

DODATAK III

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA, OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Napomena:

Ovaj Sažetak opisa svojstava lijeka, označavanje i uputa o lijeku ishod su arbitražnog postupka na koji se odnosi ova Odluka Komisije.

Nadležna tijela država članica mogu naknadno ažurirati informacije o lijeku, gdje je prikladno u suradnji s referentnom državom članicom, sukladno postupcima navedenima u Poglavlju 4 Glave III Direktive 2001/83/EZ.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA, OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Cymevene i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

[Vidjeti Prilog I. – ispunjava država članica]

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 bočica sadrži 500 mg ganciklovira (u obliku ganciklovirnatrija).

Nakon rekonstitucije s 10 ml vode za injekcije, jedan ml sadrži 50 mg ganciklovira.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: približno 43 mg (2 mEq) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).

Bijeli do bjelkasti kompaktni kolačić.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cymevene je indiciran u odraslih i adolescenata od navršених 12 godina za:

- liječenje citomegalovirusne (CMV) bolesti u imunokompromitiranih bolesnika;
- prevenciju CMV bolesti u bolesnika koji pate od imunosupresije izazvane lijekovima (primjerice nakon presađivanja organa ili protutumorske kemoterapije).

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o primjerenoj uporabi antivirusnih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje CMV bolesti u odraslih i adolescenata od navršених 12 godina s normalnom bubrežnom funkcijom

- Uvodno liječenje: 5 mg/kg, primijenjeno intravenskom infuzijom u trajanju od jednog sata, svakih 12 sati tijekom 14 – 21 dana.
- Terapija održavanja: U imunokompromitiranih bolesnika izloženih riziku od relapsa može se primijeniti terapija održavanja. Daje se 5 mg/kg intravenskom infuzijom u trajanju od jednog sata, jedanput dnevno tijekom 7 dana u tjednu ili 6 mg/kg jedanput dnevno tijekom 5 dana u tjednu. Trajanje terapije održavanja treba odrediti individualno; potrebno je slijediti lokalne smjernice za liječenje.
- Liječenje kod progresije bolesti: Svaki bolesnik u kojega dođe do progresije CMV bolesti, bilo tijekom terapije održavanja ili zbog prekida liječenja ganciklovirom, može se ponovno liječiti primjenom uvodnog režima liječenja.

Prevenција CMV bolesti u odraslih i adolescenata od navršених 12 godina s normalnom bubrežnom funkcijom uz primjenu profilakse ili preemtivne terapije

- Profilaksa:

Primjenjuje se 5 mg/kg intravenskom infuzijom u trajanju od jednog sata, jedanput dnevno tijekom 7 dana u tjednu ili 6 mg/kg jedanput dnevno tijekom 5 dana u tjednu. Trajanje profilakse temelji se na riziku od CMV bolesti; potrebno je slijediti lokalne smjernice za liječenje.

- Preemptivna terapija:

Uvodno liječenje: 5 mg/kg primijenjeno intravenskom infuzijom u trajanju od jednog sata, svakih 12 sati tijekom 7 – 14 dana.

Terapija održavanja: 5 mg/kg primijenjeno intravenskom infuzijom u trajanju od jednog sata, jedanput dnevno tijekom 7 dana u tjednu ili 6 mg/kg jedanput dnevno tijekom 5 dana u tjednu. Trajanje terapije održavanja temelji se na riziku od CMV bolesti; potrebno je slijediti lokalne smjernice za liječenje.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije doza ganciklovira mora se prilagoditi sukladno klirensu kreatinina (CrCl), kao što je prikazano u sljedećoj tablici (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Prilagodbe doze za bolesnike s oštećenjem bubrežne funkcije:

CrCl	Početna doza	Doza održavanja
>70 ml/min	5,0 mg/kg svakih 12 sati	5,0 mg/kg/dan
50-69 ml/min	2,5 mg/kg svakih 12 sati	2,5 mg/kg/dan
25-49 ml/min	2,5 mg/kg/dan	1,25 mg/kg/dan
10-24 ml/min	1,25 mg/kg/dan	0,625 mg/kg/dan
<10 ml/min	1,25 mg/kg 3 x tjedno nakon hemodijalize	0,625 mg/kg 3 x tjedno nakon hemodijalize

Procijenjeni klirens kreatinina može se izračunati na temelju vrijednosti serumskog kreatinina prema sljedećoj formuli:

$$\text{Za muškarce} = \frac{(140 - \text{dob [godine]}) \times (\text{tjelesna težina [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{serumski kreatinin [mikromol/l]})}$$

$$\text{Za žene} = 0,85 \times \text{vrijednost za muškarce}$$

S obzirom da se preporučuje prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije, potrebno je pratiti razine serumskog kreatinina ili procijenjeni klirens kreatinina.

Teška leukopenija, neutropenija, anemija, trombocitopenija i pancitopenija

Prije početka liječenja vidjeti dio 4.4.

Ako tijekom liječenja ganciklovirom dođe do značajnog pada broja krvnih stanica, potrebno je razmotriti liječenje hematopoetskim faktorima rasta i/ili prekid liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Starije osobe

Nisu provedena ispitivanja djelotvornosti ni sigurnosti ganciklovira u starijih osoba. Budući da bubrežna funkcija slabi sa starijom dobi, kod primjene ganciklovira starijim osobama potrebno je posebno razmotriti njihovu bubrežnu funkciju (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Podaci o sigurnosti i djelotvornosti ganciklovira u djece mlađe od 12 godina, uključujući novorođenčad, su ograničeni (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1). Trenutno dostupni podaci o pedijatrijskoj populaciji opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju. Potrebno je slijediti smjernice za liječenje.

Način primjene

Oprez:

Ganciklovir se mora primjenjivati intravenskom infuzijom u trajanju od jednog sata, u koncentraciji koja ne prelazi 10 mg/ml. Ne smije se primijeniti brzom niti bolusnom intravenskom injekcijom jer prekomjerne razine lijeka u plazmi do kojih dolazi kod takve primjene mogu povećati toksičnost ganciklovira.

Ne smije se primijeniti intramuskularnom niti supkutanom injekcijom jer to može dovesti do teške iritacije tkiva zbog visoke pH vrijednosti (~11) otopine ganciklovira (vidjeti dio 4.8).

Preporučena doza, učestalost i brzina infuzije ne smiju se premašiti.

Cymevene je prašak za otopinu za infuziju. Nakon rekonstitucije, Cymevene je bezbojna do blago žućkasta otopina koja gotovo da ne sadrži vidljive čestice.

Infuzija se mora primijeniti u venu s dovoljnim protokom krvi, po mogućnosti putem plastične kanile.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka:

Budući da se ganciklovir smatra potencijalno teratogenim i kancerogenim za ljude, pri rukovanju lijekom potreban je oprez (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, valganciklovir ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Križna preosjetljivost

Zbog sličnosti kemijske strukture ganciklovira sa strukturom aciklovira i penciklovira, moguća je križna reakcija preosjetljivosti između tih lijekova. Stoga je potreban oprez kada se Cymevene propisuje bolesnicima s poznatom preosjetljivošću na aciklovir ili penciklovir (ili njihove predlijekove: valaciklovir odnosno famciklovir).

Mutagenost, teratogenost, kancerogenost, plodnost i kontracepcija

Prije početka liječenja ganciklovirom bolesnike treba upozoriti na moguće rizike za plod. U ispitivanjima na životinjama ganciklovir je pokazao mutagena, teratogena, aspermatogena i kancerogena svojstva te štetan utjecaj na plodnost. Smatra se da ganciklovir vjerojatno uzrokuje privremenu ili trajnu inhibiciju spermatogeneze (vidjeti dijelove 4.6, 4.8 i 5.3).

