

### **ALLEGATO III**

#### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Note:

Questi Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo sono il risultato della procedura di armonizzazione a cui fa riferimento la Decisione della Commissione.

Le informazioni del prodotto potranno essere aggiornate, se necessario, dalle Autorità Competenti degli Stati Membri, in accordo con lo Stato Membro di Riferimento, come previsto dalle procedure di cui al Capitolo 4, Titolo III della Direttiva 2001/83/CE.

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E  
FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cymevene e denominazioni associate (vedere Allegato I) 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

[Vedere allegato I - Completare con i dati nazionali]

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 500 mg di ganciclovir (come ganciclovir sodio).

Dopo ricostituzione con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili, ogni ml contiene 50 mg di ganciclovir.

Eccipiente(i) con effetti noti: circa 43 mg (2 mEq) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).

Agglomerato solido di colore da bianco a biancastro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Cymevene è indicato negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni per:

- il trattamento di pazienti immunocompromessi con malattia da citomegalovirus (CMV);
- la prevenzione della malattia da CMV in pazienti con immunosoppressione indotta da farmaci (per esempio dopo trapianto di organo o chemioterapia oncologica).

Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antivirali.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

*Trattamento della malattia da CMV in pazienti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con funzionalità renale normale*

- Trattamento di induzione: 5 mg/kg somministrati mediante infusione endovenosa nell'arco di un'ora, ogni 12 ore per 14 - 21 giorni.
- Trattamento di mantenimento: il trattamento di mantenimento può essere somministrato ai pazienti immunocompromessi a rischio di recidiva. 5 mg/kg somministrati mediante infusione endovenosa nell'arco di un'ora, una volta al giorno per 7 giorni a settimana o 6 mg/kg una volta al giorno per 5 giorni a settimana. La durata del trattamento di mantenimento deve essere stabilita caso per caso. Si deve fare riferimento alle linee guida terapeutiche locali.
- Trattamento della progressione della malattia: è possibile sottoporre a ritrattamento con il regime terapeutico di induzione qualsiasi paziente che mostri progressione della malattia da CMV, sia in terapia di mantenimento o sottoposto a sospensione del trattamento con ganciclovir.

*Prevenzione della malattia da CMV in pazienti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con funzionalità renale normale sottoposti a profilassi o terapia preventiva*

- Profilassi:

5 mg/kg somministrati mediante infusione endovenosa nell'arco di un'ora, una volta al giorno per 7 giorni a settimana o 6 mg/kg una volta al giorno per 5 giorni a settimana. La durata della profilassi si basa sul rischio di malattia da CMV. Si deve fare riferimento alle linee guida terapeutiche locali.

- Terapia preventiva:

Terapia di induzione: 5 mg/kg somministrati mediante infusione endovenosa nell'arco di un'ora, ogni 12 ore per 7 - 14 giorni.

Terapia di mantenimento: 5 mg/kg somministrati mediante infusione endovenosa nell'arco di un'ora, una volta al giorno per 7 giorni a settimana o 6 mg/kg una volta al giorno per 5 giorni a settimana. La durata della terapia di mantenimento si basa sul rischio di malattia da CMV. Si deve fare riferimento alle linee guida terapeutiche locali.

*Compromissione renale*

Per i pazienti con compromissione renale la dose di ganciclovir deve essere modificata in funzione della *clearance* della creatinina, come illustrato nella tabella seguente (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Modifiche della dose in pazienti con compromissione renale:

<b>ClCr</b>	<b>Dose di induzione</b>	<b>Dose di mantenimento</b>
>70 ml/min	5,0 mg/kg ogni 12 ore	5,0 mg/kg/giorno
50-69 ml/min	2,5 mg/kg ogni 12 ore	2,5 mg/kg/giorno
25-49 ml/min	2,5 mg/kg/giorno	1,25 mg/kg/giorno
10-24 ml/min	1,25 mg/kg/giorno	0,625 mg/kg/giorno
<10 ml/min	1,25 mg/kg 3 volte alla settimana dopo emodialisi	0,625 mg/kg 3 volte alla settimana dopo emodialisi

La *clearance* della creatinina stimata può essere calcolata a partire dalla creatinina sierica applicando la seguente formula:

Per soggetti di sesso maschile:  $(140 - \text{età [anni]}) \times (\text{peso corporeo [kg]}) / (72) \times (0,011 \times \text{creatinina sierica [micromol/l]})$

Per soggetti di sesso femminile: 0,85 x valore per gli uomini

In pazienti con compromissione renale si raccomanda l'aggiustamento della dose; pertanto, i livelli di creatinina sierica o di *clearance* della creatinina stimata devono essere monitorati.

*Severa leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia e pancitopenia*

Vedere paragrafo 4.4 prima di iniziare il trattamento.

Se durante la terapia con ganciclovir dovesse verificarsi una significativa riduzione della conta ematica, occorre valutare il trattamento con fattori di crescita ematopoietici e/o l'interruzione del trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

*Anziani*

Negli anziani non sono stati condotti studi sull'efficacia o sulla sicurezza di ganciclovir. Poiché l'avanzamento dell'età comporta una riduzione della funzionalità renale, ganciclovir deve essere somministrato a pazienti anziani sotto stretto controllo dello stato funzionale dei reni (vedere paragrafo 4.2).

### *Popolazione pediatrica*

Le informazioni relative alla sicurezza e all'efficacia di ganciclovir nei bambini di età inferiore a 12 anni, neonati compresi, sono limitate (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1). I dati pediatrici attualmente disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia. Occorre consultare le linee guida terapeutiche.

### Modo di somministrazione

#### Attenzione:

ganciclovir deve essere somministrato mediante infusione endovenosa nell'arco di 1 ora a una concentrazione massima di 10 mg/ml. La somministrazione mediante iniezione endovenosa rapida o in bolo deve essere evitata dato il possibile incremento di tossicità di ganciclovir dovuto al raggiungimento di livelli plasmatici troppo elevati.

La somministrazione mediante iniezione intramuscolare o sottocutanea deve essere evitata poiché può provocare severa irritazione tissutale a causa del pH elevato (~11) delle soluzioni di ganciclovir (vedere paragrafo 4.8).

Non si devono superare il dosaggio, la frequenza e la velocità di infusione raccomandati.

Cymevene è una polvere per soluzione per infusione. Dopo la ricostituzione, Cymevene si presenta come una soluzione incolore o di colore lievemente giallastro, praticamente priva di particelle visibili.

L'infusione deve essere somministrata in una vena con un flusso ematico sufficiente, preferibilmente utilizzando una cannula di plastica.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### *Precauzioni da prendere prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale:*

Poiché ganciclovir è ritenuto potenzialmente teratogeno e cancerogeno per l'uomo, è necessario esercitare cautela durante la sua manipolazione (vedere paragrafo 6.6).

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, a valganciclovir o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

### Ipersensibilità crociata

Data la stretta somiglianza in termini di struttura chimica tra ganciclovir, aciclovir e penciclovir, è possibile che si sviluppi una reazione di ipersensibilità crociata a tali medicinali. Si deve pertanto esercitare cautela quando si prescrive Cymevene a pazienti con ipersensibilità nota ad aciclovir o penciclovir (o ai relativi profarmaci, rispettivamente valaciclovir o famciclovir).

### Mutagenicità, teratogenicità, cancerogenicità, fertilità e contraccezione

Prima di iniziare il trattamento col ganciclovir, i pazienti devono essere informati dei potenziali rischi per il feto. Negli studi animali, ganciclovir è risultato essere mutageno, teratogeno, aspermatogeno e

cancerogeno, e ha compromesso la fertilità. Si ritiene probabile che ganciclovir causi l'inibizione temporanea o definitiva della spermatogenesi (vedere paragrafi 4.6, 4.8 e 5.3).

