin déterminera la dose qu'il faudra vous administrer. Cette dose dépendra :

- de votre poids
- de votre âge
- de l'état de fonctionnement de vos reins
- du nombre de vos cellules sanguines
- du motif de l'administration du médicament.

La fréquence et la durée du traitement par Cymevene varient également d'un patient à l'autre.

- Votre traitement commencera habituellement par une ou deux perfusions chaque jour.
- Si vous recevez deux perfusions par jour, vous continuerez à les recevoir pendant 21 jours.
- Le médecin pourra ensuite prescrire une perfusion par jour.

### *Personnes présentant des problèmes rénaux ou sanguins*

Si vous avez des problèmes rénaux ou sanguins, votre médecin pourra vous prescrire une dose plus faible de Cymevene et vérifier le nombre de vos cellules sanguines plus souvent durant le traitement.

### **Si vous avez utilisé plus de Cymevene que vous n'auriez dû**

Si vous pensez que vous avez reçu trop de Cymevene, dites-le immédiatement à votre médecin ou allez immédiatement à l'hôpital. Si vous avez reçu trop de Cymevene, vous pourriez avoir les symptômes suivants :

- douleur dans l'estomac, diarrhée ou nausées
- tremblements ou convulsions
- sang dans l'urine
- troubles du foie ou des reins
- modification du nombre de cellules sanguines.

### **Si vous arrêtez d'utiliser Cymevene**

N'arrêtez jamais d'utiliser Cymevene sans en parler à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet. Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec ce médicament :

### **Effets indésirables graves**

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants – votre médecin pourra arrêter votre traitement par Cymevene et vous pourrez avoir besoin d'un traitement médical d'urgence :

**Très fréquent** : peut affecter plus d'une personne sur 10

- faible nombre de globules blancs - avec des signes d'infection tels que des maux de gorge, des ulcères buccaux ou une fièvre
- faible nombre de globules rouges - les signes comprennent une sensation d'essoufflement ou de fatigue, des palpitations ou une pâleur de la peau.

**Fréquent** : peut affecter jusqu'à une personne sur 10

- faible nombre de plaquettes - les signes comprennent des saignements ou des ecchymoses (« bleus ») plus facilement que d'habitude, du sang dans l'urine ou les selles ou un saignement des gencives ; le saignement peut être sévère.

**Peu fréquent** : peut affecter jusqu'à une personne sur 100

- réaction allergique - les signes peuvent comprendre une rougeur et des démangeaisons de la peau, un gonflement de la gorge, du visage, des lèvres ou de la bouche et des difficultés à avaler ou à respirer.

Si vous notez l'un des effets indésirables ci-dessus, dites-le immédiatement à votre médecin.

### **Autres effets indésirables**

Si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants, dites-le immédiatement à votre médecin ou à votre infirmier/ère :

**Très fréquent** : peut affecter plus d'une personne sur 10

- diarrhée
- sensation d'essoufflement

**Fréquent** : peut affecter jusqu'à une personne sur 10

- maux de tête
- troubles du sommeil
- fièvre, frissons ou sueurs nocturnes
- sensation de fatigue, étourdissements, faiblesse ou malaise général
- idées dépressives, anxiété, confusion ou pensées anormales
- douleur
- douleur dans les oreilles
- sensation de faiblesse ou d'engourdissement des mains ou des pieds, ce qui peut affecter l'équilibre
- douleurs ou spasmes musculaires
- douleur dans le dos, la poitrine ou les articulations
- troubles de la vision ou douleurs oculaires
- eczéma, problèmes de peau, démangeaisons
- modifications du sens du toucher, picotements, chatouillements, sensation de piqûre ou de brûlure
- convulsions
- toux
- nausées ou vomissements
- difficultés à avaler
- modifications du goût
- manque d'appétit, anorexie ou perte de poids
- douleurs dans l'estomac, constipation, flatulences, indigestion
- infection urinaire - les signes comportent de la fièvre, des mictions (action d'uriner) plus fréquentes et des douleurs en urinant
- muguet (candidose) et muguet buccal
- infection bactérienne de la peau – les signes comportent une rougeur, des douleurs ou un gonflement de la peau
- infection du sang (sepsis)
- modifications des nombres des cellules sanguines
- analyses de sang montrant des troubles du foie et des reins
- réaction de la peau au site où le médicament a été injecté, telle qu'une inflammation, une douleur et un gonflement.

**Peu fréquent** : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- perte de cheveux
- surdité
- ulcères dans la bouche
- urticaire, peau sèche

- sentiment d'agitation ou de nervosité
- infection de l'œil (conjonctivite)
- pensées ou sentiments anormaux, perte de contact avec la réalité
- sang dans l'urine
- tremblements
- ballonnements
- battements cardiaques irréguliers
- pression artérielle basse, ce qui peut entraîner des étourdissements ou un évanouissement
- analyses de sang montrant de graves problèmes rénaux
- analyse de sang montrant un faible nombre de globules rouges
- infertilité chez les hommes - voir rubrique « Fertilité »
- pancréatite - les signes sont des maux de ventre intenses qui se propagent au dos.

**Rare** : peut affecter jusqu'à une personne sur 1 000

- éruption cutanée
- hallucinations - voir ou entendre des choses qui n'existent pas

### **Effets indésirables chez les enfants et les adolescents**

Les effets indésirables suivants sont plus probables chez les enfants :

- fièvre
- douleurs dans l'estomac
- faible nombre de globules blancs

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V\\*](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament

## **5. Comment conserver Cymevene**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Poudre : ne nécessite aucune précaution particulière de conservation. Ne pas utiliser la poudre après la date de péremption indiquée sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Après reconstitution :

La stabilité chimique et physique du produit reconstitué a été démontrée pendant 12 heures à 25 °C après dissolution avec de l'eau pour préparations injectables. Ne pas mettre au réfrigérateur ni au congélateur.