Stoga ganciklovir treba smatrati potencijalno teratogenim i kancerogenim za ljude te lijekom koji može uzrokovati prirodne mane i karcinome. Ženama reproduktivne dobi mora se preporučiti da koriste

učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 30 dana nakon završetka liječenja. Muškarcima se mora savjetovati da tijekom liječenja i najmanje 90 dana nakon završetka liječenja koriste mehaničku kontracepciju, osim ako je sigurno da žena ne može zatrudnjeti (vidjeti dijelove 4.6, 4.8 i 5.3).

Primjena ganciklovira zahtijeva izuzetan oprez, osobito u pedijatrijskoj populaciji, zbog moguće dugoročne kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti. Koristi liječenja moraju se pomno razmotriti u svakom pojedinom slučaju i moraju jasno nadmašiti rizike (vidjeti dio 4.2). Potrebno je pridržavati se smjernica za liječenje.

Mijelosupresija

Cymevene se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s postojećom hematološkom citopenijom ili hematološkom citopenijom izazvanom lijekovima u anamnezi te u bolesnika koji primaju terapiju zračenjem.

U bolesnika liječenih ganciklovirom primijećene su teška leukopenija, neutropenija, anemija, trombocitopenija, pancitopenija i depresija koštane srži. Liječenje se ne smije započeti ako je apsolutni broj neutrofila manji od 500 stanica/ μ l ili ako je broj trombocita manji od 25 000 stanica/ μ l ili ako je razina hemoglobina manja od 8 g/dl (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Tijekom liječenja preporučuje se praćenje kompletne krvne slike, uključujući broj trombocita. U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom možda će biti potrebno pojačano hematološko praćenje. Tijekom prvih 14 dana primjene preporučuje se kontrolirati broj leukocita (po mogućnosti diferencijalnim leukogramom) svaki drugi dan; u bolesnika s niskim početnim brojem neutrofila (< 1000 stanica/ μ l), bolesnika u kojih se razvila leukopenija tijekom prethodnog liječenja drugim mijelotoksičnim tvarima i onih s oštećenom bubrežnom funkcijom, te je kontrole potrebno provoditi svakodnevno.

U bolesnika u kojih se javi teška leukopenija, neutropenija, anemija i/ili trombocitopenija preporučuje se razmotriti liječenje hematopoetskim faktorima rasta i/ili prekid liječenja ganciklovirom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije izloženi su povećanom riziku od toksičnosti (osobito hematološke toksičnosti). Potrebno je smanjenje doze (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Primjena s drugim lijekovima

U bolesnika koji su uzimali imipenem/cilastatin i ganciklovir prijavljene su konvulzije. Ganciklovir se ne smije primjenjivati istodobno s imipenemom/cilastatinom, osim ako moguća korist nadilazi moguće rizike (vidjeti dio 4.5).

Bolesnike koji se liječe ganciklovirom i didanozinom, lijekovima koji su poznati kao mijelosupresivi ili koji utječu na bubrežnu funkciju treba pomno nadzirati kako bi se uočili mogući znakovi povećane toksičnosti (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 2 mmol (43 mg) natrija po dozi od 500 mg. To treba uzeti u obzir u bolesnika na dijeti s kontroliranim unosom natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Probenecid

Istodobna primjena probenecida s peroralnim oblikom ganciklovira rezultirala je statistički značajnim smanjenjem bubrežnog klirensa ganciklovira i dovela do klinički značajno povećane izloženosti. Takav se učinak očekuje i kod istodobne primjene intravenskog oblika ganciklovira s probenecidom. Stoga bolesnike koji uzimaju probenecid i Cymevene treba pomno nadzirati zbog moguće toksičnosti ganciklovira.

Didanozin

Utvrđeno je da su koncentracije didanozina u plazmi stalno povećane kada se didanozin primjenjuje s ganciklovirom. Pri intravenskoj primjeni u dozama od 5 i 10 mg/kg na dan primijećen je porast AUC-a (površina ispod krivulje) didanozina u rasponu od 38 do 67%. Nije bilo klinički značajnog učinka na koncentracije ganciklovira. Bolesnike treba pomno nadzirati zbog moguće toksičnosti didanozina (vidjeti dio 4.4).

Mofetilmikofenolat, stavudin, trimetoprim i zidovudin

Nisu primijećene klinički značajne farmakokinetičke interakcije kada se ganciklovir primjenjivao u kombinaciji s mofetilmikofenolatom, stavudinom, trimetoprimom ili zidovudinom.

Drugi antiretrovirusni lijekovi

Izoenzimi citokroma P450 nemaju ulogu u farmakokinetici ganciklovira. Kao rezultat toga, ne očekuju se farmakokinetičke interakcije s inhibitorima proteaze i nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze.

Farmakodinamičke interakcije

Imipenem/cilastatin

U bolesnika koji su istodobno uzimali ganciklovir i imipenem/cilastatin prijavljene su konvulzije. Ovi se lijekovi ne smiju primjenjivati istodobno, osim ako moguća korist ne nadilazi moguće rizike (vidjeti dio 4.4).

Ostale moguće interakcije s lijekovima

Toksičnost se može povećati kada se ganciklovir daje istodobno s drugim lijekovima za koje se zna da su mijelosupresivni ili remete bubrežnu funkciju (kao što su dapson, pentamidin, flucitozin, vinkristin, vinblastin, doksorubicin, amfotericin B, mofetilmikofenolat, trimetoprim/sulfametoksazol i hidroksiurea) kao i s analozima nukleozida (uključujući zidovudin). Stoga istodobnu primjenu tih lijekova s ganciklovirom treba razmotriti samo ako moguća korist nadilazi moguće rizike (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama ganciklovir je štetno djelovao na plodnost mužjaka i ženki miševa. S obzirom da se u ispitivanjima na životinjama javila aspermatogeneza pri razinama izloženosti gancikloviru nižima od terapijskih razina, smatra se da bi ganciklovir vjerojatno mogao uzrokovati privremenu ili trajnu inhibiciju spermatogeneze u ljudi (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća

Sigurnost primjene ganciklovira u trudnica nije utvrđena. Međutim, ganciklovir lako prolazi kroz ljudsku posteljicu. U ispitivanjima na životinjama ganciklovir je bio povezan s reproduktivnom toksičnošću i teratogenošću (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3). Stoga se ganciklovir ne smije primjenjivati trudnicama, osim ako klinička potreba za liječenjem žene ne nadmašuje moguće teratogene rizike za plod.

Kontracepcija u muškaraca i žena

Zbog potencijalne reproduktivne toksičnosti i teratogenosti, ženama reproduktivne dobi mora se savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 30 dana nakon završetka liječenja. Muškarcima se mora savjetovati da tijekom liječenja i najmanje 90 dana nakon završetka liječenja ganciklovirom koriste mehaničku kontracepciju, osim ako je sigurno da žena ne može zatrudnjeti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ganciklovir u majčino mlijeko, ali se ne može isključiti mogućnost da se izlučuje i uzrokuje ozbiljne nuspojave za dojenče. Stoga se tijekom liječenja ganciklovirom dojenje mora prekinuti (vidjeti dio 4.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ganciklovir može značajno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U bolesnika liječenih ganciklovirom najozbiljnije i najčešće nuspojave su hematološke nuspojave, koje obuhvaćaju neutropeniju, anemiju i trombocitopeniju. Ostale nuspojave na lijek prikazane su u tablici u nastavku.

Tablični prikaz nuspojava

<i>Infekcije i infestacije:</i>	
Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$):	sepsa celulitis infekcija mokraćnog sustava infekcije čiji je uzročnik <i>Candida</i> , uključujući oralnu kandidijazu
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava:</i>	
Vrlo često ($\geq 1/10$):	neutropenija anemija

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$):	trombocitopenija leukopenija pancitopenija
Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$):	depresija koštane srži
Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$):	agranulocitoza* aplastična anemija* granulocitopenija*
<i>Poremećaji imunološkog sustava:</i>	
Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$):	anafilaktička reakcija
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>	
Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$):	smanjen tek anoreksija smanjenje tjelesne težine
<i>Psihijatrijski poremećaji:</i>	
Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$):	depresija anksioznost konfuzija poremećeno rasuđivanje
Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$):	agitacija psihotični poremećaj
Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$):	halucinacije*
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>	
Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$):	glavobolja nesanica disgeuzija (poremećaj okusa) hipoestezijska parestezijska periferna neuropatija konvulzije omaglica tremor
Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$):	
<i>Poremećaji oka:</i>	
Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$):	makularni edem odvajanje mrežnice plutajuće mutnine staklovine bol u oku
Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$):	poremećaj vida konjunktivitis
<i>Poremećaji uha i labirinta:</i>	
Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$):	bol u uhu
Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$):	gluhoća
<i>Srčani poremećaji:</i>	
Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$):	srčane aritmije
<i>Krvožilni poremećaji</i>	
Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$):	hipotenzija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	
Vrlo često ($\geq 1/10$):	dispneja
Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$):	kašalj
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
Vrlo često ($\geq 1/10$):	proljevi

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$):	mučnina povraćanje bol u abdomenu bol u gornjem dijelu abdomena konstipacija flatulencija disfagija dispepsija
Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$):	distenzija abdomena ulceracije u ustima pankreatitis
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$):	poremećaj funkcije jetre povišena razina alkalne fosfataze u krvi povišena razina aspartat aminotransferaze povišena razina alanin aminotransferaze
Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$):	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>	
Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$):	dermatitis noćno znojenje pruritus
Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$):	alopecija urtikarija suha koža
Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)	osip*
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$):	bol u leđima mialgija artralgija spazmi mišića
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:</i>	
Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$):	smanjen bubrežni klirens kreatinina poremećaj funkcije bubrega povišene razine kreatinina u krvi
Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$):	hematurija zatajenje bubrega
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	
Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$):	muška neplodnost
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	
Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$):	umor vrućica zimica bol bol u prsištu malaksalost astenija reakcija na mjestu primjene injekcije

Napomena: Valganciklovir je predlijevak ganciklovira pa se nuspojave povezane s primjenom valganciklovira mogu očekivati i kod primjene ganciklovira. Peroralni oblik ganciklovira više nije dostupan, ali se nuspojave zabilježene kod njegove primjene mogu očekivati i u bolesnika koji primaju intravenski oblik ganciklovira. Stoga su u tablicu nuspojave uključene nuspojave lijeka prijavljene kod primjene intravenskog ili peroralnog oblika ganciklovira kao i kod primjene valganciklovira.

* Učestalost ovih nuspojava određena je na temelju praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, a sve ostale kategorije učestalosti temelje se na učestalosti zabilježenoj u kliničkim ispitivanjima.

Opis odabranih nuspojava

Neutropenija

Rizik od neutropenije nije moguće predvidjeti na temelju broja neutrofila prije početka liječenja. Neutropenija obično nastupa tijekom prvog ili drugog tjedna uvodnog liječenja i nakon primjene kumulativne doze od ≤ 200 mg/kg. Broj stanica obično se normalizira unutar 2 do 5 dana nakon prekida primjene lijeka ili smanjenja doze (vidjeti dio 4.4).

Trombocitopenija

Bolesnici s niskim početnim brojem trombocita ($< 100\,000$ stanica/ml) imaju povećan rizik od razvoja trombocitopenije. Bolesnici s jatrogenom imunosupresijom izazvanom liječenjem imunosupresivima izloženi su većem riziku od trombocitopenije nego bolesnici oboljeli od AIDS-a (vidjeti dio 4.4). Teška trombocitopenija može biti povezana s krvarenjem koje može biti opasno po život.

Konvulzije

Konvulzije su prijavljene u bolesnika koji su uzimali imipenem/cilastatin zajedno s gancikloviro (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Odvajanje mrežnice

Ova je nuspojava prijavljena samo u ispitivanjima provedenima u bolesnika oboljelih od AIDS-a liječenih lijekom Cymevine zbog citomegalovirusnog retinitisa.

Reakcije na mjestu injekcije

Reakcije na mjestu injekcije javljaju se često u bolesnika koji primaju ganciklovir. Cymevine se mora primjenjivati sukladno preporukama u dijelu 4.2 kako bi se smanjio rizik od lokalne iritacije tkiva.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena formalna ispitivanja sigurnosti primjene ganciklovira u djece mlađe od 12 godina, ali na temelju iskustva s valgancikloviro, predlijekom ganciklovira, ukupan sigurnosni profil aktivnog lijeka sličan je u pedijatrijskih i u odraslih bolesnika. Međutim, neke nuspojave koje bi mogle biti karakteristične za pedijatrijsku populaciju, kao što su vrućica i bol u abdomenu, javljaju se češće u pedijatrijskih nego u odraslih bolesnika. Neutropenija se također javlja češće u pedijatrijskih bolesnika, ali ne postoji korelacija između neutropenije i infektivnih nuspojava u pedijatrijskoj populaciji.

Dostupni su samo ograničeni podaci o novorođenčadi i dojenčadi s HIV-om/AIDS-om ili simptomatskom kongenitalnom CMV infekcijom liječenih valgancikloviro ili gancikloviro, no čini se da je sigurnosni profil u skladu s poznatim sigurnosnim profilom valganciklovira/ganciklovira.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Prijave o predoziranju intravenski primijenjenim ganciklovirom prikupljene su tijekom kliničkih ispitivanja i iskustava nakon stavljanja lijeka u promet. Neki su slučajevi završili smrtnim ishodom. U većini prijavljenih slučajeva nuspojave ili nisu nastupile ili su uključivale jednu ili više od sljedećih nuspojava:

- hematološka toksičnost: mijelosupresija, uključujući pancitopeniju, medularnu aplaziju, leukopeniju, neutropeniju, granulocitopeniju
- hepatotoksičnost: hepatitis, poremećaj jetrene funkcije
- bubrežna toksičnost: pogoršanje hematurije u bolesnika s postojećim oštećenjem bubrega, akutno zatajenje bubrega, povišena razina kreatinina
- gastrointestinalna toksičnost: bol u abdomenu, proljev, povraćanje
- neurotoksičnost: generalizirani tremor, konvulzije

Liječenje

Budući da se ganciklovir uklanja hemodijalizom, ona bi mogla biti korisna za smanjenje izloženosti lijeku u bolesnika koji prime preveliku dozu ganciklovira (vidjeti dio 5.2).

Dodatne informacije o posebnim populacijama bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega: Očekuje se da bi predoziranje ganciklovirom moglo dovesti do povećane bubrežne toksičnosti u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nema specifičnih informacija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje sustavnih virusnih infekcija, antivirusici koji djeluju direktno, nukleozidi i nukleotidi, isključujući inhibitore reverzne transkriptaze, ATK oznaka: J05AB06.

Mehanizam djelovanja

Ganciklovir je sintetski analog 2'-deoksigvanozina koji inhibira replikaciju virusa herpesa *in vitro* i *in vivo*. Osjetljivi ljudski virusi uključuju ljudski citomegalovirus (HCMV), herpes simpleks virus tip 1 i tip 2 (HSV-1 i HSV-2), ljudske herpes viruse 6, 7 i 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barrov virus (EBV), varičela-zoster virus (VZV) i virus hepatitisa B (HBV). Klinička ispitivanja bila su ograničena na ocjenjivanje djelotvornosti u bolesnika s CMV infekcijom.