Ganciclovir deve essere pertanto considerato un potenziale agente teratogeno e cancerogeno per gli esseri umani, potenzialmente in grado di causare malformazioni congenite e neoplasie. Le donne in età fertile devono quindi adottare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 30 giorni dopo la sua interruzione. Gli uomini devono utilizzare contraccettivi di barriera durante il trattamento e per almeno 90 giorni dopo la sua interruzione, a meno che non vi sia l'assoluta certezza che la partner non sia a rischio di gravidanza (vedere paragrafi 4.6, 4.8 e 5.3).

L'uso di ganciclovir, soprattutto nella popolazione pediatrica, necessita di estrema cautela a causa della sua possibile cancerogenicità a lungo termine e della potenziale tossicità a livello riproduttivo. I benefici del trattamento devono essere attentamente valutati caso per caso e devono chiaramente superare i relativi rischi (vedere paragrafo 4.2). Fare riferimento alle linee guida terapeutiche.

### Mielosoppressione

Cymevene deve essere usato con cautela nei pazienti con emocitopenia preesistente o con anamnesi positiva per emocitopenia farmaco-correlata e nei pazienti sottoposti a radioterapia.

Nei pazienti trattati con ganciclovir sono state osservate severa leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia e riduzione della funzionalità midollare. Il trattamento non deve essere iniziato nel caso in cui la conta assoluta dei neutrofili sia inferiore a 500 cellule/ $\mu$ l, la conta piastrinica sia inferiore a 25.000/ $\mu$ l oppure il livello di emoglobina sia inferiore a 8 g/dl, (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Durante la terapia si raccomanda di effettuare il monitoraggio della conta completa delle cellule ematiche, piastrine comprese. Nei pazienti con compromissione renale può rendersi necessario un monitoraggio ematologico più frequente. Durante i primi 14 giorni di somministrazione si raccomanda di eseguire la conta leucocitaria (preferibilmente con formula differenziale) ogni secondo giorno; nei pazienti che presentano bassi livelli di neutrofili (< 1000 neutrofili/ $\mu$ l) al basale, che hanno sviluppato leucopenia nel corso della precedente terapia con altre sostanze mielotossiche o che presentano compromissione renale, questo monitoraggio deve essere effettuato quotidianamente.

Per i pazienti con severa leucopenia, neutropenia, anemia e/o trombocitopenia si raccomanda di utilizzare il trattamento con fattori di crescita ematopoietici e/o l'interruzione della terapia con ganciclovir (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

### Compromissione renale

I pazienti con compromissione renale sono maggiormente esposti al rischio di tossicità (soprattutto ematologica). È necessaria una riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

### Uso con altri medicinali

Nei pazienti in terapia con imipenem-cilastatina e ganciclovir sono state riferite convulsioni.

Ganciclovir non deve essere usato in concomitanza con imipenem-cilastatina, a meno che i potenziali benefici non superino i potenziali rischi (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti trattati con ganciclovir e didanosina, medicinali dal noto effetto mielosoppressore o che incidono sulla funzionalità renale devono essere monitorati attentamente per rilevare eventuali segni di tossicità additiva (vedere paragrafo 4.5).

### Eccipienti

Questo medicinale contiene 2 mmol (o 43 mg) di sodio per dose da 500 mg, un fattore da tenere in considerazione nei pazienti che seguono una dieta iposodica.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

### Interazioni farmacocinetiche

#### *Probenecid*

Probenecid, somministrato unitamente a ganciclovir per via orale, ha determinato una riduzione statisticamente significativa della *clearance* renale di ganciclovir, con conseguente aumento clinicamente significativo dell'esposizione. Il medesimo effetto è previsto anche con la somministrazione concomitante di ganciclovir e probenecid per via endovenosa. Pertanto i pazienti che assumono contemporaneamente probenecid e Cymevene devono essere strettamente monitorati per rilevare un'eventuale tossicità da ganciclovir.

#### *Didanosina*

Le concentrazioni plasmatiche di didanosina sono risultate costantemente aumentate quando è stato somministrato in concomitanza con ganciclovir. Con dosi somministrate per via endovenosa comprese tra 5 e 10 mg/kg/giorno è stato osservato un aumento dell'AUC di didanosina del 38-67%. Non si sono manifestati effetti clinicamente significativi sulle concentrazioni di ganciclovir. I pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare un'eventuale tossicità da didanosina (vedere paragrafo 4.4).

#### *Micofenolato mofetile, stavudina, trimetoprim e zidovudina*

La somministrazione concomitante di ganciclovir e micofenolato mofetile, stavudina, trimetoprim o zidovudina non ha determinato interazioni farmacocinetiche significative.

#### *Altri antiretrovirali*

Gli isoenzimi del citocromo P450 non rivestono alcun ruolo nella farmacocinetica di ganciclovir. Di conseguenza, non si prevedono interazioni farmacocinetiche con gli inibitori della proteasi e gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI).

### Interazioni farmacodinamiche

#### *Imipenem-cilastatina*

In pazienti trattati con ganciclovir in associazione a imipenem-cilastatina sono state riferite convulsioni. Questi medicinali non devono essere usati in concomitanza, a meno che i potenziali benefici non superino i potenziali rischi (vedere paragrafo 4.4).

#### Altre potenziali interazioni farmacologiche

La tossicità può risultare incrementata quando ganciclovir è somministrato in concomitanza con altri farmaci notoriamente mielosoppressori o associati a compromissione renale (quali dapsons, pentamidina, flucitosina, vincristina, vinblastina, doxorubicina, amfotericina B, micofenolato mofetile, trimetoprim/sulfametazolo e idrossiurea) o con analoghi nucleosidici (zidovudina inclusa). Pertanto, l'impiego concomitante di questi farmaci con ganciclovir deve essere preso in considerazione soltanto nel caso in cui i potenziali benefici superino i rischi (vedere paragrafo 4.4).

### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione soltanto negli adulti.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Fertilità

Negli studi condotti sugli animali, ganciclovir ha compromesso la fertilità nei topi di sesso maschile e femminile. In base all'insorgenza di aspermatogenesi ad esposizioni a ganciclovir inferiori ai livelli terapeutici nell'ambito degli studi sugli animali, si ritiene probabile che questo medicinale possa causare un'inibizione, temporanea o permanente, della spermatogenesi umana (vedere paragrafo 4.4).

### Gravidanza

Non è stata determinata la sicurezza di ganciclovir nelle donne in stato di gravidanza. Tuttavia, ganciclovir si diffonde rapidamente attraverso la placenta umana. Negli studi animali, ganciclovir è stato associato a tossicità a livello della riproduzione e teratogenicità (vedere paragrafi 4.4 e 5.3). Ganciclovir non deve pertanto essere usato nelle donne in stato di gravidanza a meno che le necessità cliniche terapeutiche della madre non superino il potenziale rischio teratogeno per il feto.

### Contracezione negli uomini e nelle donne

A causa della possibile tossicità a livello della riproduzione e della potenziale teratogenicità, alle donne in età fertile deve essere raccomandato l'utilizzo di metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per almeno 30 giorni dopo la sua interruzione. I pazienti di sesso maschile devono utilizzare contraccettivi di barriera durante il trattamento con ganciclovir e per almeno 90 giorni dopo la sua interruzione, a meno che non vi sia l'assoluta certezza che la partner non sia a rischio di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 5.3).

### Allattamento

Non è noto se ganciclovir sia escreto nel latte materno, ma tale possibilità, così come le conseguenti reazioni avverse gravi che potrebbero determinarsi nei neonati allattati con latte materno, non possono essere escluse. Pertanto durante il trattamento con ganciclovir l'allattamento con latte materno deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Ganciclovir potrebbe avere effetti significativi sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Nei pazienti trattati con ganciclovir le reazioni avverse più gravi e comuni sono state quelle ematologiche con neutropenia, anemia e trombocitopenia. Altre reazioni avverse sono riportate nella tabella di seguito.

Tabella delle reazioni avverse

<i>Infezioni e infestazioni:</i> Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ):	Sepsi Cellulite Infezioni delle vie urinarie Infezioni da candida, ivi compresa candidosi orale.
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i> Molto comune ( $\geq 1/10$ ):  Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ):  Non comune ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ): Raro ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1000$ ):	Neutropenia Anemia Trombocitopenia Leucopenia Pancitopenia Insufficienza della funzionalità midollare Agranulocitosi* Anemia aplastica* Granulocitopenia*
<i>Patologie del sistema immunitario:</i> Non comune ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ):	Reazione anafilattica
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i> Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ):	Diminuzione dell'appetito Anoressia Perdita di peso
<i>Disturbi psichiatrici:</i> Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ):  Non comune ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ): Raro ( $\geq 1/10000$ , $< 1/1000$ ):	Depressione Ansia Stato confusionale Pensieri anomali Agitazione Disturbi psicotici Allucinazioni*
<i>Patologie del sistema nervoso:</i> Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ):       Non comune ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ):	Mal di testa Insonnia Disgeusia (alterazione del gusto) Ipoestesia Parestesia Neuropatia periferica Convulsioni Capogiri Tremore
<i>Patologie dell'occhio:</i> Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ):    Non comune ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ):	Edema maculare Distacco della retina Mosche volanti (miodesopsie) Dolore oculare Compromissione della vista Congiuntivite
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto:</i> Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ): Non comune ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ):	Dolore alle orecchie Sordità
<i>Patologie cardiache:</i> Non comune ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ):	Aritmie cardiache

<i>Patologie vascolari:</i>	
Non comune ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ):	Ipotensione
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	
Molto comune ( $\geq 1/10$ ):	Dispnea
Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ):	Tosse
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	
Molto comune ( $\geq 1/10$ ):	Diarrea
Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ):	Nausea
	Vomito
	Dolore addominale
	Dolore all'addome superiore
	Costipazione
	Flatulenza
	Disfagia
	Dispepsia
Non comune ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ):	Distensione addominale
	Ulcerazione della bocca
	Pancreatite
<i>Patologie epatobiliari:</i>	
Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ):	Alterazione della funzionalità epatica
	Aumento dei livelli di fosfatasi alcalina ematica
	Aumento dei livelli di aspartato amminotransferasi
Non comune ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ):	Aumento dei livelli di alanina amminotransferasi
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	
Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ):	Dermatite
	Sudorazione notturna
	Prurito
Non comune ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ):	Alopecia
	Orticaria
	Cute secca
Raro ( $\geq 1/10000$ , $< 1/1000$ ):	Rash*
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	
Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ):	Dolore alla schiena
	Mialgia
	Artralgia
	Spasmi muscolari
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	
Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ):	Riduzione della <i>clearance</i> renale della creatinina
	Compromissione renale
	Aumento dei livelli di creatinina ematica
Non comune ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ):	Ematuria
	Insufficienza renale
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:</i>	
Non comune ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ):	Infertilità maschile
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	
Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ):	Affaticamento
	Piressia
	Brividi
	Dolore
	Dolore toracico
	Malessere
	Astenia
	Reazioni in sede di iniezione

Nota bene: Valganciclovir è un profarmaco di ganciclovir. È dunque prevedibile che le reazioni avverse ad esso associate si verifichino anche con ganciclovir. Sebbene ganciclovir somministrato per via orale non sia più disponibile, è prevedibile che le reazioni avverse segnalate con l'uso di esso si manifestino anche in pazienti trattati con ganciclovir somministrato per via endovenosa. Pertanto, la tabella delle reazioni avverse comprende quelle riferite sia per ganciclovir orale o endovenoso sia per valganciclovir.

*\* Le categorie di frequenza di queste reazioni avverse provengono dall'esperienza successiva all'immissione in commercio, mentre tutte le altre si basano sulla frequenza registrata nell'ambito delle sperimentazioni cliniche.*

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### *Neutropenia*

Non è possibile prevedere il rischio di neutropenia in base al numero dei neutrofili prima del trattamento. Solitamente, la neutropenia insorge durante la prima o la seconda settimana del trattamento di induzione e dopo la somministrazione di una dose cumulativa  $\leq 200$  mg/kg. Di norma, la conta cellulare rientra nei valori normali 2-5 giorni dopo la sospensione del farmaco o la riduzione della dose (vedere paragrafo 4.4).

#### *Trombocitopenia*

I pazienti con basse conte piastriniche ( $< 100.000$  /ml) al basale presentano un aumento del rischio di sviluppare trombocitopenia. I pazienti con immunosoppressione iatrogena, a causa del trattamento con immunosoppressori, sono esposti a un rischio più elevato di sviluppare trombocitopenia rispetto ai pazienti affetti da AIDS (vedere paragrafo 4.4). La trombocitopenia severa può essere associata a un sanguinamento potenzialmente letale.

#### *Convulsioni*

Nei pazienti in terapia con imipenem-cilastatina e ganciclovir sono state riferite convulsioni (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### *Distacco della retina*

Questa reazione avversa è stata segnalata soltanto in studi condotti su pazienti affetti da AIDS trattati con Cymevene per retinite da CMV.

#### *Reazioni in sede di iniezione*

Nei pazienti trattati con ganciclovir si verificano comunemente reazioni in sede di iniezione. Per ridurre il rischio di irritazione tissutale locale, Cymevene deve essere somministrato in base alle raccomandazioni riportate nel paragrafo 4.2.

### Popolazione pediatrica

Sebbene non siano stati condotti studi formali di sicurezza su ganciclovir in bambini di età inferiore a 12 anni, ma in base all'esperienza con valganciclovir, un profarmaco di ganciclovir, il profilo di sicurezza del farmaco attivo risulta nel suo complesso simile tra pazienti pediatriche e pazienti adulti. Tuttavia, i tassi di incidenza di alcune reazioni avverse, quali ipertensione e dolore addominale, potenzialmente caratteristiche della popolazione pediatrica, risultano superiori nei pazienti pediatriche rispetto ai pazienti adulti. Inoltre, sebbene la neutropenia insorga con maggiore frequenza nei pazienti pediatriche, in questa popolazione di soggetti non emerge alcuna correlazione tra neutropenia e reazioni avverse infettive.

Per i neonati o lattanti con HIV/AIDS o infezione da CMV congenita sintomatica trattati con valganciclovir o ganciclovir sono disponibili soltanto dati limitati; tuttavia, il profilo di sicurezza sembra essere coerente con il profilo di sicurezza noto per valganciclovir/ganciclovir.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#)

## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi

Durante gli studi clinici e nel periodo successivo all'immissione in commercio sono stati riferiti casi di sovradosaggio di ganciclovir e.v. La maggior parte delle segnalazioni non era associata a reazioni avverse oppure includeva una o più delle reazioni avverse elencate di seguito:

- Tossicità ematologica: mielosoppressione comprendente pancitopenia, aplasia medullare, leucopenia, neutropenia, granulocitopenia.
- Epatotossicità: epatite, alterazione della funzionalità epatica.
- Tossicità renale: peggioramento dell'ematuria in un paziente con compromissione renale preesistente, insufficienza renale acuta, aumento dei livelli di creatinina.
- Tossicità gastrointestinale: dolore addominale, diarrea, vomito.
- Neurotossicità: tremore generalizzato, convulsioni.

### Gestione

Dal momento che l'emodialisi abbassa le concentrazioni di ganciclovir, nei pazienti a cui viene somministrata una dose eccessiva di ganciclovir il ricorso all'emodialisi può essere utile per ridurre l'esposizione al medicinale (vedere paragrafo 5.2).

### Altre informazioni su popolazioni particolari

Compromissione renale: si prevede che il sovradosaggio di ganciclovir possa determinare un aumento della tossicità renale nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.4).

### Popolazione pediatrica

Nessuna informazione specifica disponibile.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, antivirali ad azione diretta, nucleosidi e nucleotidi, ad esclusione degli inibitori della trascrittasi inversa, codice ATC: J05AB06.

### Meccanismo d'azione

Ganciclovir è un analogo sintetico della 2'-deossiguanosina che inibisce la replicazione degli herpes virus sia *in vitro* sia *in vivo*. Tra i virus umani sensibili si annoverano i seguenti: citomegalovirus umano (HCMV), virus herpes simplex -1 e -2 (HSV1 e HSV2), herpes virus umani -6, -7 e -8 (HHV6, HHV7, HHV8), virus di Epstein-Barr (EBV), virus varicella-zoster (VZV) e virus dell'epatite B. Gli studi clinici si sono limitati alla valutazione dell'efficacia nei pazienti con infezione da CMV.

Nelle cellule infettate dal CMV, ganciclovir è inizialmente fosforilato in ganciclovir monofosfato per mezzo della protein-chinasi virale, pUL97. Un'ulteriore fosforilazione per mezzo di varie chinasi cellulari porta alla formazione di ganciclovir trifosfato, che viene in seguito metabolizzato lentamente a livello intracellulare. Questo effetto è stato osservato dopo rimozione di ganciclovir extracellulare in cellule infettate da HSV e da HCMV con emivita di rispettivamente 18 ore e 6-24 ore. Poiché la

fosforilazione è in gran parte dipendente dalla chinasi virale, la fosforilazione di ganciclovir avviene principalmente nelle cellule infettate dal virus.

L'attività virustatica di ganciclovir è dovuta essenzialmente all'inibizione della sintesi del DNA virale mediante: (1) l'inibizione competitiva dell'incorporazione della deossiguanosina trifosfato nel DNA per mezzo della DNA polimerasi virale e (2) l'incorporazione di ganciclovir trifosfato nel DNA virale, che provoca l'interruzione o una notevole limitazione dell'ulteriore allungamento del DNA virale.

#### Attività antivirale

L'attività anti-virale *in vitro*, misurata come IC50 di ganciclovir contro il CMV, è compresa tra 0,8 µM (0,02 µg/ml) e 14 µM (3,57 µg/ml).

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### *Resistenza virale*

Nei pazienti che ottengono a più riprese una risposta clinica non soddisfacente o per i quali persiste l'escrezione virale durante la terapia, si deve considerare la possibilità di una resistenza del virus.

Possono svilupparsi virus resistenti a ganciclovir per mezzo della selezione di mutazioni del gene della chinasi virale (UL97), responsabile della monofosforilazione di ganciclovir e/o del gene della polimerasi virale (UL54). I virus contenenti mutazioni a livello del gene UL97 sono resistenti al solo ganciclovir, mentre i virus con mutazioni a livello del gene UL54, oltre alla resistenza a ganciclovir, possono presentare anche una resistenza crociata nei confronti di altri antivirali sempre indirizzati contro la polimerasi virale.

##### Popolazione pediatrica

In uno studio prospettico 36 pazienti pediatriche (età compresa tra 6 mesi e 16 anni) con severa immunocompressione e affetti da HIV e infezione da CMV sono stati trattati con ganciclovir per via endovenosa alla dose di 5 mg/kg/die per 2 giorni seguiti da ganciclovir per via orale per una mediana di 32 settimane. Ganciclovir si è dimostrato efficace con un profilo di tossicità simile a quello osservato nei pazienti adulti. Ganciclovir è stato associato a una ridotta sensibilità di rilevamento del CMV mediante coltura o saggio di reazione a catena della polimerasi (PCR). La neutropenia è stata l'unica reazione avversa da farmaco severa osservata durante lo studio e, sebbene per nessuno dei bambini sia stato necessario interrompere la terapia, 4 hanno richiesto un trattamento con il fattore di stimolazione delle colonie granulocitarie (G-CSF) per mantenere una conta assoluta dei neutrofili superiore a 400 cellule/mm<sup>3</sup>.

In uno studio retrospettivo 122 pazienti pediatriche sottoposti a trapianto di fegato (età compresa tra 16 giorni e 18 anni; età mediana: 2,5 anni) sono stati trattati per un periodo minimo di 14 giorni con ganciclovir per via endovenosa 5 mg/kg/BID, seguiti da monitoraggio preventivo con PCR per l'identificazione del CMV. Quarantatré pazienti sono stati considerati a elevato rischio per CMV, mentre gli altri 79 a rischio normale. L'infezione da CMV asintomatica è stata rilevata mediante PCR nel 34,4% dei pazienti ed è insorta con maggiore probabilità in pazienti trapiantati a elevato rischio rispetto ai pazienti trapiantati a rischio normale (58,1% rispetto al 21,8%,  $p = 0,0001$ ). Dodici pazienti (9,8%) hanno sviluppato malattia da CMV (8 casi a elevato rischio vs. 4 casi a rischio normale,  $p = 0,03$ ). Tre pazienti hanno sviluppato rigetto acuto nei 6 mesi in cui è stata rilevata la presenza di CMV; tuttavia, l'identificazione del virus è stata preceduta dal rigetto in 13 pazienti. Non si sono verificati decessi secondari alla malattia da CMV. Al 38,5% dei pazienti in totale non è stato necessario somministrare farmaci antivirali in aggiunta alla loro profilassi post-operatoria iniziale.

Nell'ambito di un'analisi retrospettiva è stato operato un confronto in termini di sicurezza ed efficacia tra ganciclovir e valganciclovir in 92 pazienti pediatriche (età compresa tra 7 mesi e 18 anni; età mediana: 9 anni) sottoposti a trapianto di rene e/o fegato. Tutti i bambini sono stati trattati con ganciclovir per via endovenosa 5 mg/kg/BID per 2 settimane dopo il trapianto. I bambini trattati prima del 2004 hanno ricevuto una dose orale di ganciclovir da 30 mg/kg fino a 1 g/kg tre volte al giorno

(n = 41), mentre i bambini trattati dopo il 2004 hanno ricevuto una dose di valganciclovir fino a 900 mg/die (n = 51). L'incidenza complessiva della malattia da CMV è stata pari al 16% (15/92 pazienti). Il tempo all'insorgenza dell'infezione da CMV era sovrapponibile tra i due gruppi.

In uno studio controllato e randomizzato 100 neonati (età  $\leq 1$  mese) affetti da malattia da CMV congenita sintomatica con interessamento del SNC sono stati trattati con ganciclovir per via endovenosa 6 mg/kg ogni 12 ore per 6 settimane oppure non hanno ricevuto alcun trattamento. Sui 100 pazienti arruolati, 42 hanno soddisfatto tutti i criteri dello studio e sono stati sottoposti alle valutazioni audiometriche sia al basale sia al *follow-up* a 6 mesi. Di questi, 25 sono stati trattati con ganciclovir e 17 non hanno ricevuto alcun trattamento. Ventuno pazienti dei 25 trattati con ganciclovir hanno mostrato un miglioramento dell'udito o hanno mantenuto parametri audiometrici normali dal basale a 6 mesi rispetto a 10 pazienti dei 17 del gruppo controllo (rispettivamente 84% e 59%,  $p = 0,06$ ). Nessuno dei pazienti trattati con ganciclovir ha presentato un peggioramento dell'udito dal basale a 6 mesi rispetto a 7 pazienti nel gruppo controllo ( $p < 0,01$ ). A un anno dopo il basale, 5 pazienti dei 24 trattati con ganciclovir e 13 pazienti dei 19 inclusi nel gruppo controllo hanno mostrato un peggioramento dell'udito ( $p < 0,01$ ). Durante lo studio 29 pazienti dei 46 trattati con ganciclovir hanno manifestato neutropenia rispetto a 9 pazienti dei 43 nel gruppo controllo ( $p < 0,1$ ). Nel corso dello studio si sono verificati 9 decessi, 3 nel gruppo trattato con ganciclovir e 6 nel gruppo controllo. Nessun decesso era correlato al farmaco in studio.

In uno studio di fase III, controllato e randomizzato, 100 neonati (età compresa tra 3 e 33 giorni; età mediana: 12 giorni) affetti da malattia da CMV severa congenita sintomatica con interessamento del SNC sono stati trattati con ganciclovir per via endovenosa 6 mg/kg/BID per 6 settimane (n = 48) oppure non hanno ricevuto alcun trattamento antivirale (n = 52). I lattanti trattati con ganciclovir hanno mostrato un miglioramento degli esiti di neurosviluppo a 6 e 12 mesi rispetto a quelli che non hanno ricevuto alcun trattamento antivirale. Sebbene i pazienti trattati con ganciclovir abbiano presentato una riduzione del ritardo mentale ed esiti neurologici più vicini al range di normalità, la maggior parte dei casi continuava a presentare un ritardo rispetto allo sviluppo considerato normale a 6 settimane, 6 mesi o 12 mesi d'età. Nell'ambito di questo studio non è stata valutata la sicurezza.

Uno studio retrospettivo ha analizzato l'effetto del trattamento antivirale sull'ipoacusia a insorgenza tardiva nei lattanti con infezione da CMV congenita (età compresa tra 4 e 34 mesi; età media  $10,3 \pm 7,8$  mesi; età mediana: 8 mesi). Lo studio ha compreso 21 lattanti con udito normale alla nascita che hanno sviluppato ipoacusia in età più tardiva. Il trattamento antivirale era composto da:

- ganciclovir per via endovenosa 5 mg/kg/die per 6 settimane seguito da valganciclovir per via orale 17 mg/kg/BID per 6 settimane e, successivamente, una volta al giorno fino a 1 anno di età, oppure
- valganciclovir per via orale 17 mg/kg/BID per 12 settimane e, successivamente, una volta al giorno per 9 mesi.

Per nessuno dei bambini si è reso necessario un impianto cocleare, e l'ipoacusia è migliorata nell'83% delle orecchie interessate da questa patologia al basale. La neutropenia è stata l'unico effetto indesiderato segnalato, e per nessun paziente è stata necessaria l'interruzione del trattamento.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di ganciclovir sono state valutate in pazienti con sieropositività per HIV e per CMV, in pazienti con AIDS e retinite da CMV e in pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione di ganciclovir somministrato per via endovenosa è correlato al peso corporeo. Il volume di distribuzione allo stato stazionario è compreso nell'intervallo 0,54-0,87 l/kg. La capacità di legame con le proteine plasmatiche è risultata pari circa all'1-2% per concentrazioni di ganciclovir comprese tra 0,5 e 51  $\mu\text{g/ml}$ . Ganciclovir penetra nel liquido cerebrospinale dove le concentrazioni osservate raggiungono il 24%-67% delle concentrazioni plasmatiche.

### Biotrasformazione

Ganciclovir non viene metabolizzato in misura significativa.

### Eliminazione

Ganciclovir viene prevalentemente eliminato in forma immodificata per escrezione renale mediante filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva. In pazienti con funzionalità renale normale oltre il 90% della dose di ganciclovir somministrato per via endovenosa si ritrova come farmaco immodificato nelle urine entro 24 ore. Il valore medio di *clearance* sistemica è risultato compreso tra  $2,64 \pm 0,38$  ml/min/kg (N = 15) e  $4,52 \pm 2,79$  ml/min/kg (N = 6), mentre quello di *clearance* renale è risultato compreso tra  $2,57 \pm 0,69$  ml/min/kg (N = 15) e  $3,48 \pm 0,68$  ml/min/kg (N = 20), pari al 90-101% della dose di ganciclovir somministrata. In pazienti senza compromissione renale l'emivita è risultata compresa tra  $2,73 \pm 1,29$  ore (N = 6) e  $3,98 \pm 1,78$  ore (N = 8).

### Linearità/non linearità

Ganciclovir per via endovenosa mostra una farmacocinetica lineare nell'intervallo compreso tra 1,6-5,0 mg/kg.

### Pazienti con compromissione renale

La *clearance* plasmatica totale di ganciclovir è correlata in maniera lineare con la clearance della creatinina. In pazienti con compromissione renale lieve, moderata e severa sono stati osservati valori medi di clearance sistemica pari a 2,1, 1 e 0,3 ml/min/kg. I pazienti con compromissione renale presentano un aumento dell'emivita di eliminazione, che rientra, a seconda dello stato funzionale dei reni, in un intervallo compreso tra circa 6 e 17 ore (vedere paragrafo 4.2 per gli aggiustamenti della dose necessari in pazienti con compromissione renale).

<b>Creatinina sierica [µmol/l]</b>	<b>Clearance della creatinina (ml/min)</b>	<b>Clearance plasmatica sistemica media di ganciclovir (ml/min)</b>	<b>Emivita plasmatica media di ganciclovir (ore)</b>
< 125	≥ 70	208	3,0
125–175	50–69	102	4,8
176–350	25–49	87	5,5
> 350	10–24	34	11,5

### Pazienti con compromissione renale sottoposti a emodialisi

Dopo somministrazione endovenosa durante una sessione di emodialisi di 4 ore, le concentrazioni plasmatiche di ganciclovir sono ridotte dall'emodialisi di circa il 50%.

Durante l'emodialisi intermittente i valori stimati per la *clearance* di ganciclovir sono rientrati in un intervallo compreso tra 42 e 92 ml/min, con conseguenti emivite intradialitiche pari a 3,3-4,5 ore. La frazione di ganciclovir eliminata durante una singola sessione di dialisi variava dal 50% al 63%. I valori stimati per la *clearance* di ganciclovir in relazione alla dialisi continua sono risultati inferiori (4,0-29,6 ml/min), ma hanno comportato un'eliminazione maggiore di ganciclovir nell'intervallo di dose.

### Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di ganciclovir endovenoso è stata studiata in neonati di età compresa tra 2 e 49 giorni dopo somministrazione di dosi da 4 mg/kg (N = 14) e 6 mg/kg (N = 13). Il valore medio di  $C_{max}$  era di  $5,5 \pm 6$  µg/ml a 4 mg/kg e di  $7,0 \pm 1,6$  µg/ml a 6 mg/kg. I valori medi relativi al volume di distribuzione allo stato stazionario ( $0,7$  l/kg) e alla *clearance* sistemica ( $3,15 \pm 0,47$  ml/min/kg a

4 mg/kg e  $3,55 \pm 0,35$  ml/min/kg a 6 mg/kg) sono risultati sovrapponibili a quelli osservati in pazienti adulti con funzionalità renale normale.

La farmacocinetica di ganciclovir endovenoso è stata anche studiata in lattanti e bambini di età compresa 9 mesi e 12 anni con funzionalità renale normale. Le caratteristiche farmacocinetiche di ganciclovir sono risultate identiche dopo dosi endovenose singole e ripetute (q12h) da 5 mg/kg. L'esposizione valutata in base al valore medio dell' $AUC_{0-\infty}$  ai Giorni 1 e 14 era rispettivamente pari a  $19,4 \pm 7,1$  e  $24,1 \pm 14,6$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , mentre i valori di  $C_{\text{max}}$  corrispondenti erano pari a  $7,59 \pm 3,21$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  (Giorno 1) e  $8,31 \pm 4,9$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  (Giorno 14). L'intervallo delle esposizioni era sovrapponibile a quello osservato nei pazienti adulti. I valori corrispondenti relativi a *clearance* sistemica media, *clearance* renale media ed emivita di eliminazione media sono stati rispettivamente pari a  $4,66 \pm 1,72$  ml/min/kg,  $3,49 \pm 2,40$  ml/min/kg e  $2,49 \pm 0,57$  ore. Nei lattanti e nei bambini la farmacocinetica di ganciclovir endovenoso è risultata coerente con quella osservata nei neonati e nei pazienti adulti.

### Anziani

Non sono stati condotti studi in pazienti adulti di età superiore a 65 anni.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Ganciclovir ha dimostrato attività mutagena in cellule linfomatose murine e un effetto clastogenico in cellule di mammifero. Questi risultati sono coerenti con quelli ricavati dallo studio di cancerogenicità su topi positivi condotto con ganciclovir. Ganciclovir è un potenziale cancerogeno.

Negli animali, ganciclovir compromette la fertilità e causa teratogenicità. In base a studi condotti sull'animale in cui si è verificata induzione dell'aspermato-genesi dopo esposizioni sistemiche a ganciclovir inferiori ai livelli terapeutici, è probabile che ganciclovir induca un'inibizione della spermatogenesi umana.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio idrossido (per la correzione del pH)  
Acido cloridrico (per la correzione del pH)

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, ad eccezione di quelli riportati nel paragrafo 6.6. Non usare acqua batteriostatica per preparazioni iniettabili contenente parabeni (para-idrossi-benzoati) poiché questi sono incompatibili con Cymevene e potrebbero causare la precipitazione del principio attivo.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Dopo ricostituzione:

Per quanto riguarda il medicinale ricostituito, la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 12 ore alla temperatura di 25°C dopo dissoluzione con acqua per preparazioni iniettabili. Non refrigerare né congelare.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima della somministrazione sono di responsabilità dell'utilizzatore.

Dopo la diluizione:

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore alla temperatura di 2-8°C (non congelare).

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione per l'infusione di Cymevene deve essere utilizzata immediatamente. In caso contrario, i tempi di conservazione in uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso rientrano nella responsabilità dell'utilizzatore e di norma non devono superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la ricostituzione e la diluizione non siano avvenute in condizioni asettiche controllate e convalidate.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino di vetro monodose da 10 ml con tappo in gomma laminata con film di fluororesina e ghiera in alluminio con capsula di chiusura *flip-off*.

Disponibile in confezioni da 1 flaconcino o 5 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

##### **Si deve usare cautela nella manipolazione di Cymevene.**

Poiché Cymevene è ritenuto potenzialmente teratogeno e cancerogeno per l'uomo, si deve esercitare cautela durante la manipolazione. Evitare l'inalazione o il contatto diretto della polvere contenuta nel flaconcino, o il contatto diretto della soluzione ricostituita, con la pelle o con le mucose. Le soluzioni di Cymevene sono alcaline (pH ~11). In caso di contatto, lavare abbondantemente con acqua e sapone e sciacquare gli occhi con acqua corrente.

##### Preparazione del concentrato ricostituito

Per la ricostituzione di Cymevene liofilizzato deve essere utilizzata una tecnica asettica.

1. Rimuovere la capsula di chiusura *flip-off* esponendo la parte centrale del tappo in gomma. Prelevare 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili con una siringa e, successivamente, iniettarli lentamente nel flaconcino inserendo l'ago attraverso il centro del tappo in gomma e orientandolo verso la parete del flaconcino. **Non utilizzare acqua batteriostatica per preparazioni iniettabili contenente parabeni (para-idrossi-benzoati) poiché questi sono incompatibili con Cymevene.**
2. Agitare delicatamente il flaconcino per assicurarsi la completa dissoluzione del medicinale.
3. Ruotare/agitare delicatamente il flaconcino per qualche minuto allo scopo di ottenere una soluzione ricostituita limpida.
4. Ispezionare attentamente la soluzione ricostituita per assicurarsi che il medicinale sia completamente disciolto e praticamente privo di particelle visibili prima della diluizione con un solvente compatibile. Il colore delle soluzioni ricostituite di Cymevene varia da incolore a giallo chiaro.

Per le condizioni di conservazione del concentrato ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

##### Preparazione della soluzione per infusione diluita finale

Prelevare dal flaconcino il volume di concentrato necessario in base al peso del paziente utilizzando una siringa e diluirlo ulteriormente in un'ideale soluzione per infusione. Aggiungere un volume di 100 ml di diluente alla soluzione ricostituita. Si raccomanda di evitare concentrazioni maggiori di 10 mg/ml per la somministrazione tramite infusione.

Le soluzioni di cloruro di sodio, destrosio al 5%, Ringer o Ringer lattato sono considerate chimicamente o fisicamente compatibili con Cymevene.

Cymevene non deve essere miscelato con altri prodotti endovenosi.

La soluzione diluita deve essere successivamente somministrata per via endovenosa nell'arco di 1 ora, come indicato nel paragrafo 4.2. Non somministrare mediante iniezione intramuscolare o sottocutanea poiché potrebbe causare severa irritazione tissutale a causa del pH elevato (~11) della soluzione di ganciclovir.

Per le condizioni di conservazione della soluzione per infusione diluita, vedere paragrafo 6.3.

### Smaltimento

Unicamente monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Vedere allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}

Data dell'ultimo rinnovo: {GG mese AAAA}

[Completare con i dati nazionali]

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

<{MM/AAAA}>

<{GG/MM/AAAA}>

<{GG mese AAAA}>

[Completare con i dati nazionali]

## **ETICETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

{Nome (di fantasia) e nomi associati (vedere allegato I) dosaggio forma farmaceutica}  
[Vedere allegato I - Completare con i dati nazionali]

Ganciclovir

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene ganciclovir sodio equivalente a 500 mg di ganciclovir

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Questo medicinale contiene sodio. Per maggiori informazioni, consultare il foglio illustrativo.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

1 flaconcino

5 flaconcini

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Evitare il contatto diretto o l'inalazione della polvere contenuta nel flaconcino, oppure il contatto diretto della soluzione con la pelle o con le mucose.

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Vedere allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

[Completare con i dati nazionali]

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

[Completare con i dati nazionali]

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

[Completare con i dati nazionali]

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**Etichetta del flaconcino**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

{Nome (di fantasia) e denominazioni associate (vedere allegato I) dosaggio forma farmaceutica}  
[Vedere allegato I - Completare con i dati nazionali]

Ganciclovir  
e.v.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

500 mg

**6. ALTRO**

**FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: informazioni per l'utente**

### **Cymevene e denominazioni associate (vedere Allegato I) 500 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione**

[Vedere allegato I - Completare con i dati nazionali]  
ganciclovir

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i sintomi della malattia uguali ai suoi.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Cymevene e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Cymevene
3. Come usare Cymevene
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Cymevene
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### **1. Che cos'è Cymevene e a cosa serve**

#### **Che cos'è Cymevene**

Cymevene contiene il principio attivo ganciclovir, che fa parte di un gruppo di medicinali denominati anti-virali.

#### **A cosa serve Cymevene**

Cymevene è usato nel trattamento di malattie causate da un virus denominato citomegalovirus (CMV) nei pazienti che presentano un indebolimento del sistema immunitario, nonché nella prevenzione delle infezioni da CMV dopo trapianto di organo o durante la chemioterapia.

È usato negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

- Il virus può colpire qualsiasi parte dell'organismo, ivi compresa la retina, un velo che si estende sulla parte retrostante dell'occhio – ciò significa che il virus può causare problemi alla vista.
- Il virus può colpire chiunque, ma rappresenta un problema specifico per soggetti con un sistema immunitario debole. In queste persone il CMV può provocare una malattia grave. È possibile che la debolezza del sistema immunitario sia causata da altre patologie (quali AIDS) o da medicinali (quali chemioterapici o immunosoppressori).

### **2. Cosa deve sapere prima di usare Cymevene**

#### **Non usi Cymevene:**

- se è allergico a ganciclovir, valganciclovir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se sta allattando con latte materno (vedere sottoparagrafo "Allattamento").

Non usi Cymevene se uno dei casi sopraccitati la riguarda. Se ha dubbi, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere prima di usare Cymevene.

## **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Cymevene:

- se è allergico ad aciclovir, valaciclovir, penciclovir o famciclovir – questi sono altri medicinali utilizzati per il trattamento delle infezioni virali;
- se presenta un basso numero di globuli bianchi, globuli rossi o piastrine – il medico la sottoporrà a degli esami del sangue prima dell'inizio e nel corso del trattamento;
- se in passato ha avuto problemi riguardo al numero delle cellule nel sangue a causa dei medicinali assunti;
- se ha problemi a carico dei reni – il medico dovrà somministrarle una dose inferiore di medicinale e controllare il numero delle cellule nel sangue con maggiore frequenza durante il trattamento;
- se è sottoposto a radioterapia.

Se uno dei casi sopra elencati la riguarda (o se ha dubbi), consulti il medico, il farmacista o l'infermiere prima di usare Cymevene.

### *Faccia attenzione agli effetti indesiderati*

Cymevene può causare alcuni effetti indesiderati gravi che devono essere immediatamente comunicati al medico. Presti attenzione alla loro eventuale comparsa durante il trattamento con Cymevene – il medico potrebbe indicarle di interrompere l'assunzione di Cymevene e potrebbe essere necessario un intervento medico d'urgenza:

- basso numero di globuli bianchi, con segni di infezione come mal di gola, ulcere in bocca o febbre;
- basso numero di globuli rossi, i cui segni includono affanno, sensazione di stanchezza, palpitazioni o pallore;
- basso numero di piastrine, i cui segni includono maggiore tendenza al sanguinamento o alla formazione di lividi, sangue nelle urine o nelle feci, o sanguinamento gengivale. Il sanguinamento può essere intenso;
- reazione allergica, i cui segni possono includere rossore e prurito alla pelle, gonfiore a carico di gola, viso, labbra o bocca, difficoltà di deglutizione o respirazione.

Informi immediatamente il medico se nota la comparsa di uno qualsiasi degli effetti indesiderati gravi elencati sopra. Per maggiori informazioni vedere Effetti indesiderati gravi all'inizio del paragrafo 4.

### *Esami e controlli*

Durante il trattamento con Cymevene il medico la sottoporrà a esami del sangue periodici allo scopo di verificare che la dose assunta sia quella giusta per lei. Per le prime 2 settimane questi esami del sangue saranno eseguiti con una frequenza maggiore rispetto a quella con cui saranno eseguiti trascorso questo periodo di tempo.

## **Bambini e adolescenti**

Le informazioni sulla sicurezza o l'efficacia di Cymevene nei bambini di età inferiore a 12 anni sono limitate.

## **Altri medicinali e Cymevene**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico o il farmacista se sta prendendo uno dei seguenti medicinali:

- imipenem/cilastatina – utilizzati nel trattamento di infezioni batteriche;
- pentamidina – utilizzata per il trattamento di infezioni parassitarie o polmonari;
- flucitosina, amfotericina B – utilizzate per il trattamento delle micosi;
- trimetoprim, trimetoprim/sulfametoxazolo, dapsone – utilizzati per il trattamento di infezioni batteriche;
- probenecid – utilizzato per il trattamento della gotta;
- micofenolato mofetile – utilizzato dopo un trapianto d'organo;
- vincristina, vinblastina, doxorubicina – utilizzate per il trattamento del cancro;
- idrossiurea – utilizzata per il trattamento di una condizione denominata policitemia, dell'anemia a cellule falciformi e del cancro;

- didanosina, stavudina, zidovudina o altri medicinali utilizzati per il trattamento dell'HIV.
- Se uno dei casi sopraccitati la riguarda (o se ha dubbi), consulti il medico o il farmacista prima di usare Cymevene.

## **Gravidanza, allattamento e fertilità**

### **Gravidanza**

Cymevene non deve essere usato nelle donne in stato di gravidanza a meno che i benefici per la madre non superino i possibili rischi per il feto.

Se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza, non utilizzi questo medicinale, salvo su indicazione del medico, poiché Cymevene potrebbe essere pericoloso per il feto.

### *Contraccezione*

Durante il trattamento con questo medicinale non deve iniziare una gravidanza, poiché potrebbe essere pericolosa per il feto.

#### *Donne*

Se lei è una donna in grado di avere una gravidanza, durante il trattamento con Cymevene e per almeno 30 giorni dopo l'interruzione di Cymevene, deve utilizzare un metodo contraccettivo.

#### *Uomini*

Se lei è un uomo la cui partner è in grado di avere una gravidanza, durante il trattamento con Cymevene, e per almeno 90 giorni dopo l'interruzione di Cymevene, deve utilizzare un metodo contraccettivo di barriera (per es. profilattico).

Se lei o la sua partner inizia una gravidanza durante il trattamento con Cymevene, informi immediatamente il medico.

### *Allattamento*

Non usi Cymevene se sta allattando con latte materno. Se il medico le prescrive una terapia con Cymevene, prima di iniziare ad assumere questo medicinale, lei deve interrompere l'allattamento con latte materno. Cymevene può infatti passare nel latte materno.

### *Fertilità*

Cymevene può incidere sulla fertilità. Negli uomini Cymevene può interrompere, temporaneamente o definitivamente, la produzione di sperma. Se sta pianificando una gravidanza, si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Cymevene.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Durante il trattamento con Cymevene potrebbe avvertire sonnolenza, avere capogiri, confusione o tremori oppure potrebbe perdere l'equilibrio o avere convulsioni. In tal caso non guidi e non utilizzi utensili o macchinari.

## **Cymevene contiene sodio**

Cymevene contiene 43 mg di sodio in ogni dose da 500 mg. Questa informazione deve essere tenuta in considerazione dai pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

## **3. Come usare Cymevene**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

### *Uso di questo medicinale*

Cymevene le verrà somministrato da un medico o da un infermiere mediante un tubicino inserito in una vena. Questa modalità di somministrazione viene definita infusione endovenosa e solitamente richiede un'ora.

La quantità necessaria di Cymevene varia da paziente a paziente. Il medico calcolerà la dose da somministrare. Questa dipenderà:

- dal peso
- dall'età
- dal livello di funzionamento dei reni
- dal numero di cellule nel sangue
- dal motivo per cui sta utilizzando questo medicinale.

Anche la frequenza con cui le sarà somministrato Cymevene e la durata del suo impiego varieranno.

- Normalmente inizierà con una o due infusioni ogni giorno.
- Nel caso di due infusioni al giorno, questo regime continuerà per un massimo di 21 giorni.
- Successivamente il medico potrebbe prescrivere un'infusione una volta al giorno.

#### *Soggetti con problemi a carico dei reni o del sangue*

Se soffre di problemi ai reni o al sangue, il medico potrebbe consigliarle di assumere una dose inferiore di Cymevene e monitorare il numero delle cellule nel sangue con maggiore frequenza durante il trattamento.

#### **Se usa più Cymevene di quanto deve**

Se sospetta che la dose di Cymevene che le è stata somministrata superi quella raccomandata, ne parli con il medico o si rechi immediatamente in ospedale. Qualora le fosse stata somministrata una dose eccessiva, potrebbe manifestare i seguenti sintomi:

- mal di stomaco, diarrea o vomito
- tremore o convulsioni
- sangue nelle urine
- problemi ai reni o al fegato
- modifiche del numero di cellule nel sangue.

#### **Se interrompe il trattamento con Cymevene**

Non interrompa il trattamento con Cymevene senza averne prima parlato con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Con questo medicinale potrebbe manifestare i seguenti effetti indesiderati:

#### **Effetti indesiderati gravi**

Informi immediatamente il medico se nota la comparsa di uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi – il medico potrebbe indicarle di interrompere l'assunzione di Cymevene e potrebbe essere necessario un intervento medico d'urgenza:

**Molto comuni:** possono interessare più di 1 persona su 10

- basso numero di globuli bianchi, con segni di infezione come mal di gola, ulcere in bocca o febbre
- basso numero di globuli rossi, i cui segni includono affanno, sensazione di stanchezza, palpitazioni o pallore.

**Comuni:** possono interessare fino a 1 persona su 10

- basso numero di piastrine, i cui segni includono maggiore tendenza al sanguinamento o alla formazione di lividi, sangue nelle urine o nelle feci, o sanguinamento gengivale. Il sanguinamento può essere intenso.

**Non comuni:** possono interessare fino a 1 persona su 100

- reazione allergica, i cui segni possono includere rossore e prurito alla pelle, gonfiore a carico di gola, viso, labbra o bocca, difficoltà di deglutizione o respirazione.

Informi immediatamente il medico se nota la comparsa di uno qualsiasi degli effetti indesiderati elencati sopra.

### **Altri effetti indesiderati**

Se nota la comparsa di uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, informi il medico, il farmacista o l'infermiere:

**Molto comuni:** possono interessare più di 1 persona su 10

- diarrea
- affanno.

**Comuni:** possono interessare fino a 1 persona su 10

- cefalea
- disturbi del sonno
- febbre, brividi o sudorazione notturna
- sensazione di stanchezza, capogiri, debolezza o malessere generale
- depressione, ansia, stato confusionale o pensieri anomali
- dolore
- dolore all'orecchio
- mani o piedi deboli o intorpiditi che potrebbero avere effetti sull'equilibrio
- dolore o spasmi muscolari
- mal di schiena, dolore al torace o alle articolazioni
- problemi alla vista o dolore all'occhio
- eczema, problemi alla pelle, prurito
- alterazione del senso del tatto, formicolio, solletico o bruciore
- convulsioni
- tosse
- nausea o vomito
- problemi di deglutizione
- alterazione del senso del gusto
- perdita di appetito, anoressia o perdita di peso
- mal di stomaco, stitichezza, flatulenza, indigestione
- infezione urinaria, i cui segni includono febbre, minzione più frequente o dolore durante la minzione
- mugugno e mugugno orale
- infezione cutanea batterica, i cui segni includono rossore, dolore o gonfiore a carico della pelle
- avvelenamento del sangue (sepsi)
- modifiche del numero di cellule nel sangue
- problemi al fegato e ai reni visibili dalle analisi
- reazione cutanea dove il medicinale è iniettato, come infiammazione, dolore e gonfiore.

**Non comuni:** possono interessare fino a 1 persona su 100

- perdita di capelli
- sordità
- ulcere in bocca
- orticaria, pelle secca
- agitazione o nervosismo
- infezione agli occhi (congiuntivite)
- pensieri o sensazioni anomale, perdita di contatto con la realtà
- sangue nelle urine
- tremore, agitazione
- addome gonfio

- battito cardiaco irregolare
- pressione bassa, che potrebbe determinare capogiri o svenimento
- gravi problemi al fegato visibili dalle analisi
- basso numero di globuli rossi visibile dalle analisi
- infertilità nell'uomo; vedere paragrafo "Fertilità"
- pancreatite, i cui segni sono mal di stomaco intenso che si estende alla schiena.

**Raro:** possono interessare fino a 1 persona su 1000

- eruzione cutanea
- allucinazioni - sentire o vedere cose che non esistono.

### **Effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti**

I seguenti effetti indesiderati si verificano con maggiore probabilità nei bambini:

- febbre
- mal di stomaco
- basso numero di globuli bianchi.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Cymevene**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Polvere: non richiede alcuna precauzione particolare per la conservazione. Non deve essere usata dopo la data di scadenza riportata sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Dopo la ricostituzione:

La stabilità chimica e fisica del prodotto ricostituito in uso è stata dimostrata per 12 ore a 25°C dopo la dissoluzione con acqua per preparazioni iniettabili. Non refrigerare né congelare.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione ricostituita deve essere usata immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima dell'impiego sono di responsabilità dell'utilizzatore.

Dopo la diluizione nella soluzione per infusione (soluzioni iniettabili di cloruro di sodio allo 0,9%, destrosio al 5%, Ringer o Ringer lattato):

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C (non congelare).

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione di Cymevene deve essere usata immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima dell'impiego sono di responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C, salvo nel caso in cui la ricostituzione e la diluizione siano state effettuate in condizioni controllate e asettiche validate.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i farmaci che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Cymevene

- Il principio attivo è il ganciclovir. Ogni flaconcino in vetro contiene 500 mg di ganciclovir come ganciclovir sodio. Dopo la ricostituzione della polvere, 1 ml di soluzione contiene 50 mg di ganciclovir.
- Gli altri ingredienti sono sodio idrossido e acido cloridrico.

### Descrizione dell'aspetto di Cymevene e contenuto della confezione

Cymevene è una polvere di colore da bianco a biancastro per concentrato per soluzione per infusione, fornita in un flaconcino di vetro monodose con tappo in gomma e ghiera in alluminio con capsula di chiusura *flip-off*. Il colore delle soluzioni ricostituite di Cymevene varia da incolore a giallo chiaro.

I flaconcini di Cymevene sono forniti in confezioni da 1 o 5. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

**Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio economico europeo con le seguenti denominazioni:**

<{Nome dello Stato Membro}> <{Nome del medicinale}>  
<{Nome dello Stato Membro}> <{Nome del medicinale}>

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}> <{mese AAAA}>.

### Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari.

## ISTRUZIONI PER L'USO E LA MANIPOLAZIONE

Per le informazioni prescrittive integrali, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

### Modo di somministrazione

Attenzione:

ganciclovir deve essere somministrato tramite infusione endovenosa nell'arco di 1 ora a una concentrazione massima di 10 mg/ml. La somministrazione mediante iniezione endovenosa rapida o in bolo deve essere evitata a causa del possibile incremento di tossicità di ganciclovir dovuto al raggiungimento di livelli plasmatici eccessivi.

La somministrazione mediante iniezione intramuscolare o sottocutanea deve essere evitata poiché può provocare severa irritazione tissutale a causa del pH elevato (~11) delle soluzioni di ganciclovir.

Non superare il dosaggio, la frequenza e la velocità di infusione raccomandati.

Cymevene è una polvere per soluzione per infusione. Dopo la ricostituzione, Cymevene si presenta come una soluzione incolore o di colore lievemente giallastro, praticamente priva di particelle visibili.

L'infusione deve essere somministrata in una vena con un flusso ematico sufficiente, preferibilmente utilizzando una cannula di plastica.

### **Si deve prestare attenzione durante la manipolazione di Cymevene.**

Poiché Cymevene è ritenuto potenzialmente teratogeno e cancerogeno nell'uomo, durante la manipolazione si deve prestare attenzione. Evitare di inalare o di entrare in diretto contatto con la polvere contenuta nei flaconcini, nonché il contatto diretto tra la soluzione ricostituita e la pelle o le mucose. Le soluzioni di Cymevene sono alcaline (pH ~11). In caso di contatto, lavare accuratamente la zona interessata con acqua e sapone e sciacquare abbondantemente gli occhi con acqua corrente.

### Preparazione del concentrato ricostituito

La ricostituzione di Cymevene liofilizzato richiede l'applicazione di tecniche asettiche.

1. Rimuovere la capsula di chiusura flip-off esponendo la parte centrale del tappo in gomma. Prelevare 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili con una siringa e, in seguito, iniettarli lentamente nel flaconcino inserendo l'ago attraverso il centro del tappo in gomma e orientandolo verso la parete del flaconcino. **Non usare acqua batteriostatica per preparazioni iniettabili contenente parabeni (para-idrossi-benzoati), in quanto incompatibili con Cymevene.**
2. Agitare delicatamente il flaconcino per accertarsi la completa dissoluzione del medicinale.
3. Ruotare/agitare delicatamente il flaconcino per qualche minuto fino a ottenere una soluzione ricostituita limpida.
4. Prima della diluizione con un solvente compatibile, ispezionare attentamente la soluzione ricostituita per assicurarsi che il medicinale sia completamente disciolto e praticamente privo di particelle visibili. Il colore delle soluzioni ricostituite di Cymevene varia da incolore a giallo chiaro.

### Preparazione della soluzione per infusione diluita finale

Prelevare dal flaconcino il volume di concentrato necessario in base al peso del paziente con una siringa e diluirlo ulteriormente in un'idonea soluzione per infusione. Aggiungere 100 ml di diluente alla soluzione ricostituita. Le concentrazioni per infusione superiori a 10 mg/ml non sono raccomandate.

Le soluzioni di cloruro di sodio, destrosio al 5%, Ringer o Ringer lattato sono considerate chimicamente o fisicamente compatibili con Cymevene.

Cymevene non deve essere miscelato con altri prodotti endovenosi.

La soluzione diluita deve essere successivamente somministrata per via endovenosa nell'arco di 1 ora, come indicato nel paragrafo 4.2. La somministrazione mediante iniezione intramuscolare o sottocutanea deve essere evitata poiché può provocare severa irritazione tissutale a causa del pH elevato (~11) della soluzione di ganciclovir.

#### Smaltimento

Esclusivamente monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.