

III PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS, MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Piezīme:

Šis zāļu apraksts, markējuma teksts un lietošanas instrukcija ir tapuši pārskatīšanas procedūras, uz kuru attiecas šis Komisijas lēmums, rezultātā.

Turpmāk dalībvalstu kompetentās iestādes sadarbībā ar atsaucēs dalībvalsti saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK III sadaļas 4. nodaļā aprakstītajām procedūrām zāļu informāciju var atbilstoši papildināt.

ZĀĻU APRAKSTS, MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cymevene un sinonīmisku nosaukumu zāles (skatīt I pielikumu) 500 mg pulveris injekciju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
[skatīt I pielikumu – aizpilda nacionāli]

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā flakonā ir 500 mg ganciklovīra (ganciklovīra nātrija sāls formā; *ganciclovirum*).

Pēc pulvera izšķīdināšanas 10 ml injekciju ūdens 1 ml šķīduma satur 50 mg ganciklovīra.

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību: aptuveni 43 mg (2 mEq) nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūzijas šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrāta pagatavošanai).

Balta vai gandrīz balta cieta masa.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Cymevene ir indicēts pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma:

- citomegalovīrusa (CMV) izraisītas slimības ārstēšanai pacientiem ar imūnsistēmas darbības traucējumiem.
- CMV izraisītas slimības profilaksei pacientiem ar zāļu izraisītu imūnsistēmas darbības nomākumu (piemēram, pēc orgāna transplantācijas vai pretvēža ķīmijterapijas).

Jāņem vērā arī apstiprināto vadlīniju rekomendācijas pretvīrusa līdzekļu lietošanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

CMV izraisītas slimības ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem ir normāla nieru darbība

- Indukcijas terapija: 14–21 dienu, ik pēc 12 stundām 5 mg/kg vienu stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā.
- Balstterapija: pacientiem ar imūnsistēmas traucējumiem un recidīvu risku var ordinēt balstterapiju. 5 mg/kg vienu stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā vienu reizi dienā 7 dienas nedēļā vai 6 mg/kg vienu reizi dienā 5 dienas nedēļā. Balstterapijas ilgums jānosaka individuāli, skatīt vietējās vadlīnijas par ārstēšanu.
- Ārstēšana slimības progresijas gadījumos: jebkuru pacientu, kuram vai nu balstterapijas laikā vai tādēļ, ka bijusi pārtraukta ganciklovīra lietošana, progresē CMV izraisīta slimība, var ārstēt atkārtoti, izmantojot indukcijas terapijas shēmu.

CMV izraisītas slimības profilaksei pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem ir normāla nieru darbība, izmantojot profilaktisku vai apsteidzošu (pre-emptive) terapiju

– Profilakse:

5 mg/kg vienu stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā vienu reizi dienā 7 dienas nedēļā vai pa 6 mg/kg vienu reizi dienā 5 dienas nedēļā. Profilaktiskās terapijas ilgums ir atkarīgs no CMV izraisītas slimības riska – skatīt vietējās vadlīnijas par ārstēšanu.

– Apsteidzoša terapija:

Indukcijas terapija: 5 mg/kg vienu stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, ik pēc 12 stundām 7–14 dienas.

Balstterapija: 5 mg/kg vienu stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā vienu reizi dienā 7 dienas nedēļā vai 6 mg/kg vienu reizi dienā 5 dienas nedēļā. Balstterapijas ilgums ir atkarīgs no CMV izraisītas slimības riska – skatīt vietējās vadlīnijas par ārstēšanu.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ganciklovīra deva jāpielāgo atkarībā no kreatinīna klīrensa, kā parādīts nākamajā tabulā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Devas pielāgošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem:

KrKl	Indukcijas deva	Balstdeva
> 70 ml/min	5,0 mg/kg ik pēc 12 h	5,0 mg/kg dienā
50–69 ml/min	2,5 mg/kg ik pēc 12 h	2,5 mg/kg dienā
25–49 ml/min	2,5 mg/kg dienā	1,25 mg/kg dienā
10–24 ml/min	1,25 mg/kg dienā	0,625 mg/kg dienā
< 10 ml/min	1,25 mg/kg trīs reizes nedēļā pēc hemodialīzes	0,625 mg/kg trīs reizes nedēļā pēc hemodialīzes

Paredzamo kreatinīna klīrensu var aprēķināt pēc kreatinīna līmeņa serumā, izmantojot šādas formulas:

Vīriešiem: $(140 - \text{vecums [gados]}) \times (\text{masa [kg]})$
 $(72) \times (0,011 \times \text{kreatinīna līmenis serumā [mikromoli/l]})$

Sievietēm: vīriešiem raksturīgā vērtība $\times 0,85$

Tā kā pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir ieteicams pielāgot devu, jākontrolē kreatinīna līmenis serumā vai aprēķinātais kreatinīna klīrensa ātrums.

Smaga leukopēnija, neitropēnija, anēmija, trombocitopēnija un pancitopēnija

Pirms sākt ārstēšanu, skatīt 4.4. apakšpunktu.

Ja ganciklovīra terapijas laikā ievērojami pasliktinās asinsaina, jāapsver nepieciešamība izmantot ārstēšanu ar hemopoētiskajiem augšanas faktoriem un/vai pārtraukt terapiju (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Ganciklovīra efektivitāte vai drošums gados vecākiem pacientiem nav pētīts. Tā kā līdz ar vecumu pasliktinās nieru funkcija, gados vecākiem pacientiem ganciklovīrs jāordinē, īpaši ņemot vērā viņu nieru darbības stāvokli (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Informācija par ganciklovīra drošumu un efektivitāti bērniem līdz 12 gadu vecumam, arī jaundzimušajiem, ir ierobežota (skatīt 4.4., 4.8., un 5.1. apakšpunktu). Pašlaik pieejamie dati par lietošanu bērniem aprakstīti 5.1. un 5.2. apakšpunktā, tomēr ieteikumus par devām nevar sniegt. Skatīt vadlīnijas par ārstēšanu.

Lietošanas veids

Piesardzība:

Ganciklovīrs jāievada vienu stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, un tā koncentrācija nedrīkst būt lielāka par 10 mg/ml. Ganciklovīru nav atļauts ievadīt straujas vai intravenozas bolusinjekcijas veidā, jo pēc šādas injekcijas pārāk augstais līmenis plazmā var pastiprināt ganciklovīra toksicitāti.

Ganciklovīru nedrīkst injicēt intramuskulāri vai subkutāni, jo tā šķīdumu augstā pH līmeņa (~ 11) dēļ ir iespējams smags audu kairinājums (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nepārsniegt ieteikto devu, ievadīšanas biežumu un infūzijas ātrumu.

Cymevene ir pulveris infūzijas šķīduma pagatavošanai. Pēc izšķīdināšanas Cymevene ir bezkrāsains vai viegli iedzeltens šķīdums praktiski bez redzamām daļiņām.

Infūzijai jāizmanto vēna ar pietiekamu asiņu plūsmu un, vēlams, lokana kanula.

Norādījumus par šo zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Piesardzības pasākumi pirms rīkošanās ar šīm zālēm vai to ievadīšanas

Tā kā ganciklovīrs tiek uzskatīts par cilvēkam potenciāli teratogēnu un kancerogēnu vielu, ar to jārīkojas piesardzīgi (skatīt 6.6. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, valganciklovīru vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Barošana ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Krustota paaugstināta jutība

Ganciklovīra, aciklovīra un penciklovīra ķīmiskās struktūras līdzības dēļ starp šīm zālēm ir iespējamās krustotas paaugstinātas jutības reakcijas. Tādēļ Cymevene piesardzīgi jāordinē pacientiem ar diagnosticētu paaugstinātu jutību pret aciklovīru vai penciklovīru (vai to pirmszālēm, attiecīgi valaciclovīru un famciclovīru).

Mutagenitāte, teratogenitāte, kancerogenitāte, fertilitāte un kontracepcija

Pirms sākt ārstēšanu ar ganciklovīru, pacienti jābrīdina par iespējamo risku auglim. Ar dzīvniekiem veiktajos pētījumos ir novērots, ka ganciklovīrs ir mutagēns, teratogēns, aspermatogēns un kancerogēns, kā arī nomāc fertilitāti. Tiek uzskatīts par ticamu, ka ganciklovīrs izraisa pārejošu vai paliekošu spermatogēnēzes nomākumu (skatīt 4.6., 4.8. un 5.3. apakšpunktu). Tādēļ ganciklovīrs ir uzskatāms par cilvēkam potenciāli teratogēnu un kancerogēnu vielu, kas var izraisīt iedzimtus defektus un vēzi. Tādēļ sievietēm ar reproduktīvu potenciālu jāiesaka ārstēšanas laikā un vismaz 30 dienas pēc tās beigām izmantot efektīvu kontracepcijas metodi. Vīriešiem jāiesaka

ārstēšanas laikā un vismaz 90 dienas pēc tās beigām izmantot kontracepcijas barjermetodi, ja vien nav droši, ka dzimumpartneri nevar iestāties grūtniecība (skatīt 4.6., 4.8. un 5.3. apakšpunktu).

Ganciklovīrs jālieto ļoti piesardzīgi, īpaši pediatrikajā populācijā, jo ir iespējama ilgstoša kancerogenitāte un toksiska ietekme uz reprodukcijas spēju. Visos gadījumos rūpīgi jāapsver iespējamais ieguvums no ārstēšanas, un tam ir nepārprotami jāatsver risks (skatīt 4.2. apakšpunktu). Skatīt vadlīnijas par ārstēšanu.

Kaulu smadzeņu nomākums

Cymevene jālieto piesardzīgi pacientiem ar esošu hematoloģisku citopēniju vai ar zālēm saistītu hematoloģisku citopēniju anamnēzē, kā arī pacientiem, kuri saņem staru terapiju.

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar ganciklovīru, novērota smaga leukopēnija, neitropēnija, anēmija, trombocitopēnija, pancitopēnija un kaulu smadzeņu nomākums. Terapiju nav atļauts sākt, ja absolūtais neitrofilo leukocītu skaits ir < 500 šūnu/μl vai trombocītu skaits ir < 25 000 šūnu/μl, vai hemoglobīna līmenis ir < 8 g/dl (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Terapijas laikā ieteicams kontrolēt pilnu asinsainu, arī trombocītu skaitu. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem hematoloģiskā uzraudzība var būt jāpastiprina. Lietošanas pirmajās 14 dienās ieteicams katru otro dienu pārbaudīt leukocītu skaitu asinīs (vēlams izdarīt diferenciālanalīzi); pacientiem, kuriem terapijas sākumā ir mazs neitrofilo leukocītu skaits (< 1000 neitrofilo leukocītu μl), kuriem ārstēšana ar citām mielotoksiskām vielām jau ir izraisījusi leukopēniju, un tiem pacientiem, kuriem ir nieru darbības traucējumi, šī uzraudzība ir jāveic katru dienu.

Pacientiem ar smagu leukopēniju, neitropēniju, anēmiju un/vai trombocitopēniju jāapsver nepieciešamība lietot hemopoētiskos augšanas faktorus un/vai pārtraukt terapiju (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir lielāks toksicitātes (īpaši hematoloģiskas toksicitātes) risks. Tādēļ ir jāsamazina deva (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošana kopā ar citām zālēm

Pēc vienlaicīgas imipenēma vai cilastatīna un ganciklovīra lietošanas pacientiem ir novēroti krampji. Ganciklovīru nedrīkst lietot vienlaicīgi ar imipenēmu vai cilastatīnu, izņemot gadījumus, kad iespējamais ieguvums atsver risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacienti, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar ganciklovīru un didanozīnu, kaulu smadzeņu darbību nomācošām zālēm vai zālēm, kas ietekmē nieru funkciju, rūpīgi jānovēro attiecībā uz toksicitātes pastiprināšanās pazīmēm (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Palīgvielas

Viena 500 mg šo zāļu deva satur 2 mmol (43 mg) nātrija. Tas jāņem vērā attiecībā uz pacientiem, kuriem noteikta diēta ar kontrolētu nātrija saturu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Probenecīds

Pēc vienlaicīgas perorālas ganciklovīra lietošanas probenecīds statistiski nozīmīgi palēnināja ganciklovīra nieru klīrensu un izraisīja klīniski nozīmīgu tā iedarbības pastiprināšanos. Šāda ietekme

paredzama arī pēc vienlaicīgas intravenozas ganciklovīra un probenecīda lietošanas. Tādēļ pacienti, kas vienlaicīgi saņem probenecīdu un Cymevene, rūpīgi jāuzrauga attiecībā uz ganciklovīra toksicitāti.

Didanozīns

Konstatēts, ka pēc vienlaicīgas ganciklovīra lietošanas nozīmīgi palielinājās didanozīna koncentrācija plazmā. Pēc 5 un 10 mg/kg lielu dienas devu intravenozas lietošanas ir novērota didanozīna AUC palielināšanās par 38–67 %. Klīniski nozīmīga ietekme uz ganciklovīra koncentrāciju netika novērota. Pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz didanozīna toksicitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Mikofenolāta mofetils, stavudīns, trimetoprims un zidovudīns

Pēc ganciklovīra lietošanas kombinācijā ar mikofenolāta mofetilu, stavudīnu, trimetoprimu vai zidovudīnu nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība nav novērota.

Citas pretretrovīrusu zāles

Citohroma P450 izoenzīmi neietekmē ganciklovīra farmakokinētiku, tādēļ farmakokinētiska proteāzes inhibitoru un nenuklozīdu tipa reversās transkriptāzes inhibitoru mijiedarbība nav paredzama.

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Imipenēms un cilastatīns

Pēc vienlaicīgas ganciklovīra un imipenēma vai cilastatīna lietošanas pacientiem ir novēroti krampji. Vienlaicīga šo zāļu lietošana ir atļauta tikai tad, ja iespējamais ieguvums atsver risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Cita iespējamā zāļu mijiedarbība

Pēc ganciklovīra vienlaicīgas lietošanas ar zālēm (piemēram, dapsonu, pentamidīnu, flucitozīnu, vinkristīnu, vinblastīnu, doksorubicīnu, amfotericīnu B, mikofenolāta mofetilu, trimetoprimu/sulfometoksazolu un hidroksiurīnvielu), kā arī nukleozīdu analogiem (tostarp zidovudīnu), par kurām zināms, ka tās var nomākt kaulu smadzeņu darbību vai ir saistītas ar nieru darbības traucējumu rašanos, var pastiprināties toksicitāte. Tādēļ šo zāļu vienlaicīga lietošana ar ganciklovīru ir jāapsver tikai tad, ja iespējamais ieguvums atsver risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Fertilitāte

Ar dzīvniekiem veikto pētījumu laikā ganciklovīrs ir izraisījis peļu mātīšu un tēviņu fertilitātes samazināšanos. Tā kā ar dzīvniekiem veiktajos pētījumos pēc ganciklovīra iedarbības, kuras intensitāte ir bijusi mazāka par terapeitisko, ir novērota aspermatoģenēze, tiek uzskatīts, ka ganciklovīrs cilvēkam var izraisīt pārejošu vai paliekošu spermatogēneses nomākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība

Ganciklovīra lietošanas drošums grūtniecēm nav noteikts. Tomēr jāņem vērā, ka ganciklovīrs viegli šķērso cilvēka placentu. Ar dzīvniekiem veiktajos pētījumos ganciklovīrs ir bijis saistīts ar toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un teratogenitāti (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu), tādēļ tad, ja klīniskā

ārstēšanas nepieciešamība sievietei neatsver iespējamu teratogenitātes risku auglim, ganciklovīru nedrīkst lietot grūtniecēm.

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Iespējamās reproduktīvās toksicitātes un teratogenitātes riska dēļ sievietēm ar reproduktīvu potenciālu ieteicams ārstēšanas laikā un vismaz 30 dienas pēc tās beigām izmantot efektīvu kontracepcijas metodi. Vīriešiem jāiesaka ganciklovīra lietošanas laikā un vismaz 90 dienas pēc tās beigām izmantot kontracepcijas barjermetodi, ja vien nav droši, ka dzimumpartneri nevar iestāties grūtniecība (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ganciklovīrs izdalās cilvēka mātes pienā, tomēr nevar izslēgt iespējamību, ka tas izdalīsies mātes pienā un zīdāinim, kuru baro ar krūti, izraisīs nopietnas blakusparādības, tādēļ ganciklovīra terapijas laikā ir jāpārtrauc barot bērnu ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ganciklovīrs var nozīmīgi ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma īpašību apkopojums

Ar ganciklovīru ārstētajiem pacientiem visnopietnākās un visbiežākās zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības ir hematoloģiskas reakcijas, arī neitropēnija, anēmija un trombocitopēnija. Pārējās nevēlamās blakusparādības ir minētas turpmāk tabulā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

<i>Infekcijas un infestācijas</i> Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$):	sepsē celulīts urīnceļu infekcijas kandidozes, arī mutes kandidoze
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i> Ļoti bieži ($\geq 1/10$): Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$): Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$): Reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$):	neitropēnija anēmija trombocitopēnija leikopēnija pancitopēnija kaulu smadzeņu nomākums agranulocitoze* aplastiska anēmija* granulocitopēnija*
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i> Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$):	anafilaktiskas reakcijas
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i> Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$):	samazināta ēstgriba anoreksija ķermeņa masas samazināšanās

<i>Psihiskie traucējumi</i>	
Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$):	depresija trauksme apjukuma stāvoklis domāšanas traucējumi
Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$):	uzbudinājums psihozes
Reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$):	halucinācijas*
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$):	galvassāpes bezmiegs disgeizija (garšas sajūtas pārmaiņas) hipoestēzija parestēzija perifēra neiropātija krampji reibonis
Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$):	trīce
<i>Acu bojājumi</i>	
Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$):	makulas tūska tīklenes atslāpošanās kustīgi stiklveida ķermeņa apduļķojumi acu sāpes
Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$):	redzes traucējumi konjunktivīts
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	
Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$):	ausu sāpes
Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$):	kurlums
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	
Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$):	sirds aritmijas
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	
Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$):	hipotensija
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	
Ļoti bieži ($\geq 1/10$):	elpas trūkums
Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$):	klepus
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Ļoti bieži ($\geq 1/10$):	caureja
Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$):	slikta dūša vemšana sāpes vēderā sāpes vēdera augšdaļā aizcietējums flatulence disfāģija dispepsija
Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$):	vēdera uzpūšanās čūlas mutē pankreatīts
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	
Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$):	aknu darbības traucējumi paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs paaugstināts aspartātaaminotransferāzes līmenis
Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$):	paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis

<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$):	dermatīts svīšana naktīs nieze
Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$):	alopēcija nātrene ādas sausums
Reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$):	izsitumi*
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$):	muguras sāpes muskuļu sāpes locītavu sāpes muskuļu spazmas
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	
Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$):	lēnāks kreatinīna nieru klīrenss nieru darbības traucējumi paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$):	hematūrija nieru mazspēja
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>	
Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$):	vīriešu neauglība
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$):	nespēks pireksija drebuļi sāpes sāpes krūtīs savārgums astēnija reakcija injekcijas vietā

Piebilde: valganciklovīrs ir ganciklovīra pirmszāles, un ar valganciklovīru saistītās nevēlamās blakusparādības ir paredzamas arī pēc ganciklovīra lietošanas. Iekšķīgi lietojamās ganciklovīra formas vairs nav pieejamas, tomēr pēc to lietošanas novērotās nevēlamās reakcijas ir paredzamas arī pacientiem pēc ganciklovīra intravenozas lietošanas. Tādēļ nevēlamo blakusparādību tabulā ir norādītas visas blakusparādības, kas novērotas gan pēc intravenozas vai perorālas ganciklovīra lietošanas, gan pēc valganciklovīra lietošanas.

* Šo nevēlamo blakusparādību sastopamība ir norādīta atbilstoši novērojumiem pēcreģistrācijas periodā, pārējo blakusparādību biežums tiek balstīts uz klīnisko pētījumu datiem.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Neitropēnija

Neitropēnijas risks nav prognozējams, pamatojoties uz neitrofilo leukocītu skaitu pirms terapijas sākšanas. Neitropēnija parasti attīstās indukcijas terapijas 1.–2. nedēļā un pēc tam, kad kopējā ievadītā deva ir ≤ 200 mg/kg. Neitrofilo leukocītu skaits parasti normalizējas 2–5 dienu laikā pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas vai devas samazināšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Trombocitopēnija

Pacientiem, kuriem terapijas sākumā ir mazs trombocītu skaits ($< 100\ 000$ šūnu/ml), ir lielāks trombocitopēnijas attīstības risks. Pacientiem, kuriem pēc imūnsistēmas darbību nomācošu zāļu lietošanas ir terapijas izraisīts jatrogēns imūnsistēmas darbības nomākums, trombocitopēnijas risks ir lielāks nekā AIDS slimniekiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Smaga trombocitopēnija var būt saistīta ar potenciāli dzīvību apdraudošu asiņošanu.

Krampji

Pēc vienlaicīgas imipenēma vai cilastatīna un ganciklovīra lietošanas pacientiem ir novēroti krampji (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Tīklenes atslāņošanās

Šī blakusparādība ir ziņota tikai pētījumos ar AIDS pacientiem, kuriem CMV izraisīts retinīts tiek ārstēts ar Cymevene.

Reakcijas injekcijas vietā

Reakcijas injekcijas vietā parādās bieži pacientiem, kuri saņēma ganciklovīru. Lai mazinātu lokāla audu kairinājuma risku, Cymevene jāievada saskaņā ar 4.2. apakšpunktā sniegtajiem norādījumiem.

Pediatriskā populācija

Ganciklovīra lietošana bērniem līdz 12 gadu vecumam formāli nav pētīta, tomēr, pamatojoties uz pieredzi par ganciklovīra pirmszāļu valganciklovīra lietošanu, aktīvās vielas kopējās drošuma īpašības pediatriskiem un pieaugušiem pacientiem ir līdzīgas. Tomēr dažas nevēlamās blakusparādības, piemēram, pireksija un sāpes vēderā, kas var būt raksturīgas pediatriskajai populācijai, bērniem rodas biežāk nekā pieaugušajiem. Bērniem biežāk rodas arī neitropēnija, tomēr pediatriskajā populācijā nav novērota korelācija starp neitropēniju un ar infekcijām saistītām nevēlamām blakusparādībām.

Ir pieejami tikai ierobežoti dati par jaundzimušiem vai zīdaiņiem ar HIV/AIDS vai simptomātisku iedzimtu CMV infekciju, kuri ārstēti ar valganciklovīru vai ganciklovīru, tomēr šo zāļu drošuma īpašības atbilst pazīstamajām valganciklovīra vai ganciklovīra drošuma īpašībām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas novērošanas laikā ir ziņots par i.v. ievadīta ganciklovīra pārdozēšanu, turklāt dažos gadījumos ir bijis letāls iznākums. Vairumā gadījumu šie ziņojumi vai nu nebija saistīti ar kādām nevēlamām blakusparādībām vai arī tajos bija minēts, ka ir radušās šādas nevēlamas blakusparādības:

- hematoloģiska toksicitāte, piemēram, kaulu smadzeņu darbības nomākums, arī pancitopēnija, medulāra aplāzija, leikopēnija, neitropēnija, granulocitopēnija;
- hepatotoksicitāte – hepatīts, aknu darbības traucējumi;
- toksiska ietekme uz nierēm – hematūrijas pastiprināšanās pacientiem, kuriem jau ir nieru darbības traucējumi, akūta nieru mazspēja, paaugstināts kreatinīna līmenis;
- toksiska ietekme uz kuņģa-zarnu traktu: sāpes vēderā, caureja, vemšana;
- neirotoksicitāte – ģeneralizēta trīce, krampji.

Ārstēšana

Ganciklovīru izvada ar hemodialīzes palīdzību, tāpēc hemodialīze varētu palīdzēt samazināt zāļu iedarbību pacientiem pēc ganciklovīra pārdozēšanas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Papildinformācija par īpašām populācijām

Nieru darbības traucējumi: Paredzams, ka ganciklovīra pārdozēšana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem var pastiprināt šīs vielas toksisko ietekmi uz nierēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Konkrēta informācija nav pieejama.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, tiešas darbības pretvīrusu līdzekļi, nukleozīdie un nukleotīdie, izņemot revertāzes inhibitorus, ATK kods J05AB06

Darbības mehānisms

Ganciklovīrs ir sintētisks 2'-dezoksiguanozīna analogs, kas *in vitro* un *in vivo* inhibē herpes vīrusa replikāciju. Jūtīgie cilvēka vīrusi ir cilvēka citomegalovīruss (HCMV), 1. un 2. tipa *Herpes-simplex* vīruss (HSV-1 un HSV-2), cilvēka 6., 7. un 8. tipa herpes vīruss (HHV-6, HHV-7 un HHV-8), Epšteina-Barra vīruss (EBV), *varicella zoster* vīruss (VZV) un B hepatīta vīruss. Klīniskajos pētījumos ir vērtēta tikai ganciklovīra efektivitāte pacientiem ar CMV infekciju.

CMV inficētās šūnās ganciklovīrs ar vīrusa proteīnkināzes UL97 starpniecību vispirms fosforilējas līdz ganciklovīra monofosfātam. Vairākas šūnu kināzes nodrošina turpmāku fosforilēšanos, un tās laikā veidojas ganciklovīra trifosfāts, kas vēlāk lēni intracelulāri metabolizējas. Šāds process ir novērots ar HSV un HCMV inficētās šūnās, un pēc atbrīvošanās no ekstracelulārā ganciklovīra pusperiods ir attiecīgi 18 un 6–24 stundas. Tā kā fosforilēšanās ir izteikti atkarīga no vīrusa kināzes, ganciklovīra fosforilēšanās notiek galvenokārt vīrusa inficētās šūnās.

Ganciklovīra virustatisko efektivitāti nodrošina vīrusa DNS sintēzes inhibīcija, ko izraisa:

1) konkurējoša inhibīcija, kas kavē DNS polimerāzes pastarpinātu dezoksiguanozīna trifosfāta iekļaušanos DNS, un 2) ganciklovīra trifosfāta iekļaušanās vīrusa DNS, kas pārtrauc DNS pagarināšanos vai to izteikti ierobežo.

Pretvīrusu aktivitāte

In vitro ganciklovīra aktivitāte pret CMV, kas izteikta kā IK50, ir no 0,08 μmol (0,02 μg/ml) līdz 14 μmol (3,57 μg/ml).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Vīrusu rezistence

Pacientiem, kuriem atkārtoti ir vāja klīniskā atbildes reakcija vai kas terapijas laikā turpina izdalīt vīrusus, jāapsver vīrusa rezistences iespējamība.

Vīrusu rezistence pret ganciklovīru var attīstīties, rodoties par ganciklovīra monofosforilēšanos atbildīgā vīrusa kināzes gēna (UL97) un/vai vīrusa polimerāzes gēna (UL54) mutācijām. Vīrusi, kam ir UL97 gēna mutācijas, ir rezistenti tikai pret ganciklovīru, bet vīrusi ar UL54 gēna mutācijām var būt rezistenti ne tikai pret ganciklovīru, bet arī krustoti rezistenti pret citiem pretvīrusu līdzekļiem, kas iedarbojas uz vīrusa polimerāzi.

Pediatriskā populācija

Prospektīvā pētījumā 36 pediatriski pacienti (6 mēnešu līdz 16 gadu vecumā) ar smagu imūnsistēmas nomākumu, HIV un CMV infekciju, divas dienas intravenozi saņēma 5 mg/kg ganciklovīra, un pēc tam vidēji 32 nedēļas tika ārstēti ar iekšķīgi lietotām ganciklovīra devām. Ganciklovīra toksicitāte bija līdzīga tai, kas novērota pieaugušo populācijā. Ganciklovīra lietošana ir bijusi saistīta ar mazāk efektīvu CMV infekciju atklāšanu ar kultūru vai polimerāzes ķēdes reakcijas palīdzību. Pētījuma laikā vienīgā smagā zāļu izraisītā nevēlamā reakcija bija neitropēnija, un, lai gan terapija nebija jāpārtrauc nevienam bērnam, 4 bērniem bija nepieciešama ārstēšana ar granulocītu koloniju stimulējošu faktoru (G-CSF), lai saglabātu absolūto neitrofilo leukocītu skaitu līmenī >400 šūnu/mm³.

Retrospektīvā pētījumā 122 pediatriskie pacienti, kuriem veikta aknu transplantācija (16 dienas līdz 18 gadu vecumā, mediānais vecums 2,5 gadi) vismaz 14 dienas divas reizes dienā intravenozi saņēma 5 mg/kg lielas ganciklovīra devas, un pēc tam apsteidzoši tika kontrolēta CMV polimerāzes ķēdes reakcija (PQR). Tika uzskatīts, ka 43 pacientiem ir liels CMV infekcijas risks, 79 pacientiem bija parasts riska līmenis. 34,4 % ar PQR palīdzību tika atklāta asimptomātiska CMV infekcija, un liels riskam pakļautajiem pacientiem tās iespējamība bija lielāka nekā pacientiem ar parastu riska līmeni (58,1 pret 21,8 %, $p = 0,0001$). 12 pacientiem (9,8 %) attīstījās CMV izraisīta slimība (8 liels riskam pakļautiem pacientiem un 4 pacientiem ar parasto risku, $p = 0,03$). Trijiem pacientiem akūta atgrūšana attīstījās 6 mēnešu laikā pēc CMV infekcijas atklāšanas, bet 13 pacientiem atgrūšana bija pirms CMV infekcijas. Ar CMV saistīti nāves gadījumi netika novēroti. 38,5 % pacientu pretvīrusu zāles turpināja lietot arī pēc sākotnējā pēcoperācijas profilakses perioda.

Retrospektīvās analīzes laikā tika salīdzināts ganciklovīra un valganciklovīra drošums un efektivitāte 92 pediatriskiem nieru un/vai aknu transplantātu recipientiem (7 mēnešus līdz 18 gadu vecumā, mediānais vecums – 9 gadi). Visi bērni pēc transplantācijas 2 nedēļu garumā divas reizes dienā intravenozi saņēma 5 mg/kg ganciklovīra devas. Pēc tam pirms 2004. gada ārstētie bērni trīs reizes dienā saņēma iekšķīgi 30 mg/kg ganciklovīra devas līdz 1 g vienā reizē ($n = 41$), bet pēc 2004. gada ārstētie bērni vienu reizi dienā saņēma līdz 900 mg valganciklovīra devas ($n = 51$). CMV infekcijas kopējā sastopamība bija 16 % (15 no 92 pacientiem). Abās grupās laiks līdz CMV infekcijas rašanās brīdim bija līdzīgs.

Randomizētā kontrolētā pētījumā 100 jaundzimušo (≤ 1 mēneša vecumā), kuriem bija simptomātiska iedzimta CMV izraisīta slimība ar CNS iesaisti, 6 nedēļu garumā ik pēc 12 stundām intravenozi saņēma 6 mg/kg ganciklovīra devas vai nesaņēma nekādas zāles. No pētījumā iekļautajiem 100 pacientiem 42 atbilda visiem pētījuma kritērijiem, un tika veikti audiometriski izmeklējumi pētījuma sākumā un pēc sešus mēnešus ilgās novērošanas. No šiem pacientiem 25 pacienti saņēma ganciklovīru, un 17 pacienti nesaņēma nekādas zāles. 21 no 25 ganciklovīru saņēmušajiem pacientiem uzlabojās dzirde vai arī laikā no pētījuma sākuma līdz sestajam mēnesim saglabājās normāla dzirde, salīdzinot ar 10 no 17 pacientiem kontroles grupā (attieciņi 84 % un 59 % pacientu, $p = 0,06$). Nevienam no ganciklovīru saņēmušajiem pacientiem laikā no pētījuma sākuma līdz sestajam mēnesim nepasliktinājās dzirde, bet kontroles grupā tas tika novērots 7 pacientiem ($p < 0,01$). Līdz pirmajam gadam pēc pētījuma sākuma 5 no 24 ganciklovīru saņēmušajiem pacientiem un 13 no 19 kontroles grupas pacientiem pasliktinājās dzirde ($p < 0,01$). Pētījuma gaitā 29 no 46 ar ganciklovīru ārstēto pacientu bija neitropēnija, salīdzinot ar 9 no 43 pacientiem kontroles grupā ($p < 0,1$). Pētījuma laikā bija deviņi nāves gadījumi – 3 gadījumi ganciklovīra grupā un 6 kontroles grupā. Neviena nāves gadījums nebija saistīts ar pētāmo zāļu lietošanu.

Randomizētā kontrolētā 3. fāzes pētījumā 100 jaundzimušo (3–33 dienu vecumā, vecuma mediāna 12 dienas), kuriem bija smaga simptomātiska iedzimta CMV izraisīta slimība ar CNS iesaisti, vai nu 6 nedēļu garumā divas reizes dienā intravenozi saņēma 6 mg/kg ganciklovīra devas ($n = 48$) vai nesaņēma nekādas pretvīrusu zāles ($n = 52$). Salīdzinājumā ar pretvīrusu zāles nesaņēmušajiem pacientiem ganciklovīru saņēmušajiem zīdaiņiem pēc 6 un 12 mēnešiem bija uzlabojušies ar nervu sistēmu un attīstību saistītie iznākumi. Lai gan ganciklovīru saņēmušajiem pacientiem retāk bija kavēta attīstība un bija normai tuvāki neiroloģiskie iznākumi, vairums pacientu 6 nedēļu, 6 mēnešu vai

12 mēnešu vecumā joprojām bija atpalikuši no attīstības līmeņa, kas uzskatāms par normālu. Šajā pētījumā netika vērtēts drošums.

Retrospektīvā pētījumā tika vērtēta pretvīrusu zāļu ietekme uz vēlīnu dzirdes zudumu zīdaiņiem ar iedzimtu CMV infekciju (4–34 mēnešu vecumā, vidējais vecums $10,3 \pm 7,8$ mēneši, mediānais vecums 8 mēneši). Pētījumā bija iekļauts 21 zīdains ar normālu dzirdi piedzimstot un kuriem attīstījās vēlīns dzirdes zudums. Pretvīrusu terapijai saņēma vai nu:

– intravenozi ievadītu ganciklovīru 5mg/kg dienā 6 nedēļas ilgi, pēc tam 6 nedēļas perorāli lietojot valganciklovīru 17mg/kg devā divas reizes dienā, tad vienu reizi dienā līdz 1 gada vecumam, vai
– perorāli lietojamu valganciklovīru 17 mg/kg devā divas reizes dienā 12 nedēļas ilgi, pēc tam vienu reizi dienā 9 mēnešus ilgi.

Nevienam bērnam nebija nepieciešams kohleārais implants, un 83 % pacientu, kuriem pētījuma sākumā bija dzirdes zudums, dzirde uzlabojās. Vienīgā ziņotā blakusparādība bija neitropēnija, un tās dēļ nebija jāpārtrauc neviena bērna ārstēšana.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ganciklovīra farmakokinētika ir vērtēta HIV un CMV seropozitīvu pacientu, AIDS un CMV izraisīta retinīta slimnieku organismā, kā arī to pacientu organismā, kuriem masīvo orgānu transplantācija.

Izkliede

Ir korelācija starp intravenozi ievadīta ganciklovīra izkļiedes tilpumu un pacienta ķermeņa masu. Līdzsvara stāvoklī izkļiedes tilpums ir 0,54–0,87 l/kg. Ja ganciklovīra koncentrācija bija 0,5–51 µg/ml, ar plazmas proteīniem saistījās 1–2 % vielas. Ganciklovīrs iekļūst muguras smadzeņu šķidrumā, kur tā novērotā koncentrācija ir sasniegusi 24–67 % no koncentrācijas plazmā.

Biotransformācija

Ganciklovīra metabolisms ir maznozīmīgs.

Eliminācija

Ganciklovīrs galvenokārt tiek izvadīts caur nierēm glomerulāras filtrācijas un aktīvas tubulāras sekrēcijas ceļā. Pacientiem ar normālu nieru funkciju vairāk nekā 90 % intravenozi ievadītas ganciklovīra devas 24 stundu laikā nonāk urīnā neizmainītā formā. Vidējais sistēmiskā klīrensa ātrums ir no $2,64 \pm 0,38$ ml/min/kg ($n = 15$) līdz $4,52 \pm 2,79$ ml/min/kg ($n = 6$), un nieru klīrensa ātrums ir no $2,57 \pm 0,69$ ml/min/kg ($n = 15$) līdz $3,48 \pm 0,68$ ml/min/kg ($n = 20$), kas atbilst 90–101 % ievadītā ganciklovīra. Pacientiem, kuriem nav nieru darbības traucējumu, eliminācijas pusperiods ir no $2,73 \pm 1,29$ ($n = 6$) līdz $3,98 \pm 1,78$ stundām ($n = 8$).

Linearitāte/nelinearitāte

Intravenozi ievadītu 1,6–5,0 mg/kg ganciklovīra devu farmakokinētika ir lineāra.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Ir lineāra korelācija starp ganciklovīra kopējo klīrensu no plazmas un kreatinīna klīrensu. Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem novērotais vidējais sistēmiskā klīrensa ātrums bija attiecīgi 2,1, 1,0 un 0,3 ml/min/kg. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem pagarinās ganciklovīra eliminācijas pusperiods, un atkarībā no nieru funkcijas tas ilgst 6–17 stundas (informāciju par devas pielāgošanu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Kreatinīna līmenis serumā (μmol/l)	Kreatinīna klīrenss (ml/min)	Ganciklovīra sistēmiskais klīrenss no plazmas (ml/min)	Ganciklovīra vidējais pusperiods plazmā (stundas)
<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

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem, kuriem tiek veikta hemodialīze

Pēc ganciklovīra intravenozas ievadīšanas 4 stundas ilga hemodialīzes seansa laikā hemodialīze par 50 % samazina ganciklovīra koncentrāciju plazmā.

Periodiskas hemodialīzes gadījumos aprēķinātais ganciklovīra klīrenss bija 42–92 ml/min, rezultātā laikā starp hemodialīzes seansi pusperiods bija 3,3–4,5 stundas. Viena dialīzes seansa laikā izvadītā ganciklovīra daļa bija 50–63 %. Ilgstošas dialīzes gadījumos aprēķinātais ganciklovīra klīrenss bija lēnāks (4,0–29,6 ml/min), tomēr laikā starp devu ievadīšanu izvadītā ganciklovīra daudzums bija lielāks.

Pediātriskā populācija

Intravenozi ievadīta ganciklovīra farmakokinētika ir pētīta ar 2–49 dienas veciem jaundzimušajiem, ievadot 4 mg/kg (n = 14) un 6 mg/kg (n = 13) devas. Vidējā C_{max} bija $5,5 \pm 6$ μg/ml pēc 4 mg/kg lielas devas un $7,0 \pm 1,6$ μg/ml pēc 6 mg/kg devas. Vidējās vērtības, kas raksturo izkliedes tilpumu līdzsvara apstākļos (0,7 l/kg) un sistēmiskā klīrensa ātrumu ($3,15 \pm 0,47$ ml/min/kg pēc 4 mg/kg devas un $3,55 \pm 0,35$ ml/min/kg pēc 6 mg/kg devas), bija līdzīgas tām, kas novērotas pieaugušajiem ar normālu nieru funkciju.

Intravenozi ievadīta ganciklovīra farmakokinētika ir pētīta arī ar 9 mēnešus līdz 12 gadus veciem zīdaiņiem un bērniem. Ganciklovīra farmakokinētikas īpašības pēc vienreizēju vai ik pēc 12 stundām atkārtotu 5 mg/kg devu intravenozas ievadīšanas neatšķīrās. Iedarbības intensitāte, kas izteikta kā $AUC_{0-\infty}$ 1. un 14. dienā, bija attiecīgi $19,4 \pm 7,1$ un $24,1 \pm 14,6$ μg.h/ml, un atbilstošās C_{max} vērtības bija $7,59 \pm 3,21$ μg/ml (1. dienā) un $8,31 \pm 4,9$ μg/ml (14. dienā). Iedarbības intensitātes diapazons bija līdzīgs tam, kas novērots pieaugušajiem. Atbilstošās vidējo sistēmisko klīrensu, vidējo nieru klīrensu un vidējo eliminācijas pusperiodu raksturojošās vērtības bija attiecīgi $4,66 \pm 1,72$ ml/min/kg, $3,49 \pm 2,40$ ml/min/kg un $2,49 \pm 0,57$ stundas. Intravenozi ievadīta ganciklovīra farmakokinētika zīdaiņu un bērnu organismā atbilda tai, kas novērota jaundzimušo un pieaugušo organismā.

Gados vecāki pacienti

Pētījumi ar pacientiem pēc 65 gadu vecuma nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ganciklovīrs ir bijis mutagēns peļu limfomas šūnās un klastogēns zīdītāju šūnās. Šādi rezultāti atbilst kancerogenitāti apstiprinošiem rezultātiem, kas iegūti pētījumā par ganciklovīru pelēm. Ganciklovīrs ir potenciāli kancerogēna viela.

Ganciklovīrs dzīvniekiem izraisa fertilitātes traucējumus, kā arī ir teratogēns. Ņemot vērā ar dzīvniekiem veiktajos pētījumos iegūtos rezultātus, kas liecina, ka ganciklovīra sistēmiska iedarbība, kas mazāka par terapeitisko, ir izraisījusi aspermatogēnēzi, tiek uzskatīts, ka ganciklovīrs kavē cilvēka spermatogēnēzi.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs hidroksīds (pH korekcijai)
Sālsskābe (pH korekcijai)

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst lietot maisījumā ar citām zālēm, izņemot tās, kas minētas 6.6. apakšpunktā. Neizmantojot parabēnu (parahidroksibenzoātu) saturošu bakteriostatisku injekciju ūdeni, jo parabēni nav saderīgi ar Cymevene un var izraisīt nogulšņu veidošanos.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Pēc izšķīdināšanas:

Ir pierādīts, ka pēc izšķīdināšanas injekciju ūdenī pagatavotais šķīdums ir ķīmiski un fizikāli stabils 12 stundas uzglabājot 25 °C temperatūrā. Neuzglabāt ledusskapī vai nesasaldēt.

No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek lietots tūlīt, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs.

Pēc atšķaidīšanas:

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta, 24 stundas uzglabājot 2–8 °C temperatūrā (nesasaldēt).

No mikrobioloģiskā viedokļa Cymevene infūzijas šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek nekavējoties izlietots, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un uzglabājot 2–8 °C temperatūrā, nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām, ja vien šķīdināšana un atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Šo zāļu uzglabāšanas apstākļus pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

10 ml tilpuma vienas devas flakoni ar gumijas aizbāzni, kam ir fluorsveķu laminējums, un alumīnija plombējumu ar noņemamu vāciņu.

Pieejams iepakojumos pa 1 vai 5 flakoniem.

Visu lielumu iepakojumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ar Cymevene jārīkojas piesardzīgi.

Tā kā Cymevene tiek uzskatīts par potenciāli teratogēnu un kancerogēnu cilvēkam, ar to jārīkojas piesardzīgi. Jāizvairās no flakonos esošā pulvera ieelpošanas vai tiešas saskares ar to vai tiešas pagatavotā šķīduma saskares ar ādu vai gļotādām. Cymevene šķīdumi ir sārmaini (pH ~ 11). Ja tie ir saskārušies ar ādu vai gļotādām, rūpīgi nomazgājiet skarto vietu ar ziepēm un ūdeni, acis pamatīgi jāskalo ar tīru ūdeni.

Koncentrētā šķīduma pagatavošana

Šķīdinot liofilizēto Cymevene, jāievēro aseptiskas darba metodes..

1. Jānoņem noņemamais vāciņš, lai atsegtu gumijas aizbāžņa centrālo daļu. Šļircē jāievelk 10 ml injekciju ūdens un caur gumijas aizbāžņa centrālo daļu lēni jāinjicē flakonā, adatu vēršot pret tā sienu. **Neizmantot parabēnu (parahidroksibenzoātu) saturošu bakteriostatisku injekciju ūdeni, jo parabēni nav saderīgi ar Cymevene.**

2. Flakona saturs ar apļveida kustību uzmanīgi jāsakalo, lai zāles tiktu pilnībā samitrinātas.

3. Flakons dažas minūtes uzmanīgi jāgroza vai tā saturs ar apļveida kustību jāsakalo, lai iegūtu dzidru šķīdumu.

4. Pirms atšķaidīšanas ar saderīgu šķīdinātāju pagatavotais šķīdums rūpīgi jāpārbauda, lai nodrošinātu, ka visas zāles ir izšķīdinātas, un ka šķīdums praktiski nesatur redzamas daļiņas. Pagatavotie Cymevene šķīdumi ir vai nu bezkrāsaini vai gaišdzeltēni.

Pagatavotā koncentrāta uzglabāšanas apstākļus skatīt 6.3. apakšpunktā.

Pilnībā atšķaidīta infūzijas šķīduma pagatavošana

Nemot vērā pacienta ķermeņa masu, ar šļirci no flakona jāpaņem atbilstošs koncentrāta tilpums, un jāatšķaida ar atbilstošu infūzijas šķīduma daudzumu. Pagatavotajam šķīdumam jāpievieno 100 ml šķīdinātāja. Nav ieteicams izmantot infūzijas šķīdumus, kuru koncentrācija ir lielāka par 10 mg/ml. Pierādīts, ka ar Cymevene ķīmiski un fizikāli sader nātrija hlorīda, 5 % glikozes, Ringera vai Ringera-laktāta šķīdums.

Cymevene nedrīkst lietot maisījumā ar citām intravenozi ievadāmām zālēm.

Atšķaidītais šķīdums jāievada vienu stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, kā norādīts 4.2. apakšpunktā. Neinjicēt intramuskulāri vai subkutāni, jo ganciklovīra šķīduma augstā pH līmeņa (~ 11) dēļ ir iespējams smags audu kairinājums.

Atšķaidītā infūzijas šķīduma uzglabāšanas apstākļus skatīt 6.3 apakšpunktā.

Iznīcināšana

Tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[skatīt I pielikumu – aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

<{tel.}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

[Aizpilda nacionāli]

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: {DD mēnesis GGGG}

Pēdējās pārreģistrācijas datums: {DD mēnesis GGGG}

[Aizpilda nacionāli]

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

<{MM/GGGG}>

<{DD/MM/GGGG}>

<{DD mēnesis GGGG}>

[Aizpilda nacionāli]

MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

{(Piešķirtais) nosaukums un sinonīmisku nosaukumu zāles (skatīt I pielikumu) stiprums un zāļu forma}

[skatīt I pielikumu – aizpilda nacionāli]

Ganciclovīrum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir ganciklovīra nātrija sāls, kas atbilst 500 mg ganciklovīra

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šīs zāles satur nātriju. Sīkākai informācijai izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūzijas šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

1 flakons

5 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Jāizvairās no tiešas saskares ar flakonā esošo pulveri vai tā ieelpošanas vai pagatavotā šķīduma tiešas saskares ar ādu vai gļotādām.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[skatīt I pielikumu – aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

<{tel.}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

[Aizpilda nacionāli]

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

[Aizpilda nacionāli]

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

{(Piešķirtais) nosaukums un sinonīmisku nosaukumu zāles (skatīt I pielikumu) stiprums un zāļu forma}

[skatīt I pielikumu – aizpilda nacionāli]

Ganciclovirum

i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

500 mg

6. CITA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Cymevene un sinonīmisku nosaukumu zāles (skatīt I pielikumu) 500 mg pulveris injekciju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

[skatīt I pielikumu – aizpilda nacionāli]
ganciclovīrums

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Cymevene un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Cymevene lietošanas
3. Kā lietot Cymevene
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Cymevene
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Cymevene un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Cymevene

Cymevene satur aktīvo vielu ganciklovīru. Tas pieder pie zāļu grupas, kas tiek saukta par pretvīrusu līdzekļiem.

Kādam nolūkam tiek lietots Cymevene

Cymevene tiek lietots, lai ārstētu slimības, ko izraisa vīruss, ko sauc par citomegalovīrusu (CMV) pacientiem ar vāju imūno sistēmu. Tas tiek lietots arī CMV infekcijas profilaksei pēc orgāna transplantācijas vai ķīmijterapijas laikā.

Cymevene tiek lietots pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma.

- CMV var skart jebkuru ķermeņa daļu, arī tīkleni acs mugurējā daļā – tas nozīmē, ka šis vīruss var izraisīt redzes traucējumus.
- CMV var skart ikvienu, tomēr tas īpaši apdraud cilvēkus ar vāju imūnsistēmu. Šādiem cilvēkiem CMV var izraisīt nopietnu slimību. Imūnsistēmas vājumam var izraisīt citas slimības (piemēram, AIDS) vai zāļu lietošana (piemēram, ķīmijterapija vai imūnsistēmas darbību nomācošas zāles).

2. Kas Jums jāzina pirms Cymevene lietošanas

Nelietojiet Cymevene šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret ganciklovīru, valganciklovīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja barojat ar krūti (skatīt apakšpunktu “Barošana ar krūti”).

Nelietojiet Cymevene, ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums. Neskaidrību gadījumā pirms Cymevene lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Cymevene lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums:

- ir alerģija pret aciklovīru, valaciklovīru, penciklovīru vai famciklovīru – šīs ir citas zāles, kas tiek lietotas pret vīrusu infekcijām;
- asinīs ir samazināts balto asins šūnu, sarkano asins šūnu vai trombocītu skaits – pirms sākt ārstēšanu, kā arī tās laikā Jūsu ārsts veiks asinsanalīzes;
- kādreiz zāļu lietošanas dēļ ir bijis samazināts asins šūnu skaits;
- ir nieru darbības traucējumi – ārstam vajadzēs Jums parakstīt mazāku devu un ārstēšanas laikā biežāk kontrolēt asins šūnu skaitu;
- ir jāsaņem staru terapija.

Ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums (vai kaut kas nav skaidrs), pirms Cymevene lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Uzmanieties no blakusparādībām

Cymevene var izraisīt dažas nopietnas blakusparādības, par kurām Jums nekavējoties jāinformē ārsts. Cymevene lietošanas laikā uzmanieties no turpmāk minētajām blakusparādībām – ārsts Jums var likt pārtraukt Cymevene lietošanu, un Jums var būt nepieciešama steidzama medicīniska palīdzība:

- samazināts balto asins šūnu skaits – kopā ar infekcijas pazīmēm, piemēram, kakla iekaisumu, čūlām mutē vai drudzi;
- samazināts sarkano asins šūnu skaits – pazīmes ir elpas trūkums vai noguruma sajūta, sirdsklauves vai ādas bālums;
- samazināts trombocītu skaits asinīs – pazīmes ir asiņošana vai zilumu rašanās vieglāk nekā parasti, asinis urīnā vai izkārnījumos vai smaganu asiņošana, turklāt asiņošana var būt smaga;
- alerģiska reakcija – pazīmes var būt ādas apsārtums kopā ar niezi, rīkles, sejas, lūpu vai mutes tūska vai apgrūtināta rīšana vai elpošana.

Ja pamanāt kādu no iepriekšminētajām nopietnajām blakusparādībām, nekavējoties informējiet par to ārstu. Skatīt apakšpunktu “Nopietnas blakusparādības” 4. punkta sākumā.

Analīzes un pārbaudes

Cymevene lietošanas laikā ārsts regulāri veiks asinsanalīzes, lai pārbaudītu, vai saņemat piemērotu zāļu devu. Pirmajās divās nedēļās šīs asinsanalīzes būs biežas. Vēlāk tās tiks veiktas retāk.

Bērni un pusaudži

Informācija par Cymevene drošumu vai efektivitāti bērniem līdz 12 gadu vecumam ir ierobežota.

Citas zāles un Cymevene

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Ir īpaši svarīgi pastāstīt savam ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- imipenēmu vai cilastatīnu – lieto pret bakteriālām infekcijām;
- pentamidīnu – lieto pret parazitāriem vai plaušu infekcijām;
- flucitozīnu vai amfotericīnu B – lieto pret sēnīšu infekcijām;
- trimetoprīmu, trimetoprīma un sulfametoksazola kombināciju vai dapsonu – lieto pret bakteriālām infekcijām;
- probenecīdu – lieto pret podagru;
- mikofenolāta mofetilu – lieto pēc orgānu transplantācijas;
- vinkristīnu, vinblastīnu, doksorubicīnu – lieto vēža ārstēšanai;
- hidroksiurīnvielu – lieto tā saukto policitēmiju, sirpjveida šūnu slimības un vēža ārstēšanai;
- didanozīnu, stavudīnu, zidovudīnu vai jebkuras citas zāles HIV ārstēšanai.

Ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums (vai kaut kas nav skaidrs), pirms Cymevene lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Grūtniecība

Cymevene lietošana grūtniecēm nav atļauta, ja vien mātes ieguvums neatsver risku nedzimušajam bērnam.

Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, nelietojiet šīs zāles bez ārsta norādījuma, jo Cymevene var kaitēt vēl nedzimušajam bērnam.

Kontracepcija

Šo zāļu lietošanas laikā Jums nedrīkst iestāties grūtniecība, jo tās var ietekmēt nedzimušo bērnu.

Sievietēm

Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, Cymevene lietošanas laikā jāizmanto kontracepcija. Tās izmantošana jāturpina arī 30 dienas pēc Cymevene lietošanas pārtraukšanas.

Vīriešiem

Ja esat vīrietis, un Jūsu dzimumpartneri var iestāties grūtniecība, Cymevene lietošanas laikā jāizmanto barjermetodes kontracepcija (piemēram, prezervatīvi). To lietošana jāturpina arī 90 dienas pēc Cymevene lietošanas pārtraukšanas.

Ja Cymevene lietošanas laikā Jums vai Jūsu dzimumpartneri iestājas grūtniecība, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu.

Barošana ar krūti

Nelietojiet Cymevene, ja barojiet bērnu ar krūti. Ja ārsts vēlas, lai Jūs sāktu lietot Cymevene, pirms tā lietošanas uzsākšanas Jums jāpārtrauc barot bērnu ar krūti, jo Cymevene var izdalīties mātes pienā.

Fertilitāte

Cymevene var ietekmēt fertilitāti. Vīrieša organismā Cymevene var uz laiku vai paliekoši pārtraukt spermatozoīdu veidošanos. Ja plānojat bērnu, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms Cymevene lietošanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Cymevene lietošanas laikā Jums ir iespējama miegainība, reiboņi, apjukums vai trīce, var arī rasties līdzsvara sajūtas zudums vai krampji. Šādā gadījumā nevadiet transportlīdzekli un nestrādājiet ne ar kādiem instrumentiem vai iekārtām.

Cymevene satur nātriju

Katra 500 mg Cymevene deva satur 43 mg nātrija. Tas jāņem vērā pacientiem, kuriem noteikta diēta ar kontrolētu nātrija saturu.

3. Kā lietot Cymevene

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Šo zāļu lietošana

Cymevene Jums ievadīs ārsts vai medmāsa. To Jums ievadīs izmantojot vēnā ievadītu caurulīti. Šāda ievadīšana tiek saukta par intravenozu infūziju, un parasti tā aizņems vienu stundu.

Katram pacientam Cymevene deva atšķiras. Ārsts noteiks Jums nepieciešamo devu. Tā būs atkarīga no:

- Jūsu ķermeņa masas;
- Jūsu vecuma;
- tā, cik labi darbojas Jūsu nieres;

- Jūsu asinsainas;
- tā, kādam nolūkam Jums jālieto šīs zāles.

Var mainīties arī tas, cik bieži un cik ilgi Jums jālieto Cymevene.

- Parasti ārstēšana tiek sākta ar vienu vai divām infūzijām dienā.
- Ja Jums tiks izdarītas divas infūzijas dienā, tās tiks turpinātas ne ilgāk kā 21 dienu.
- Pēc tam ārsts Jums var izrakstīt vienu infūziju dienā.

Pacienti ar nieru vai asins sistēmas darbības traucējumiem

Ja Jums ir kādi nieru vai asins sistēmas darbības traucējumi, Jūsu ārsts var ieteikt mazāku Cymevene devu un ārstēšanas laikā biežāk kontrolēt Jūsu asinsainu.

Ja esat saņēmis Cymevene vairāk nekā noteikts

Ja Jums šķiet, ka esat saņēmis vairāk Cymevene nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Pēc pārdozēšanas Jums ir iespējami šādi simptomi:

- sāpes vēderā, caureja vai vemšana;
- trīce vai krampji;
- asinis urīnā;
- nieru vai aknu darbības traucējumi;
- asinsainas pārmaiņas.

Ja Jūs pārtraucat lietot Cymevene

Nepārtrauciet Cymevene lietošanu, vispirms nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Šīs zāles var izraisīt turpmāk aprakstītās blakusparādības:

Nopietnas blakusparādības

Ja pamanāt jebkuru no turpmāk minētām nopietnām blakusparādībām, nekavējoties informējiet ārstu – viņš var likt pārtraukt Cymevene lietošanu, un Jums var būt nepieciešama steidzama medicīniska palīdzība:

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- samazināts balto asins šūnu skaits - kopā ar infekcijas pazīmēm, piemēram, kakla iekaisumu, čūlām mutē vai drudzi;
- samazināts sarkano asins šūnu skaits - pazīmes ir elpas trūkums vai noguruma sajūta, sirdsklauves vai ādas bālums.

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

- samazināts trombocītu skaits asinīs - pazīmes ir asiņošana vai zilumu rašanās vieglāk nekā parasti, asinis urīnā vai izkārnījumos vai smaganu asiņošana, turklāt asiņošana var būt smaga.

Retāk: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem:

- alerģiska reakcija - pazīmes var būt ādas apsārtums kopā ar niezi, rīkles, sejas, lūpu vai mutes tūska vai apgrūtināta rīšana vai elpošana.

Ja pamanāt kādu no iepriekšminētām blakusparādībām, nekavējoties informējiet par to ārstu.

Citas blakusparādības

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Jums ir kāda no turpmāk minētām blakusparādībām.

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- caureja;
- elpas trūkuma sajūta.

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

- galvassāpes;
- miega traucējumi;
- drudzis, drebuļi un svīšana naktīs;
- noguruma sajūta, reibonis, vājums vai slikta vispārējā pašsajūta;
- depresijas, trauksmes un apjukuma sajūta, domāšanas traucējumi;
- sāpes;
- ausu sāpes;
- roku un kāju vājuma vai nejutīguma sajūta, kas var ietekmēt līdzsvaru;
- muskuļu sāpes vai spazmas;
- sāpes mugurā, krūtīs vai locītavās;
- redzes traucējumi vai acu sāpes;
- ekzēma, ādas pārmaiņas, nieze;
- taustes sajūtas pārmaiņas, tirpšana, kairinājuma, durstīšanas vai dedzināšanas sajūta;
- krampji;
- klepus;
- slikta dūša vai vemšana;
- apgrūtināta rīšana;
- garšas sajūtas pārmaiņas;
- ēstgribas zudums, anoreksija vai ķermeņa masas samazināšanās;
- sāpes vēderā, aizcietējums, meteorisms, gremošanas traucējumi;
- urīnceļu infekcija - pazīmes var būt drudzis, biežāka urinēšana un sāpes urinēšanas laikā;
- piena sēnīte (arī mutē);
- bakteriāla ādas infekcija - pazīmes var būt ādas apsārtums, sāpes un tūska;
- asiņu saindēšanās (sepsē);
- asinsainas pārmaiņas;
- aknu un nieru darbības traucējumi, kas ir pierādīti analīzēs;
- ādas reakcija injekcijas vietā, piemēram, iekaisums, sāpes un tūska.

Retāk: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem

- matu izkrišana;
- kurlums;
- čūlas mutē;
- nātrene, ādas sausums;
- uzbudinājuma vai nervozitātes sajūta;
- acu infekcija (konjunktivīts);
- patoloģiskas domas vai sajūtas, zaudējot kontaktu ar realitāti;
- asinis urīnā;
- trīce vai ķermeņa raustīšanās;
- vēdera uzpūšanās;
- sirds ritma traucējumi;
- zems asinsspiediens, kas var izraisīt reiboni vai ģībšanu;
- nopietni nieru darbības traucējumi, kas ir pierādīti analīzēs;
- samazināts sarkano asins šūnu skaits, kas ir pierādīts analīzēs;
- vīriešu neauglība - skatīt sadaļu "Fertilitāte";
- pankreatīts - pazīmes var būt sāpes vēderā, kas izstaro uz muguru.

Reti: var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem:

- izsitumi;
- halucinācijas – maldīga dzirdes vai redzes uztvere.

Bērniem un pusaudžiem novērotās blakusparādības

Bērniem vairāk ir iespējamās šādas blakusparādības:

- drudzis;
- sāpes vēderā;
- samazināts balto asins šūnu skaits asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Cymevene

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Pulveris: nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi. Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Pēc izšķīdināšanas:

Ir pierādīts, ka pēc izšķīdināšanas injekciju ūdenī pagatavotais šķīdums ir ķīmiski un fizikāli stabils 12 stundas uzglabājot 25 °C temperatūrā. Neuzglabāt ledusskapī vai nesasaldēt.

No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek lietots tūlīt, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs.

Pēc atšķaidīšanas ar infūzijas šķīdumiem (0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu, 5 % glikozes šķīdumu, Ringera vai Ringera-laktāta šķīdumu):

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta, 24 stundas uzglabājot 2–8 °C temperatūrā (nesasaldēt).

No mikrobioloģiskā viedokļa Cymevene infūzijas šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek nekavējoties izlietots, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un uzglabājot 2–8 °C temperatūrā, nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām, ja vien šķīdināšana un atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Cymevene satur

- Aktīvā viela ir ganciklovīrs. Katrs stikla flakons satur 500 mg ganciklovīra tā nātrija sāls formā. Pēc pulvera izšķīdināšanas 1 ml šķīduma satur 50 mg ganciklovīra.
- Citas sastāvdaļas ir nātrija hidroksīds un sālsskābe.

Cymevene ārējais izskats un iepakojums

Cymevene ir balts vai gandrīz balts pulveris infūzijas šķīduma koncentrāta pagatavošanai, kas pieejams vienas devas flakonos ar gumijas aizbāzni un alumīnija plombējumu ar noņemamu vāciņu. Pagatavots Cymevene šķīdums ir vai nu bezkrāsains, vai gaišdzeltens.

Cymevene ir pieejams iepakojumos pa 1 vai 5 flakoniem. Visu lielumu iepakojumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Šīs zāles Eiropas ekonomiskās zonas (EEZ) dalībvalstīs ir reģistrētas ar šādiem nosaukumiem:

<{Dalībvalsts nosaukums}> <{Zāļu nosaukums}>

<{Dalībvalsts nosaukums}> <{Zāļu nosaukums}>

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}> <{mēnesis GGGG}.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras (EMA) tīmekļa vietnē:

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

Turpmākā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU UN RĪKOŠANOS

Visu ārstiem paredzēto informāciju lūdzam skatīt zāļu aprakstā.

Lietošanas veids

Piesardzība:

Ganciklovīrs jāievada ar intravenozu infūziju 1 stundā, un tā koncentrācija nedrīkst pārsniegt 10 mg/ml. To nedrīkst ievadīt ar ātru vai bolus intravenozu injekciju, jo tā tiek panākts pārmērīgi augsts ganciklovīra līmenis plazmā, kas var pastiprināt tā toksiskumu.

To nedrīkst ievadīt ar intramuskulāru vai subkutānu injekciju, jo ganciklovīra šķīdumu lielā pH (~11) dēļ var rasties stiprs audu kairinājums.

Nedrīkst pārsniegt ieteikto devu, lietošanas biežumu un infūzijas ātrumu.

Cymevene ir pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai. Pēc pulvera izšķīdināšanas Cymevene ir bezkrāsains vai iedzeltens šķīdums, kas praktiski nesatur saskatāmas daļiņas.

Infūziju ievada vēnā ar pietiekamu asins plūsmu, ieteicams, caur platmasas kanulu.

Ar Cymevene jārīkojas piesardzīgi.

Tā kā Cymevene tiek uzskatīts par potenciāli teratogēnu un kancerogēnu cilvēkam, ar to jārīkojas piesardzīgi. Jāizvairās no flakonos esošā pulvera ieelpošanas vai tiešas saskares ar to vai tiešas pagatavotā šķīduma saskares ar ādu vai gļotādām. Cymevene šķīdumi ir sārmaini (pH ~ 11). Ja tie ir saskārušies ar ādu vai gļotādām, rūpīgi nomazgājiet skarto vietu ar ziepēm un ūdeni, acis pamatīgi jāskalo ar tīru ūdeni.

Koncentrāta šķīduma pagatavošana

Šķīdinot liofilizēto Cymevene, jāievēro aseptiskas darba metodes.

1. Jānoņem noņemamais vāciņš, lai atsegtu gumijas aizbāžņa centrālo daļu. Šļircē jāievelk 10 ml injekciju ūdens un caur gumijas aizbāžņa centrālo daļu lēni jāinjicē flakonā, adatu vēršot pret tā sienu. **Neizmantojot parabēnu (parahidroksibenzoātu) saturošu bakteriostatisku injekciju ūdeni, jo parabēni nav saderīgi ar Cymevene.**

2. Flakona saturs ar aplveida kustību uzmanīgi jāskalo, lai zāles tiktu pilnībā samitrinātas.

3. Flakons dažas minūtes uzmanīgi jāgroza vai tā saturs ar aplveida kustību jāskalo, lai iegūtu dzidru šķīdumu.

4. Pirms atšķaidīšanas ar saderīgu šķīdinātāju pagatavotais šķīdums rūpīgi jāpārbauda, lai nodrošinātu, ka visas zāles ir izšķīdinātas, un ka šķīdums praktiski nesatur redzamas daļiņas. Pagatavotie Cymevene šķīdumi ir vai nu bezkrāsaini vai gaišdzeltēni.

Pilnībā atšķaidīta infūzijas šķīduma pagatavošana

Ņemot vērā pacienta ķermeņa masu, ar šļirci no flakona jāpaņem atbilstošs koncentrāta tilpums, un jāatšķaida ar atbilstošu infūzijas šķīduma daudzumu. Pagatavotajam šķīdumam jāpievieno 100 ml šķīdinātāja. Nav ieteicams izmantot infūzijas šķīdumus, kuru koncentrācija ir lielāka par 10 mg/ml. Pierādīts, ka ar Cymevene ķīmiski un fizikāli sader nātrija hlorīda, 5 % glikozes, Ringera vai Ringera-laktāta šķīdums.

Cymevene nedrīkst lietot maisījumā ar citām intravenozi ievadāmām zālēm.

Atšķaidītais šķīdums jāievada vienu stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā, kā norādīts 4.2. apakšpunktā. Neinjicēt intramuskulāri vai subkutāni, jo ganciklovīra šķīduma augstā pH līmeņa (~ 11) dēļ ir iespējams smags audu kairinājums.

Iznīcināšana

Tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.