U stanicama zaraženima CMV-om ganciklovir se u početku fosforilira u ganciklovirfosfat uz pomoć virusne proteinske kinaze UL97. Djelovanjem nekoliko staničnih kinaza odvija se daljnja fosforilacija u ganciklovir trifosfat, koji se zatim polako metabolizira unutar stanice. Dokazano je da poluvijek trifosfata u stanicama zaraženima HSV-om iznosi 18 sati, a u stanicama zaraženima HCMV-om od 6 do 24 sata nakon uklanjanja izvanstaničnog ganciklovira. Budući da fosforilacija uvelike ovisi o virusnoj kinazi, fosforilacija ganciklovira uglavnom se odvija u stanicama zaraženima virusom.

Virustatsko djelovanje ganciklovira posljedica je inhibicije sinteze virusne DNK putem: (1) kompetitivne inhibicije inkorporiranja deoksigvanozin trifosfata u DNK uz pomoć DNK polimeraze i (2) inkorporiranja ganciklovir trifosfata u virusnu DNK, što zaustavlja ili znatno ograničava daljnje produljivanje virusne DNK.

Antivirusna aktivnost

Antivirusna aktivnost *in vitro*, mjerena kao IC₅₀ ganciklovira u djelovanju protiv CMV-a, kreće se u rasponu od 0,08 µM (0,02 µg/ml) do 14 µM (3,57 µg/ml).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Rezistencija virusa

U bolesnika koji opetovano ostvaruju slab klinički odgovor ili stalno izlučuju virus tijekom liječenja treba razmotriti mogućnost virusne rezistencije.

Rezistencija virusa na ganciklovir može se razviti putem niza mutacija gena virusne kinaze (UL97), odgovorne za monofosforilaciju ganciklovira, i/ili gena virusne polimeraze (UL54). Virusi s mutacijom gena UL97 rezistentni su samo na ganciklovir, dok su virusi s mutacijom gena UL54 rezistentni na ganciklovir, ali mogu pokazivati križnu rezistenciju na druge antivirusne lijekove koji također ciljno djeluju na virusnu polimerazu.

Pedijatrijska populacija

U prospektivnom je ispitivanju 36 teško imunokompromitiranih pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 mjeseci do 16 godina) s HIV i CMV infekcijom primalo intravenski oblik ganciklovira u dozi od 5 mg/kg na dan tijekom 2 dana, a zatim peroralni ganciklovir tijekom medijana od 32 tjedna. Ganciklovir je bio učinkovit, uz profil toksičnosti sličan onome u odraslih. Primjena ganciklovira bila je povezana sa smanjenom detekcijom CMV-a u kulturi ili lančanoj reakciji polimerazom. Jedina teška nuspojava primijećena tijekom ispitivanja bila je neutropenija; iako nijedno dijete nije moralo prekinuti liječenje, u 4 je djeteta bilo potrebno liječenje faktorom stimulacije kolonije granulocita (G-CSF) kako bi se apsolutni broj neutrofila održao na > 400 stanica/mm³.

U retrospektivnom su ispitivanju 122 primatelja presatka jetre pedijatrijske dobi (16 dana do 18 godina, medijan dobi 2,5 godina) primala intravenski ganciklovir u dozi od 5 mg/kg dvaput na dan tijekom najmanje 14 dana, nakon čega je uslijedila preemtivna kontrola CMV-a putem testova lančane reakcije polimerazom (PCR). Za 43 bolesnika smatralo se da imaju visok rizik za CMV infekciju, dok ih je 79 imalo rutinski rizik. Asimptomatska CMV infekcija otkrivena je PCR-om u 34,4% ispitanika i bila je vjerojatnija u visokorizičnih primatelja nego u onih s rutinskim rizikom (58,1% naspram 21,8%, $p = 0,0001$). U 12 ispitanika (9,8%) razvila se CMV bolest (8 visokorizičnih naspram 4 s rutinskim rizikom, $p = 0,03$). U 3 ispitanika došlo je do akutnog odbacivanja presatka unutar 6 mjeseci od otkrivanja CMV-a, ali je odbacivanje nastupilo prije CMV-a u 13 ispitanika. Nije bilo smrtnih slučajeva koji bi bili posljedica CMV-a. Ukupno je 38,5% ispitanika bilo pošteđeno uzimanja antivirusnih lijekova osim inicijalne poslijeoperacijske profilakse.

U retrospektivnoj je analizi sigurnost i djelotvornost ganciklovira uspoređena s valganciklovirom u 92 pedijatrijska primatelja presatka bubrega i/ili jetre (u dobi od 7 mjeseci do 18 godina, medijan dobi 9 godina). Sva su djeca primala intravenski ganciklovir u dozi od 5 mg/kg dvaput na dan tijekom 2 tjedna nakon presađivanja. Djeca liječena prije 2004. godine primala su peroralni ganciklovir od 30 mg/kg po dozi do najviše 1 g po dozi triput na dan ($n = 41$), dok su djeca liječena nakon 2004. godine primala valganciklovir u dozi do najviše 900 mg jedanput na dan ($n = 51$). Ukupna incidencija CMV-a bila je 16% (15/92 bolesnika). Vrijeme do nastupa CMV infekcije bilo je usporedivo u obje skupine.

U randomiziranom kontroliranom ispitivanju, 100 novorođenčadi (u dobi od ≤ 1 mjeseca) sa simptomatskom kongenitalnom CMV bolešću koja je zahvaćala SŽS primalo je 6-tjedno liječenje intravenskim ganciklovirom u dozi od 6 mg/kg svakih 12 sati ili nije primalo nikakvo liječenje. Od 100 uključenih bolesnika, njih 42 su ispunjavala sve kriterije za ispitivanje i kod njih su provedene i početna i kontrolna audiometrijska procjena nakon 6 mjeseci. Od tih je bolesnika njih 25 primalo ganciklovir, a 17 ih nije primalo liječenje. Poboljšanje sluha ili održan normalan sluh od početka ispitivanja do 6. mjeseca zabilježeni su u 21/25 primatelja ganciklovira u odnosu na 10/17 kontrolnih bolesnika (84% odnosno 59%, $p = 0,06$). Pogoršanje sluha od početka ispitivanja do 6. mjeseca nije nastupilo niti u jednog primatelja ganciklovira u odnosu na 7 kontrolnih bolesnika ($p < 0,01$). Godinu dana nakon početka ispitivanja pogoršanje sluha razvilo se u 5/24 primatelja ganciklovira i 13/19 kontrolnih bolesnika ($p < 0,01$). Tijekom ispitivanja, neutropenija je nastupila u 29/46 bolesnika liječenih ganciklovirom u odnosu na 9/43 kontrolnih bolesnika ($p < 0,1$). Zabilježeno je 9 smrtnih slučajeva tijekom ispitivanja, 3 u skupini liječenoj ganciklovirom i 6 u kontrolnoj skupini. Niti jedan smrtni slučaj nije bio povezan s ispitivanim lijekom.

U randomiziranom kontroliranom ispitivanju faze III, 100 novorođenčadi (u dobi od 3 do 33 dana, medijan dobi 12 dana) s teškom simptomatskom kongenitalnom CMV bolešću koja je zahvaćala SŽS primalo je intravenski ganciklovir u dozi od 6 mg/kg dvaput na dan tijekom 6 tjedana ($n = 48$) ili nije primalo nikakvo antivirusno liječenje ($n = 52$). Dojenčad koja je primala ganciklovir imala je poboljšane neurorazvojne ishode nakon 6 i 12 mjeseci u usporedbi s onom koja nije primala antivirusno liječenje. Iako su primatelji ganciklovira imali manje zastoja i normalnije neurološke ishode, većina ih je i dalje zaostajala za onim što se smatra normalnim razvojem u dobi od 6 tjedana, 6 mjeseci i 12 mjeseci. Sigurnost se u ovom ispitivanju nije ocjenjivala.

U jednom retrospektivnom ispitivanju istraživao se učinak antivirusnog liječenja na kasni gubitak sluha u dojenčadi s kongenitalnom CMV infekcijom (dob: 4 do 34 mjeseca, srednja vrijednost dobi: $10,3 \pm 7,8$ mjeseci, medijan dobi 8 mjeseci). U ispitivanje je uključeno 21 dojenče s normalnim sluhom po rođenju koji su razvili kasni gubitak sluha. Antivirusno liječenje uključivalo je:

- intravenski ganciklovir u dozi od 5 mg/kg na dan tijekom 6 tjedana, a nakon toga peroralni valganciklovir u dozi od 17 mg/kg dvaput na dan tijekom 6 tjedana, a zatim jedanput na dan do navršene 1. godine života, ili
- peroralni valganciklovir u dozi od 17 mg/kg dvaput na dan tijekom 12 tjedana, a zatim jedanput na dan tijekom 9 mjeseci

Niti jednom djetetu nije bila potrebna ugradnja umjetne pužnice, a gubitak sluha popravio se u 83% ušiju zahvaćenih gubitkom sluha na početku ispitivanja. Jedina prijavljena nuspojava bila je neutropenija, a prekid liječenja nije bio potreban niti u u jednog bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva ganciklovira ispitana su u HIV- i CMV-seropozitivnih bolesnika, u bolesnika oboljelih od AIDS-a i CMV retinitisa te u bolesnika s presađenim solidnim organom.

Distribucija

Volumen distribucije ganciklovira primijenjenog intravenski u korelaciji je s tjelesnom težinom. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže kreće se u rasponu od 0,54 - 0,87 l/kg. Vezivanje za proteine plazme iznosilo je 1 - 2% u koncentracijama ganciklovira od 0,5 i 51 $\mu\text{g/ml}$. Ganciklovir prodire u cerebrospinalnu tekućinu, gdje opažene koncentracije dosežu 24% - 67% koncentracije u plazmi.

Biotransformacija

Ganciklovir se ne metabolizira u značajnoj mjeri.

Eliminacija

Ganciklovir se pretežno uklanja izlučivanjem kroz bubrege glomerularnom filtracijom i aktivnom tubularnom sekrecijom nepromijenjenog lijeka. U bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom više od 90% intravenski primijenjene doze ganciklovira izluči se u mokraći u nepromijenjenom obliku tijekom 24 sata. Srednja vrijednost sistemskog klirensa kretala se u rasponu od $2,64 \pm 0,38$ ml/min/kg (N = 15) do $4,52 \pm 2,79$ ml/min/kg (N = 6), a bubrežni klirens u rasponu od $2,57 \pm 0,69$ ml/min/kg (N = 15) do $3,48 \pm 0,68$ ml/min/kg (N = 20), što odgovara 90% – 101% primijenjenog ganciklovira. Poluvijek u bolesnika bez oštećenja bubrega kretao se u rasponu od $2,73 \pm 1,29$ (N = 6) do $3,98 \pm 1,78$ sati (N = 8).

Linearnost/nelinearnost

Intravenski primijenjen ganciklovir ima linearnu farmakokinetiku u rasponu doza od 1,6 – 5,0 mg/kg.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Ukupan klirens ganciklovira iz plazme u linearnoj je korelaciji s klirensom kreatinina. U bolesnika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem bubrežne funkcije zabilježene su srednje vrijednosti sistemskog klirensa od 2,1 ml/min/kg, 1 ml/min/kg odnosno 0,3 ml/min/kg. U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom produljen je poluvijek eliminacije, koji ovisno o bubrežnoj funkciji iznosi od približno 6 do 17 sati (vidjeti dio 4.2 za prilagodbe doze potrebne u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije).

Serumski kreatinin (μmol/l)	Klirens kreatinina (ml/min)	Srednja vrijednost sistemskog klirensa ganciklovira iz plazme (ml/min)	Srednji poluvijek ganciklovira u plazmi (sati)
< 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

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega na hemodijalizi

Hemodijaliza smanjuje koncentracije ganciklovira u plazmi za oko 50% nakon intravenske primjene tijekom 4-satne hemodijalize.

Tijekom povremene hemodijalize, procjene klirensa ganciklovira kretale su se u rasponu od 42 do 92 ml/min, što rezultira poluvijekom od 3,3 do 4,5 sati u razdobljima između dijaliza. Udio ganciklovira koji se ukloni tijekom jedne dijalize varira od 50% do 63%. Procijenjen klirens ganciklovira tijekom kontinuirane dijalize bio je niži (4,0 do 29,6 ml/min), ali je rezultirao većim uklanjanjem ganciklovira u doznom intervalu.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika intravenski primijenjenog ganciklovira ispitana je u novorođenčadi stare 2 do 49 dana nakon primjene doza od 4 mg/kg (N = 14) i 6 mg/kg (N = 13). Srednja vrijednost C_{max} bila je $5,5 \pm 6$ μg/ml nakon primjene doze od 4 mg/kg, odnosno $7,0 \pm 1,6$ μg/ml nakon primjene doze od 6 mg/kg. Srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (0,7 l/kg) i sistemskog klirensa ($3,15 \pm 0,47$ ml/min/kg pri dozi od 4 mg/kg i $3,55 \pm 0,35$ ml/min/kg pri dozi od 6 mg/kg) bila je usporediva s onom primijećenom u odraslih s normalnom bubrežnom funkcijom.

Farmakokinetika intravenski primijenjenog ganciklovira ispitana je i u dojenčadi i djece s normalnom bubrežnom funkcijom u dobi od 9 mjeseci do 12 godina. Farmakokinetičke značajke ganciklovira iste su nakon jednokratne i višekratnih (svakih 12 sati) intravenskih doza od 5 mg/kg. Izloženost izražena kao

srednja vrijednost $AUC_{0-\infty}$ iznosila je $19,4 \pm 7,1 \mu\text{g.h/ml}$ 1. dana te $24,1 \pm 14,6 \mu\text{g.h/ml}$ 14. dana, dok su odgovarajuće vrijednosti C_{max} iznosile $7,59 \pm 3,21 \mu\text{g/ml}$ (1. dan) i $8,31 \pm 4,9 \mu\text{g/ml}$ (14. dan). Raspon izloženosti bio je usporediv s onim primijećenim u odraslih. Odgovarajuća srednja vrijednost sistemskog klirensa iznosila je $4,66 \pm 1,72 \text{ ml/min/kg}$, srednja vrijednost bubrežnog klirensa $3,49 \pm 2,40 \text{ ml/min/kg}$, a srednji poluvijek eliminacije $2,49 \pm 0,57$ sati. Farmakokinetika intravenski primijenjenog ganciklovira u dojenčadi i djece u skladu je s onom primijećenom u novorođenčadi i odraslih.

Starije osobe

Nisu provedena ispitivanja u odraslih bolesnika starijih od 65 godina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ganciklovir se pokazao mutagenim u stanicama limfoma miševa i klastogenim u stanicama sisavaca. Takvi su rezultati u skladu s pozitivnim ishodom ispitivanja kancerogenosti ganciklovira u miševa. Ganciklovir je potencijalno kancerogen.

Ganciklovir uzrokuje poremećaje plodnosti i teratogen je u životinja. S obzirom da se u ispitivanjima na životinjama javila aspermatogeneza pri sistemskim razinama izloženosti gancikloviru nižima od terapijskih razina, smatra se vjerojatnim da bi ganciklovir mogao uzrokovati inhibiciju spermatogeneze u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
kloridna kiselina (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6. Ne smije se koristiti bakteriostatska voda za injekcije koja sadrži parabene (parahidroksibenzoate) jer oni nisu kompatibilni s lijekom Cymevene i mogu uzrokovati precipitaciju.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon rekonstitucije:

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituiranog lijeka tijekom 12 sati na temperaturi od 25°C nakon otapanja s vodom za injekcije. Ne čuvati u hladnjaku i ne zamrzavati.

S mikrobiološkog gledišta, rekonstituiranu otopinu treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, za vrijeme i uvjete čuvanja prije uporabe odgovoran je korisnik.

Nakon razrjeđivanja:

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost tijekom 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C (ne zamrzavati). S mikrobiološkog gledišta, Cymevene otopinu za infuziju treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, za vrijeme i uvjete čuvanja prije uporabe odgovoran je korisnik. Vrijeme čuvanja ne smije biti dulje od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C , osim ako su rekonstitucija i razrjeđivanje provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jednodozne staklene bočice volumena 10 ml s gumenim čepom obloženim slojem fluoro smole i aluminijskim zatvaračem sa zaštitnom kapicom.

Pakiranje od 1 bočice i 5 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Potreban je oprez pri rukovanju lijekom Cymevene

Budući da se Cymevene smatra potencijalno teratogenim i kancerogenim za ljude, pri rukovanju lijekom potreban je oprez. Izbjegavajte udisanje ili izravan kontakt s praškom u bočicama ili izravan kontakt rekonstituirane otopine s kožom i sluznicama. Otopine lijeka Cymevene su lužnate (pH ~11). Ako ipak dođe do kontakta, kožu temeljito operite sapunom i vodom, a oči dobro isperite običnom vodom.

Priprema rekonstituiranog koncentrata

Tijekom cijelog postupka rekonstitucije liofiliziranog lijeka Cymevene potrebno je primjenjivati aseptičnu tehniku.

1. Zaštitnu kapicu treba ukloniti kako bi se oslobodio središnji dio gumenog čepa. Izvucite 10 ml vode za injekcije u štrcaljku te je polako ubrizgajte kroz sredinu gumenog čepa u bočicu, usmjeravajući iglu prema stijenci bočice. **Ne koristite bakteriostatsku vodu za injekcije koja sadrži parabene (parahidroksibenzoate) jer oni nisu kompatibilni s lijekom Cymevene.**
2. Bočicu treba lagano vrtjeti kako bi se sav sadržaj natopio.
3. Bočicu treba lagano vrtjeti nekoliko minuta da dobijete bistru rekonstituiranu otopinu.
4. Prije razrjeđivanja s kompatibilnim sredstvom za razrjeđivanje, rekonstituiranu otopinu treba pažljivo pregledati da se uvjerite da se lijek otopio i da gotovo ne sadrži vidljive čestice. Boja rekonstituirane otopine lijeka Cymevene može varirati od bezbojne do svijetložute.

Uvjete čuvanja rekonstituiranog koncentrata vidjeti u dijelu 6.3.

Priprema konačne razrijeđene otopine za infuziju

Na temelju tjelesne težine bolesnika potrebno je štrcaljkom izvući odgovarajući volumen lijeka iz bočice i dodatno ga razrijediti u odgovarajućoj infuzijskoj otopini. Rekonstituiranoj otopini dodajte volumen od 100 ml sredstva za razrjeđivanje. Ne preporučuju se infuzije u koncentraciji većoj od 10 mg/ml. Utvrđeno je da su otopina natrijeva klorida od 0,9%, otopina glukoze od 5%, Ringerova otopina i Ringerova otopina s laktatom kemijski ili fizikalno kompatibilne s lijekom Cymevene.

Cymevene se ne smije miješati s drugim intravenskim lijekovima.

Razrijeđenu otopinu tada treba primijeniti intravenskom infuzijom u trajanju od jednog sata, sukladno uputama navedenima u dijelu 4.2. Ne smije se primijeniti intramuskularnom niti supkutanim injekcijom jer to može dovesti do teške iritacije tkiva zbog visoke pH vrijednosti (~11) otopine ganciklovira.

Uvjete čuvanja razrijeđene otopine za infuziju vidjeti u dijelu 6.3.

Zbrinjavanje

Samo za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

[Vidjeti Prilog I. – ispunjava država članica]

{Naziv i adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

[Ispunjava država članica]

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: {DD mjesec GGGG}.

Datum posljednje obnove odobrenja: {DD mjesec GGGG}

[Ispunjava država članica]

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

<{MM/GGGG}>

<{DD/MM/GGGG}>

<{DD mjesec GGGG}>

<[Ispunjava država članica]>

OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

{(Novoizumljeno) ime i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) jačina farmaceutski oblik}
[Vidjeti Prilog I. – ispunjava država članica]

ganciklovir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 500 mg ganciklovira u obliku ganciklovirnatrija

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Lijek sadrži natrij. Za više informacija pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica

5 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu u venu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Izbjegavajte izravan kontakt ili udisanje praška u bočici ili izravan kontakt otopine s kožom i sluznicama.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

[Vidjeti Prilog I. – Ispunjava država članica]

{Naziv i adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

[Ispunjava država članica]

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

[Ispunjava država članica]

15. UPUTE ZA UPORABU

[Ispunjava država članica]

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

[Ispunjava država članica]

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA BOČICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

{(Novoizumljeno) ime i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) jačina farmaceutski oblik}
[Vidjeti Prilog I. – ispunjava država članica]

ganciklovir
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

500 mg

6. DRUGO

UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Cymevene i pridružena imena (vidjeti Prilog I.) 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju [Vidjeti Prilog I. – Ispunjava država članica] ganciklovir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Cymevene i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Cymevene
3. Kako primjenjivati Cymevene
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Cymevene
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Cymevene i za što se koristi

Što je Cymevene

Cymevene sadrži djelatnu tvar ganciklovir, koji se ubraja u skupinu antivirusnih lijekova.

Za što se koristi Cymevene

Cymevene se koristi za liječenje bolesti uzrokovanih virusom koji se zove citomegalovirus (CMV) u bolesnika sa oslabljenim imunim sustavom. Također se koristi za sprječavanje CMV infekcije nakon presađivanja organa ili tijekom kemoterapije.

Primjenjuje se u odraslih i adolescenata u dobi od 12 ili više godina.

- Ovaj virus može zaraziti bilo koji dio tijela. To uključuje i mrežnicu u očnoj pozadini, što znači da ovaj virus može uzrokovati tegobe s vidom.
- Virusom se može zaraziti svatko, ali on predstavlja osobit problem u osoba s oslabljenim imunim sustavom. U takvih osoba CMV može uzrokovati ozbiljnu bolest. Imunosni sustav može biti oslabljen zbog drugih bolesti (poput AIDS-a) ili lijekova (npr. kemoterapije ili imunosupresivnih lijekova).

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Cymevene

Nemojte primjenjivati Cymevene:

- ako ste alergični na ganciklovir, valganciklovir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako dojite (pogledajte odlomak „Dojenje“)

Nemojte primjenjivati Cymevene ako se nešto od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Cymevene.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Cymevene:

- ako ste alergični na aciklovir, valaciklovir, penciklovir ili famciklovir – to su drugi lijekovi koji se koriste za liječenje virusnih infekcija
- ako imate nizak broj bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica ili krvnih pločica – Vaš će liječnik provesti krvne pretrage prije početka liječenja i tijekom liječenja
- ako ste ranije već imali poremećaje broja krvnih stanica uzrokovane lijekovima
- ako imate tegoba s bubrezima – liječnik će Vam morati dati nižu dozu lijeka i češće provjeravati krvnu sliku tijekom liječenja
- ako primате terapiju zračenjem

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Cymevene.

Obratite pozornost na nuspojave

Cymevene može uzrokovati neke ozbiljne nuspojave o kojima odmah morate obavijestiti svog liječnika. Obratite pozornost na njih dok primате Cymevene – liječnik će Vam možda reći da prestanete primjenjivati Cymevene, a možda će Vam biti potrebno hitno liječenje:

- nizak broj bijelih krvnih stanica – uz znakove infekcije poput grlobolje, vrijedova u ustima ili vrućice
- nizak broj crvenih krvnih stanica - znakovi uključuju osjećaj nedostatka zraka ili umor, osjećaj lupanja srca (palpitacije) ili bljedilo kože
- nizak broj krvnih pločica – znakovi uključuju krvarenje ili nastanak modrica lakše nego obično, krv u mokraći ili stolici ili krvarenje iz desni; krvarenje može biti teško
- alergijska reakcija – znakovi mogu uključivati crvenilo i svrbež kože, oticanje grla, lica, usana ili usta, otežano gutanje ili disanje.

Ako primijetite neku od navedenih ozbiljnih nuspojava, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Za više informacija, pogledajte odlomak „Ozbiljne nuspojave“ na početku dijela 4.

Testovi i pretrage

Dok se liječite lijekom Cymevene, liječnik će redovito obavljati krvne pretrage kako bi provjerio je li doza koju primате odgovarajuća doza za Vas. Tijekom prva 2 tjedna te će krvne pretrage biti česte. Nakon toga će se provoditi manje često.

Djeca i adolescenti

Podaci o sigurnosti i djelotvornosti lijeka Cymevene u djece mlađe od 12 godina su ograničeni.

Drugi lijekovi i Cymevene

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- imipenem/cilastatin – koristi se za liječenje bakterijskih infekcija
- pentamidin – koristi se za liječenje parazitskih ili plućnih infekcija
- flucitozin, amfotericin B – koriste se za liječenje gljivičnih infekcija
- trimetoprim, trimetoprim/sulfametoksazol, dapson – koriste se za liječenje bakterijskih infekcija
- probenecid – koristi se za liječenje gihta
- mofetilmikofenolat – koristi se nakon presađivanja organa
- vinkristin, vinblastin, doksorubicin – koriste se u liječenju raka
- hidroksiureju – koristi se za liječenje stanja koje se zove „policitemija“, bolesti srpastih stanica i raka
- didanozin, stavudin, zidovudin ili bilo koje druge lijekove za liječenje HIV-a.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Cymevene.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća

Cymevene ne smiju primjenjivati trudnice osim ako korist liječenja za majku ne nadmašuje moguće rizike za nerođeno dijete.

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, nemojte primjenjivati ovaj lijek osim ako Vam to ne preporuči liječnik. To je zato što bi Cymevene mogao naštetiti nerođenom djetetu.

Kontracepcija

Ne smijete zatrudnjeti dok se liječite ovim lijekom jer bi on mogao naštetiti nerođenom djetetu.

Žene

Ako ste žena koja može zatrudnjeti – koristite kontracepciju dok se liječite lijekom Cymevene. Koristite je i najmanje 30 dana nakon prestanka primjene lijeka Cymevene.

Muškarci

Ako ste muškarac čija partnerica može zatrudnjeti – koristite kontracepciju metodom barijere (primjerice prezervative) dok se liječite lijekom Cymevene. Koristite je i najmanje 90 dana nakon prestanka primjene lijeka Cymevene.

Ako dođe do trudnoće dok se Vi ili partner liječite lijekom Cymevene, odmah se obratite svom liječniku.

Dojenje

Ne smijete primjenjivati Cymevene ako dojite. Ako Vaš liječnik želi da se počnete liječiti lijekom Cymevene, morate prestati dojit prije nego što počnete primjenjivati lijek. Naime, Cymevene može prijeći u majčino mlijeko.

Plodnost

Cymevene može utjecati na plodnost. Cymevene može privremeno ili trajno onemogućiti proizvodnju sperme kod muškaraca. Ako planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Cymevene.

Upravljanje vozilima i strojevima

Dok se liječite lijekom Cymevene, može se pojaviti pospanost, omaglica, smetenost ili drhtanje kao i gubitak ravnoteže ili napadaji. Ako se to dogodi, nemojte voziti ni rukovati alatima ili strojevima.

Cymevene sadrži natrij

Cymevene sadrži 43 mg natrija po dozi od 500 mg. To treba uzeti u obzir u bolesnika na dijeti s kontroliranim unosom natrija.

3. Kako primjenjivati Cymevene

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Primjena lijeka

Cymevene će vam dati liječnik ili medicinska sestra. Primat ćete ga putem cjevčice u venu. To se zove „intravenska infuzija“ i obično će trajati jedan sat.

Doza lijeka Cymevene razlikuje se od bolesnika do bolesnika. Liječnik će izračunati koliko lijeka Vam je potrebno. To ovisi o:

- Vašoj tjelesnoj težini
- Vašoj dobi
- tome koliko Vam dobro rade bubrezi

- Vašoj krvnoj slici
- tome zbog čega se liječite.

Učestalost primjene lijeka Cymevene i trajanje liječenja također se razlikuju.

- Na početku ćete obično primati jednu ili dvije infuzije svakoga dana.
- Ako primete 2 infuzije na dan, liječenje će trajati najviše 21 dan.
- Nakon toga će liječnik možda propisati jednu infuziju dnevno.

Bolesnici s bubrežnim tegobama ili problemima s krvnom slikom

Ako imate tegoba s bubrežima ili krvnom slikom, liječnik će Vam možda preporučiti manju dozu lijeka Cymevene i češće provoditi krvne pretrage tijekom liječenja.

Ako primijenite više lijeka Cymevene nego što ste trebali

Ako mislite da ste primili preveliku dozu lijeka Cymevene, odmah se obratite svom liječniku ili otidite u bolnicu. Ako primete previše lijeka, mogu se pojaviti sljedeći simptomi:

- bolovi u trbuhu, proljev ili povraćanje
- tresavica ili napadaji
- krv u mokraći
- bubrežne ili jetrene tegobe
- promjene krvne slike.

Ako prestanete primjenjivati Cymevene

Nemojte prestati primjenjivati Cymevene bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Kod primjene ovog lijeka mogu se javiti sljedeće nuspojave:

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite sljedeće ozbiljne nuspojave – liječnik će Vam možda reći da prestanete primjenjivati Cymevene, a možda će Vam biti potrebno hitno liječenje:

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- nizak broj bijelih krvnih stanica – uz znakove infekcije poput grlobolje, vrijedova u ustima ili vrućice
- nizak broj crvenih krvnih stanica - znakovi uključuju osjećaj nedostatka zraka ili umor, osjećaj lupanja srca (palpitacije) ili bljedilo kože

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- nizak broj krvnih pločica – znakovi uključuju krvarenje ili nastanak modrica lakše nego obično, krv u mokraći ili stolici ili krvarenje iz desni; krvarenje može biti teško

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- alergijska reakcija – znakovi mogu uključivati crvenilo i svrbež kože, oticanje grla, lica, usana ili usta, otežano gutanje ili disanje.

Ako primijetite neku od navedenih nuspojava, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Ostale nuspojave

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite neku od sljedećih nuspojava:

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- proljev
- nedostatak zraka

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- glavobolja
- poteškoće sa spavanjem
- vrućica, zimica ili noćno znojenje
- umor, omaglica, slabost, opće loše osjećanje
- depresija, tjeskoba, smetenost, neuobičajene misli
- bol
- bol u uhu
- slabost ili utrnulost u šakama ili stopalima, što može utjecati na ravnotežu
- bolovi ili grčevi u mišićima
- bolovi u leđima, prsnom košu ili zglobovima
- problemi s vidom ili bol u očima
- ekcem, problemi s kožom, svrbež
- promjene osjeta dodira, trnci, žmarci, bockanje ili žarenje
- napadaji (konvulzije)
- kašalj
- mučnina ili povraćanje
- otežano gutanje
- promjene osjeta okusa
- gubitak teka, anoreksija ili gubitak tjelesne težine
- bolovi u trbuhu, zatvor, vjetрови i probavne tegobe
- infekcija mokraćnih putova – znakovi uključuju vrućicu, učestalo mokrenje, bol pri mokrenju
- gljivična infekcija kandidom i gljivična infekcija usta kandidom
- bakterijska infekcija kože – znakovi uključuju crvenu, bolnu ili otečenu kožu
- otrovanje krvi (sepsa)
- promjene broja krvnih stanica
- jetrene i bubrežne tegobe otkrivene u nalazima pretraga
- kožna reakcija na mjestu primjene injekcije – primjerice upala, bol i oticanje

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- gubitak kose
- gluhoća
- vrijedovi u ustima
- koprivnjača, suha koža
- uznemirenost ili nervoza
- infekcija oka (konjunktivitis)
- neuobičajene misli ili osjećaji, gubitak kontakta sa stvarnošću
- krv u mokraći
- nevoljno drhtanje, tresavica
- oticanje trbuha
- neravnomjerni otkucaji srca
- nizak krvni tlak, što može uzrokovati omaglicu ili nesvjesticu
- ozbiljne tegobe s bubrežima otkrivene u nalazima pretraga
- nizak broj crvenih krvnih stanica otkriven u nalazima pretraga

- neplodnost u muškaraca – pogledajte odlomak „Plodnost“
- upala gušterače – znakovi su jaka bol u trbuhu koja se širi u leđa

Rijetke: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- osip
- halucinacije – kada čujete ili vidite stvari koje nisu stvarne

Nuspojave u djece i adolescenata

Sljedeće su nuspojave vjerojatnije u djece:

- vrućica
- bolovi u trbuhu
- nizak broj bijelih krvnih stanica

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Cymevene

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Prašak: Ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja. Ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nakon rekonstitucije:

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituiranog lijeka tijekom 12 sati na temperaturi od 25°C nakon otapanja s vodom za injekcije. Ne čuvati u hladnjaku i ne zamrzavati.

S mikrobiološkog gledišta, rekonstituiranu otopinu treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, za vrijeme i uvjete čuvanja prije uporabe odgovoran je korisnik.

Nakon razrjeđivanja u infuzijskim otopinama (natrijev klorid 0,9%, glukoza 5%, Ringerova otopina ili Ringerova otopina s laktatom za injekciju):

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka tijekom 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C (ne zamrzavati).

S mikrobiološkog gledišta, Cymevene otopinu za infuziju treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, za vrijeme i uvjete čuvanja prije uporabe odgovoran je korisnik. Vrijeme čuvanja ne smije biti dulje od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C, osim ako su rekonstitucija i razrjeđivanje provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Cymevene sadrži

- Djelatna tvar je ganciklovir. Jedna staklena bočica sadrži 500 mg ganciklovira u obliku ganciklovrinatrija. Nakon rekonstitucije praška, 1 ml otopine sadrži 50 mg ganciklovira.
- Drugi sastojci su natrijev hidroksid i kloridna kiselina.

Kako Cymevene izgleda i sadržaj pakiranja

Cymevene je bijeli do bjelkasti prašak za koncentrat za otopinu za infuziju koji dolazi u jednodoznoj staklenoj bočici s gumenim čepom i aluminijskim zatvaračem sa zaštitnom kapicom. Rekonstituirana otopina lijeka Cymevene je bezbojna do svijetložuta.

Pakiranje sadrži 1 ili 5 bočica lijeka Cymevene. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Ovaj lijek je odobren u državama članicama Europskog gospodarskog prostora (EGP) pod sljedećim nazivima:

<{Naziv države članice}> <{Naziv lijeka}>

<{Naziv države članice}> <{Naziv lijeka}>

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}> <{mjesec GGGG}>.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

✂-----

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

UPUTE ZA UPORABU I RUKOVANJE

Za cjelovite informacije o lijeku pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka.

Način primjene

Oprez:

Ganciklovir se mora primjenjivati intravenskom infuzijom u trajanju od jednog sata, u koncentraciji koja ne prelazi 10 mg/ml. Ne smije se primijeniti brzim niti bolusnom intravenskom injekcijom jer prekomjerne razine lijeka u plazmi do kojih dolazi kod takve primjene mogu povećati toksičnost ganciklovira.

Ne smije se primijeniti intramuskularnom niti supkutanom injekcijom jer to može dovesti do teške iritacije tkiva zbog visoke pH vrijednosti (~11) otopine ganciklovira.

Preporučena doza, učestalost i brzina infuzije ne smiju se premašiti.

Cymevene je prašak za otopinu za infuziju. Nakon rekonstitucije, Cymevene je bezbojna do blago žućkasta otopina koja gotovo da ne sadrži vidljive čestice.

Infuzija se mora primijeniti u venu s dovoljnim protokom krvi, po mogućnosti putem plastične kanile.

Potreban je oprez pri rukovanju lijekom Cymevene

Budući da se Cymevene smatra potencijalno teratogenim i kancerogenim za ljude, pri rukovanju lijekom potreban je oprez. Izbjegavajte udisanje ili izravan kontakt s praškom u bočicama ili izravan kontakt rekonstituirane otopine s kožom i sluznicama. Otopine lijeka Cymevene su lužnate (pH ~11). Ako ipak dođe do kontakta, kožu temeljito operite sapunom i vodom, a oči dobro isperite običnom vodom.

Priprema rekonstituiranog koncentrata

Tijekom cijelog postupka rekonstitucije liofiliziranog lijeka Cymevene potrebno je primjenjivati aseptičnu tehniku.

1. Zaštitnu kapicu treba ukloniti kako bi se oslobodio središnji dio gumenog čepa. Izvucite 10 ml vode za injekcije u štrcaljku te je polako ubrizgajte kroz sredinu gumenog čepa u bočicu, usmjeravajući iglu prema stijenci bočice. **Ne koristite bakteriostatsku vodu za injekcije koja sadrži parabene (parahidroksibenzoate) jer oni nisu kompatibilni s lijekom Cymevene.**
2. Bočicu treba lagano vrtjeti kako bi se sav sadržaj natopio.
3. Bočicu treba lagano vrtjeti nekoliko minuta da dobijete bistru rekonstituiranu otopinu.
4. Prije razrjeđivanja s kompatibilnim sredstvom za razrjeđivanje, rekonstituiranu otopinu treba pažljivo pregledati da se uvjerite da se lijek otopio i da gotovo ne sadrži vidljive čestice. Boja rekonstituirane otopine lijeka Cymevene može varirati od bezbojne do svijetložute.

Priprema konačne razrijeđene otopine za infuziju

Na temelju tjelesne težine bolesnika potrebno je štrcaljkom izvući odgovarajući volumen lijeka iz bočice i dodatno ga razrijediti u odgovarajućoj infuzijskoj otopini. Rekonstituiranoj otopini dodajte volumen od 100 ml sredstva za razrjeđivanje. Ne preporučuju se infuzije u koncentraciji većoj od 10 mg/ml. Utvrđeno je da su otopina natrijeva klorida od 0,9%, otopina glukoze od 5%, Ringerova otopina i Ringerova otopina s laktatom kemijski ili fizikalno kompatibilne s lijekom Cymevene.

Cymevene se ne smije miješati s drugim intravenskim lijekovima.

Razrijeđenu otopinu tada treba primijeniti intravenskom infuzijom u trajanju od jednog sata, sukladno uputama navedenima u dijelu 4.2. Ne smije se primijeniti intramuskularnom niti supkutanom injekcijom jer to može dovesti do teške iritacije tkiva zbog visoke pH vrijednosti (~11) otopine ganciklovira.

Zbrinjavanje

Samo za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.