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation après reconstitution relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

Après dilution dans des solutions pour perfusion (chlorure de sodium à 0,9 %, glucose à 5 %, solution de Ringer ou solution de Ringer lactate injectable) :

La stabilité chimique et physique du produit a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C (ne pas congeler).

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion Cymevene doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation après dilution relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, sauf si la reconstitution et la dilution ont été effectuées dans des conditions d'aseptie contrôlées et validées

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Cymevene**

- La substance active est le ganciclovir. Chaque flacon contient 500 mg de ganciclovir sous forme de ganciclovir sodique. Après reconstitution de la poudre, 1 ml de solution contient 50 mg de ganciclovir.
- Les autres composants sont : hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique.

### **Aspect de Cymevene et contenu de l'emballage extérieur**

Cymevene est une poudre blanche à blanc cassé pour solution à diluer pour perfusion, présentée dans un flacon unidose en verre muni d'un bouchon en caoutchouc et d'un scellage en aluminium avec capsule amovible. La solution reconstituée de Cymevene est incolore à jaune pâle.

Les flacons de Cymevene sont présentés en boîtes de 1 ou 5. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire d'autorisation de mise sur le marché et fabricant**

**Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :**

<{Nom de l'Etat membre}> <{Nom du médicament}>

<{Nom de l'Etat membre}> <{Nom du médicament}>

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}> <{mois AAAA}>**

### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées aux professionnels de santé uniquement :

### MODE D'EMPLOI ET MANIPULATION

Veillez-vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit pour les informations complètes à l'attention des prescripteurs.

#### Mode d'administration

Attention :

Le ganciclovir doit être administré par perfusion intraveineuse d'une heure à une concentration ne dépassant pas 10 mg/mL. Ne pas administrer par injection intraveineuse rapide ou en bolus, car les concentrations plasmatiques excessives qui en résulteraient peuvent augmenter la toxicité du ganciclovir.

Ne pas administrer par injection intramusculaire ou sous-cutanée, car cela peut provoquer une irritation tissulaire sévère en raison du pH élevé (~11) de la solution de ganciclovir.

Ne pas dépasser la posologie, la fréquence et la vitesse de perfusion recommandées.

Cymevene est une poudre pour solution à diluer pour perfusion. Après reconstitution, Cymevene est une solution incolore à légèrement jaunâtre, dépourvue de particules visibles. La perfusion doit être administrée dans une veine dont le débit sanguin est adéquat, de préférence au moyen d'une canule en plastique.

#### **Il convient de faire preuve de prudence lors de la manipulation de Cymevene.**

Cymevene étant considéré comme potentiellement tératogène et cancérogène chez l'homme, des précautions doivent être prises lors de sa manipulation. Éviter l'inhalation ou le contact direct de la poudre contenue dans les flacons ou le contact direct de la solution reconstituée avec la peau ou les muqueuses. Les solutions de Cymevene sont alcalines (pH 11 environ). Si un tel contact se produit, laver abondamment à l'eau et au savon, rincer les yeux abondamment à l'eau claire.

#### Préparation du concentré reconstitué

La totalité de la reconstitution de Cymevene lyophilisé doit être réalisée dans des conditions aseptiques.

1. Ôtez la capsule afin d'exposer les parties centrales du bouchon en caoutchouc. Prélevez 10 mL d'eau pour préparations injectables dans une seringue, puis les injectez lentement dans le flacon à travers le centre du bouchon en caoutchouc en dirigeant l'aiguille vers la paroi du flacon. **Ne pas utiliser d'eau pour préparations injectables à effet bactériostatique contenant des parabènes (para-hydroxybenzoates), car ceux-ci sont incompatibles avec Cymevene.**
2. Agitez délicatement le flacon afin de mouiller totalement le produit.
3. Faites tourner délicatement le flacon pendant quelques minutes jusqu'à l'obtention d'une solution reconstituée limpide.
4. Inspectez attentivement la solution reconstituée afin de vérifier que le produit est en solution et pratiquement dépourvu de particules visibles avant dilution dans un solvant compatible. La solution reconstituée de Cymevene est incolore à jaune pâle.

#### Préparation de la solution diluée finale pour perfusion

En se basant sur le poids du patient, le volume approprié doit être prélevé du flacon à l'aide d'une seringue puis dilué dans une solution pour perfusion appropriée. Ajoutez un volume de 100 ml de diluant à la solution reconstituée. Les concentrations de solution pour perfusion supérieures à 10 mg/mL ne sont pas recommandées.

Les solutions de chlorure de sodium, de glucose à 5 %, de Ringer ou de Ringer lactate ont été démontrées comme chimiquement ou physiquement compatibles avec Cymevene.

Ne pas mélanger Cymevene avec d'autres produits à administration intraveineuse.

La solution diluée doit ensuite être administrée par perfusion intraveineuse d'une heure, comme indiqué dans la rubrique 4.2. Ne pas administrer par injection intramusculaire ou sous-cutanée, car cela peut provoquer une irritation tissulaire sévère en raison du pH élevé (environ 11) de la solution de ganciclovir.

### Élimination

Pour usage unique exclusivement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur