

BIJLAGE III
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

NB:

Deze Samenvatting van de productkenmerken, Etikettering en Bijsluiter zijn de uitkomst van de Referral procedure.

De productinformatie kan vervolgens worden geüpdatet door de bevoegde autoriteiten van de lidstaat, waar toepasselijk in samenwerking met de referentielidstaat, overeenkomstige de procedures neergelegd in hoofdstuk 4 van titel III van Richtlijn 2001/83/EG.

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cymevene en verwante namen (zie bijlage I) 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

[zie bijlage I – nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 500 mg ganciclovir (als ganciclovirnatrium).

Na reconstitutie met 10 ml water voor injecties bevat elke ml 50 mg ganciclovir.

Hulpstof met bekend effect: ongeveer 43 mg (2 mEq) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Witte tot gebroken witte compacte koek.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cymevene is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder voor de:

- behandeling van cytomegalovirus (CMV)-aandoening bij immuungecompromitteerde patiënten;
- preventie van CMV-aandoening bij patiënten met een immuunsuppressie veroorzaakt door een geneesmiddel (bijvoorbeeld na een orgaantransplantatie of chemotherapie bij kanker).

Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antivirale middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling van CMV-aandoening bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met een normale nierfunctie

- Inductiebehandeling: 5 mg/kg toegediend per intraveneus infuus over 1 uur, om de 12 uur gedurende 14-21 dagen.
- Onderhoudsbehandeling: aan immuungecompromitteerde patiënten die risico lopen op een terugval kan onderhoudsbehandeling worden gegeven. 5 mg/kg toegediend per intraveneus infuus over 1 uur eenmaal per dag gedurende 7 dagen per week of 6 mg/kg eenmaal per dag gedurende 5 dagen per week. De duur van de onderhoudsbehandeling moet bepaald worden op individuele basis, lokale behandelrichtlijnen moeten worden geraadpleegd.
- Behandeling van ziekteprogressie: elke patiënt bij wie progressie van de CMV-aandoening optreedt, ofwel tijdens onderhoudsbehandeling ofwel omdat de behandeling met ganciclovir is gestopt, kan herbehandeld worden met het inductiebehandelingsschema.

Preventie van CMV-aandoening bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met een normale nierfunctie als profylaxe of pre-emptieve therapie

- Profylaxe:

5 mg/kg toegediend per intraveneus infuus over 1 uur eenmaal per dag gedurende 7 dagen per week of 6 mg/kg eenmaal per dag gedurende 5 dagen per week. De duur van de profylaxe wordt bepaald op basis van het risico op CMV-aandoening, lokale behandelrichtlijnen moeten worden geraadpleegd.

- Pre-emptieve therapie:

Inductiebehandeling: 5 mg/kg toegediend per intraveneus infuus over 1 uur, om de 12 uur gedurende 7-14 dagen.

Onderhoudsbehandeling: 5 mg/kg toegediend per intraveneus infuus over 1 uur eenmaal per dag gedurende 7 dagen per week of 6 mg/kg eenmaal per dag gedurende 5 dagen per week. De duur van de onderhoudsbehandeling wordt bepaald op basis van het risico op CMV-aandoening, lokale behandelrichtlijnen moeten worden geraadpleegd.

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie moet de dosis van ganciclovir worden aangepast op geleide van de creatinineklaring zoals weergegeven in de onderstaande tabel (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Doseringsaanpassingen bij patiënten met een verminderde nierfunctie:

CrCl	Inductiedosering	Onderhoudsdosering
> 70 ml/min	5,0 mg/kg q12 uur	5,0 mg/kg/dag
50-69 ml/min	2,5 mg/kg q12 uur	2,5 mg/kg/dag
25-49 ml/min	2,5 mg/kg/dag	1,25 mg/kg/dag
10-24 ml/min	1,25 mg/kg/dag	0,625 mg/kg/dag
< 10 ml/min	1,25 mg/kg 3x/week na hemodialyse	0,625 mg/kg 3x/week na hemodialyse

Een geschatte creatinineklaring kan worden berekend aan de hand van het serumcreatinine met de volgende formule:

$$\text{Mannen} = \frac{(140 - \text{leeftijd [jaren]}) \times (\text{lichaamsgewicht [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{serumcreatinine [micromol/l]})}$$

$$\text{Vrouwen} = 0,85 \times \text{waarde voor mannen}$$

Omdat doseringsaanpassing wordt aanbevolen bij patiënten met een verminderde nierfunctie, moet de serumcreatininespiegel of de geschatte creatinineklaring gecontroleerd worden.

Ernstige leukopenie, neutropenie, anemie, trombocytopenie en pancytopenie

Zie rubriek 4.4 vóór aanvang van de behandeling.

Als er een aanzienlijke daling van het aantal bloedcellen optreedt tijdens de behandeling met ganciclovir, moet een behandeling met hematopoëtische groeifactoren en/of onderbreking van de behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Ouderen

Er zijn geen onderzoeken gedaan naar de veiligheid of de werkzaamheid van ganciclovir bij ouderen. Aangezien de nierfunctie achteruit gaat met de leeftijd moet bij ouderen extra gelet worden op de gesteldheid van de nieren als ganciclovir wordt toegediend (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid van ganciclovir bij kinderen onder de 12 jaar, waaronder neonaten (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.1). De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan. Behandelrichtlijnen moeten worden geraadpleegd.

Wijze van toediening

Waarschuwing:

Ganciclovir moet per intraveneus infuus over 1 uur worden toegediend waarbij de concentratie niet boven de 10 mg/ml mag komen. Vermijd toediening van een snelle intraveneuze injectie of intraveneuze bolusinjectie omdat de excessieve plasmaspiegels die ontstaan de toxiciteit van ganciclovir kunnen verhogen.

Niet toedienen als intramusculaire of subcutane injectie omdat dit ernstige weefselirritatie kan veroorzaken door de hoge pH (~11) van gancicloviroplossingen (zie rubriek 4.8).

De aanbevolen dosering, frequentie en infusiesnelheid mag niet worden overschreden.

Cymevene is een poeder voor oplossing voor infusie. Na reconstitutie is Cymevene een kleurloze tot lichtgelige oplossing, vrijwel zonder zichtbare deeltjes.

De infusie dient toegediend te worden in een ader met toereikende bloedstroom, bij voorkeur via een plastic canule.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel:

Omdat ganciclovir wordt beschouwd als mogelijk teratogeen en carcinogeen voor de mens, moet voorzichtigheid betracht worden bij het hanteren ervan (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor valganciclovir of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Kruisovergevoeligheid

Door de overeenkomst in de chemische structuur van ganciclovir en die van aciclovir en penciclovir, is een kruisovergevoeligheid tussen deze geneesmiddelen mogelijk. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van Cymevene aan patiënten met overgevoeligheid voor aciclovir of penciclovir (of voor hun respectieve pro-drugs, valaciclovir of famciclovir).

Mutageniteit, teratogeniteit, carcinogeniteit, vruchtbaarheid en anticonceptie

Voor aanvang van de ganciclovirbehandeling moeten de patiënten op de mogelijke risico's voor de foetus worden gewezen. Uit dieronderzoek is gebleken dat ganciclovir mutageen, teratogeen, aspermatogeen en carcinogeen is en de vruchtbaarheid schaadt. Het wordt ook als aannemelijk beschouwd dat ganciclovir tijdelijk of permanent de spermatogenese remt (zie rubriek 4.6, 4.8 en 5.3). Daarom moet ganciclovir voor de mens als potentieel teratogeen en carcinogeen worden beschouwd met de mogelijkheid dat het geboortefwijkingen en kanker veroorzaakt. Vrouwen in de vruchtbare

leeftijd moet daarom aangeraden worden tijdens de behandeling en gedurende ten minste 30 dagen daarna effectieve anticonceptie toe te passen. Mannen moet aangeraden worden een condoom te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 90 dagen daarna, tenzij het zeker is dat de vrouwelijke partner niet de kans loopt zwanger te worden (zie rubriek 4.6, 4.8 en 5.3).

Toepassing van ganciclovir vereist uiterste voorzichtigheid, met name bij pediatrische patiënten, vanwege de potentiële langetermijncarcinogeniteit en reproductietoxiciteit. De voordelen van de behandeling moeten in elk geval zorgvuldig worden afgewogen en duidelijk opwegen tegen de risico's (zie rubriek 4.2). Raadpleeg de behandelrichtlijnen.

Myelosuppressie

Cymevene moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met reeds bestaande hematologische cytopenie of met een geneesmiddelgerelateerde hematologische cytopenie in de anamnese en bij patiënten die behandeld worden met radiotherapie.

Ernstige leukopenie, neutropenie, anemie, trombocytopenie, pancytopenie en beenmergdepressie zijn waargenomen bij patiënten die met ganciclovir werden behandeld. Als het absolute neutrofielenaantal lager is dan 500 cellen/ μ l of als het trombocytenaantal lager is dan 25.000 cellen/ μ l of als het hemoglobinepeil lager is dan 8 g/dl, mag de therapie niet worden gestart (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Het wordt aanbevolen het complete bloedbeeld, waaronder het aantal trombocyten, te controleren tijdens de behandeling. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie kan een frequentere controle van het bloedbeeld geboden zijn. Het wordt aanbevolen om tijdens de eerste 14 dagen van de toediening het aantal witte bloedcellen om de dag te controleren (bij voorkeur met een differentiële telling). Deze controle moet dagelijks worden uitgevoerd bij patiënten met een laag neutrofielenaantal bij baseline (< 1.000 neutrofielen/ μ l), bij patiënten die leukopenie ontwikkelden tijdens een eerdere therapie met andere myelotoxische middelen en bij patiënten met verminderde nierfunctie.

Het wordt aanbevolen om bij patiënten met ernstige leukopenie, neutropenie, anemie en/of trombocytopenie de behandeling met hematopoëtische groeifactoren en/of onderbreking van de ganciclovirbehandeling te overwegen (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Verminderde nierfunctie

Patiënten met een verminderde nierfunctie hebben een hoger toxiciteitsrisico (met name hematologische toxiciteit). Dosisverlaging is vereist (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Convulsies zijn gemeld bij patiënten die gelijktijdig imipenem-cilastatine en ganciclovir kregen toegediend. Ganciclovir mag niet gelijktijdig met imipenem-cilastatine worden gebruikt, tenzij de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's (zie rubriek 4.5).

Patiënten die behandeld worden met ganciclovir en didanosine, geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze myelosuppressief zijn of die de nierfunctie beïnvloeden, dienen nauwgezet gecontroleerd te worden op tekenen van additieve toxiciteit (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 2 mmol (43 mg) natrium per dosis van 500 mg. Hiermee moet rekening gehouden worden bij patiënten die op een gecontroleerd natriumdiet staan.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Probenecide

Gelijktijdige toediening van probenecide en oraal ganciclovir resulteerde in een statistisch significante vermindering van de renale klaring van ganciclovir hetgeen leidde tot een klinisch significant toegenomen blootstelling. Een dergelijk effect wordt ook verwacht tijdens gelijktijdige toediening van intraveneus ganciclovir en probenecide. Daarom dienen patiënten die probenecide en Cymevene gebruiken, nauwgezet gecontroleerd te worden op ganciclovirtoxiciteit.

Didanosine

De plasmaconcentraties van didanosine waren consistent verhoogd wanneer het gelijktijdig met ganciclovir werd toegediend. Bij intraveneuze doses van 5 en 10 mg/kg/dag werd een toename van de AUC van didanosine waargenomen, variërend van 38% tot 67%. Er was geen klinisch significant effect op de ganciclovirconcentraties. Patiënten moeten nauwgezet gecontroleerd worden op didanosinetoxiciteit (zie rubriek 4.4).

Mycofenolaatmofetil, stavudine, trimethoprim en zidovudine

Er werden geen significante farmacokinetische interacties waargenomen wanneer ganciclovir werd toegediend in combinatie met ofwel mycofenolaatmofetil, stavudine, trimethoprim of zidovudine.

Andere antiretrovirale middelen

Cytochroom P450-isoenzymen spelen geen rol bij de farmacokinetiek van ganciclovir. Daarom worden farmacokinetische interacties met proteaseremmers en non-nucleoside reverse transcriptaseremmers niet verwacht.

Farmacodynamische interacties

Imipenem-cilastatine

Convulsies zijn gemeld bij patiënten die gelijktijdig imipenem-cilastatine en ganciclovir kregen toegediend. Deze geneesmiddelen moeten niet gelijktijdig worden toegediend tenzij de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's (zie rubriek 4.4).

Andere potentiële geneesmiddelinteracties

Toxiciteit kan toenemen wanneer ganciclovir gelijktijdig wordt toegediend met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze myelosuppressief zijn of die geassocieerd worden met verminderde nierfunctie (waaronder dapson, pentamidine, flucytosine, vincristine, vinblastine, doxorubicine, amfotericine B, mycofenolaatmofetil, trimethoprim/sulfamethoxazol en hydroxyureum) alsook nucleosideanaloga (waaronder zidovudine). Daarom mag gelijktijdig gebruik van ganciclovir met een van deze geneesmiddelen alleen worden overwogen als de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

In dieronderzoek verminderde ganciclovir de vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke muizen. Het wordt waarschijnlijk geacht dat ganciclovir tijdelijk of permanent de humane spermatogenese remt op basis van het optreden van aspermatogenese in dieronderzoek bij blootstelling aan ganciclovir onder de therapeutische waarden (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap

De veiligheid van ganciclovir voor gebruik bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld. Ganciclovir passeert echter gemakkelijk de humane placenta. In dieronderzoek met ganciclovir werden reproductietoxiciteit en teratogeniteit waargenomen (zie rubriek 4.4 en 5.3). Daarom mag ganciclovir niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische noodzaak om de moeder te behandelen opweegt tegen het potentiële teratogene risico voor de foetus.

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Als gevolg van de mogelijke reproductietoxiciteit en teratogeniteit moet vrouwen in de vruchtbare leeftijd aangeraden worden tijdens de behandeling en gedurende ten minste 30 dagen daarna effectieve anticonceptie toe te passen. Mannen moet aangeraden worden een condoom te gebruiken tijdens de ganciclovirbehandeling en gedurende ten minste 90 dagen daarna, tenzij het zeker is dat de vrouwelijke partner niet zwanger kan worden (zie rubriek 4.4 en 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of ganciclovir in de moedermelk wordt uitgescheiden, maar de mogelijkheid dat ganciclovir wordt uitgescheiden in de moedermelk en ernstige bijwerkingen veroorzaakt bij de zuigeling die borstvoeding krijgt, kan niet worden uitgesloten. Daarom moet de borstvoeding worden gestopt tijdens de behandeling met ganciclovir (zie rubriek 4.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ganciclovir kan grote invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De ernstigste en vaakst voorkomende bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met ganciclovir zijn hematologische reacties waaronder neutropenie, anemie en trombocytopenie. Andere bijwerkingen staan weergegeven in onderstaande tabel.

Tabel met bijwerkingen

<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i> Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	sepsis cellulitis urine­weginfectie candida-infecties waaronder orale candidiasis
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i> Ze­er vaak ($\geq 1/10$)	neutropenie anemie

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	trombocytopenie leukopenie pancytopenie beenmergdepressie agranulocytose* aplastische anemie* granulocytopenie*
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i> Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	anafylactische reactie
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i> Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	verminderde eetlust anorexie gewichtsverlies
<i>Psychische stoornissen</i> Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	depressie angst verwardheid abnormaal denken agitatie psychotische aandoening hallucinaties*
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i> Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	hoofdpijn slapeloosheid dysgeusie (smaakstoornis) hypo-esthesie paresthesie perifere neuropathie convulsie duizeligheid tremor
<i>Oogaandoeningen</i> Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	maculaoedeem loslaten van het netvlies glasvochttroebeling pijn in het oog verminderd zicht conjunctivitis
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i> Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	oorpijn doofheid
<i>Hartaandoeningen</i> Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	aritmie
<i>Bloedvataandoeningen</i> Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	hypotensie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i> Zeer vaak ($\geq 1/10$) Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	dyspneu hoesten
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i> Zeer vaak ($\geq 1/10$) Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	diarree misselijkheid braken buikpijn pijn in de bovenbuik obstipatie

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	flatulentie dysfagie dyspepsie opgezwete buik mondulceraties pancreatitis
<i>Lever- en galaandoeningen</i> Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	abnormale leverfunctie verhoogde alkalische fosfatase in het bloed verhoogde aspartaataminotransferase verhoogde alanineaminotransferase
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i> Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	dermatitis nachtelijk zweten pruritus alopecia urticaria droge huid huiduitslag*
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i> Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	rugpijn myalgie artralgie spierkrampen
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i> Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	verminderde renale creatinineklaring verminderde nierfunctie verhoogd creatinine in het bloed hematurie nierfalen
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i> Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	onvruchtbaarheid bij de man
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i> Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	vermoeidheid koorts rillingen pijn pijn op de borst malaise asthenie reactie op de injectieplaats

Let op: valganciclovir is een prodrug van ganciclovir en bijwerkingen waarvan bekend is dat ze samenhangen met het gebruik van valganciclovir, kunnen naar verwachting ook optreden bij ganciclovir. De orale toedieningsvorm van ganciclovir is niet meer beschikbaar, maar bijwerkingen die werden gemeld bij het gebruik ervan kunnen naar verwachting ook optreden bij patiënten die intraveneus ganciclovir ontvangen. Daarom staan bijwerkingen die optraden bij intraveneus of oraal ganciclovir of bij valganciclovir vermeld in de tabel.

* De frequenties van deze bijwerkingen zijn afkomstig uit ervaringen na het op de markt komen; alle overige frequentie categorieën zijn gebaseerd op de frequentie zoals vermeld in klinische onderzoeken.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Neutropenie

Het risico op neutropenie is niet voorspelbaar op basis van het neutrofielenaantal vóór behandeling. Neutropenie treedt normaal gesproken op tijdens de eerste of tweede week van de inductiebehandeling

en na toediening van een cumulatieve dosis van ≤ 200 mg/kg. Het aantal cellen normaliseert normaal gesproken binnen 2 tot 5 dagen na stoppen met het geneesmiddel of dosisreductie (zie rubriek 4.4).

Trombocytopenie

Patiënten met een laag trombocytenaantal bij baseline (< 100.000 cellen/ml) hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van trombocytopenie. Patiënten met iatrogene immuunsuppressie vanwege behandeling met immuunsuppressiva hebben een hoger risico op trombocytopenie dan patiënten met aids (zie rubriek 4.4). Ernstige trombocytopenie kan gepaard gaan met een mogelijk levensbedreigende bloeding.

Convulsies

Convulsies zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met imipenem-cilastatine en ganciclovir (zie rubriek 4.4).

Loslaten van het netvlies

Deze bijwerking werd alleen gemeld in onderzoeken met patiënten met aids die werden behandeld met Cymevene voor CMV-retinitis.

Reacties op de injectieplaats

Reacties op de injectieplaats treden vaak op bij patiënten die behandeld worden met ganciclovir. Cymevene moet worden toegediend zoals in rubriek 4.2 wordt aanbevolen om de kans op lokale weefselirritatie te verminderen.

Pediatrische patiënten

Veiligheidsonderzoek met ganciclovir is niet uitgevoerd bij kinderen onder de 12 jaar oud. Op basis van ervaring met valganciclovir, een prodrug van ganciclovir, is het algehele veiligheidsprofiel van het actieve geneesmiddel vergelijkbaar tussen pediatrische en volwassen patiënten. Echter, de mate van voorkomen van bepaalde bijwerkingen, zoals koorts en buikpijn, die kenmerkend kunnen zijn voor pediatrische patiënten, is hoger bij pediatrische dan bij volwassen patiënten. Neutropenie komt ook vaker voor bij pediatrische patiënten, maar er is geen correlatie tussen neutropenie en bijwerkingen in de vorm van een infectie bij pediatrische patiënten.

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar bij neonaten of zuigelingen met HIV/aids of symptomatische congenitale CMV-infectie die behandeld werden met valganciclovir of ganciclovir, maar het veiligheidsprofiel lijkt overeen te komen met het bekende veiligheidsprofiel van valganciclovir/ganciclovir.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering met i.v. ganciclovir, waarvan sommige met fatale afloop, is gemeld in klinische onderzoeken en na het in de handel brengen. In de meerderheid van de gevallen werden geen bijwerkingen gemeld of werden een of meer van de volgende bijwerkingen gemeld:

- Hematologische toxiciteit: myelosuppressie waaronder pancytopenie, medullaire aplasie, leukopenie, neutropenie, granulocytopenie
- Levertoxiciteit: hepatitis, leverfunctiestoornis
- Niertoxiciteit: verergering van hematurie bij een patiënt met een reeds bestaande verminderde nierfunctie, acuut nierfalen, verhoogd creatinine
- Maag-darmtoxiciteit: buikpijn, diarree, braken

- Neurotoxiciteit: gegeneraliseerde tremor, convulsie

Behandeling

Ganciclovir wordt verwijderd via hemodialyse; daarom kan hemodialyse van waarde zijn bij het verlagen van de blootstelling aan het geneesmiddel bij patiënten die een overdosis ganciclovir hebben ontvangen (zie rubriek 5.2).

Verdere informatie over speciale populaties

Verminderde nierfunctie: bij patiënten met verminderde nierfunctie wordt verwacht dat overdosering met ganciclovir een verhoogde niertoxiciteit kan veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, direct werkende antivirale middelen, nucleosiden en nucleotiden, uitgezonderd reverse transcriptaseremmers, ATC-code: J05AB06.

Werkingsmechanisme

Ganciclovir is een synthetisch analoog van 2'-deoxyguanosine dat de replicatie remt van herpesvirussen *in vitro* en *in vivo*. Gevoelige humane virussen omvatten cytomegalovirus (HCMV), herpessimplexvirus-1 en -2 (HSV-1 en HSV-2), humaan herpesvirus-6, -7 en -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barrvirus (EBV), varicellazostervirus (VZV) en hepatitis B-virus. Klinisch onderzoek werd beperkt tot het beoordelen van de werkzaamheid bij patiënten met CMV-infectie.

In CMV-geïnfecteerde cellen wordt ganciclovir allereerst gefosforyleerd tot ganciclovirmonofosfaat door een viraal proteïnekinase, UL97. Verdere fosforylering door cellulaire kinasen resulteert in ganciclovirtrifosfaat dat vervolgens langzaam intracellulair wordt gemetaboliseerd. Het is aangetoond dat trifosfaatmetabolisering plaatsvindt in HSV- en HCMV-geïnfecteerde cellen met halfwaardetijden van respectievelijk 18 uur en 6 tot 24 uur na de verwijdering van het extracellulaire ganciclovir. Omdat de fosforylering in grote mate afhankelijk is van het virale kinase, vindt de fosforylering van ganciclovir preferentieel in viraal geïnfecteerde cellen plaats. De virustatische activiteit van ganciclovir is het resultaat van de remming van de virale DNA-synthese door: (a) competitieve remming van de incorporatie van deoxyguanosinetrifosfaat in DNA door DNA-polymerase en (b) beëindiging of sterke beperking van de verdere virale DNA-elongatie door de incorporatie van ganciclovirtrifosfaat in viraal DNA.

Antivirale activiteit

De antivirale activiteit *in vitro*, gemeten als IC₅₀ van ganciclovir tegen CMV, ligt tussen 0,08 µM (0,02 µg/ml) en 14 µM (3,57 µg/ml).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Virusresistentie

Bij patiënten die herhaaldelijk een slechte klinische respons bereiken of continu virale uitscheiding ondervinden tijdens de behandeling, moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid van virusresistentie.

Virusresistentie tegen ganciclovir kan ontstaan door selectie van mutaties in het virale kinase-gen (UL97) dat verantwoordelijk is voor de monofosforylering van ganciclovir en/of in het virale polymerase-gen (UL54). Virussen met mutaties in het UL97-gen zijn alleen resistent tegen ganciclovir, terwijl virussen met mutaties in het UL54-gen resistent zijn tegen ganciclovir, maar kruisresistentie kunnen vertonen tegen andere antivirale middelen die ook gericht zijn tegen de virale polymerase.

Pediatrische patiënten

In een prospectief onderzoek kregen 36 ernstig immuungecompromitteerde pediatrische patiënten (leeftijd 6 maanden-16 jaar) met HIV- en CMV-infectie gedurende 2 dagen een dosis van 5 mg/kg per dag intraveneus ganciclovir toegediend en vervolgens oraal ganciclovir gedurende een mediaantijd van 32 weken. Ganciclovir was effectief en het toxiciteitsprofiel was vergelijkbaar met dat van volwassenen. Ganciclovir werd geassocieerd met een afname in de detectie van CMV via kweek of polymerase-kettingreactie. De enige ernstige bijwerking die werd waargenomen tijdens het onderzoek, was neutropenie en hoewel geen enkel kind moest stoppen met de therapie, hadden er 4 behandeling nodig met granulocytkoloniestimulerende factor (G-CSF) om het absolute neutrofielenaantal van > 400 cellen/mm³ te behouden.

In een retrospectief onderzoek kregen 122 pediatrische levertransplantatiepatiënten (leeftijd 16 dagen - 18 jaar, mediane leeftijd 2,5 jaar) minstens 14 dagen 5 mg/kg tweemaal daags intraveneus ganciclovir toegediend en vervolgens werd pre-emptief CMV gecontroleerd via PCR. Er waren 43 patiënten met een hoog risico op CMV en 79 met een standaard risico. Bij 34,4% van de patiënten werd via PCR asymptomatische CMV-infectie gemeten en dit kwam vaker voor bij hoogrisico- dan bij standaardrisicopatiënten (58,1% vs. 21,8%, $p = 0,0001$). Twaalf patiënten (9,8%) ontwikkelden een CMV-aandoening (8 hoog risico vs. 4 standaard risico, $p = 0,03$). Drie patiënten ontwikkelden een acute afstoting binnen 6 maanden na CMV-detectie, maar bij 13 patiënten was sprake van afstoting voorafgaand aan CMV-detectie. Er waren geen overlijdens secundair aan CMV. Bij in totaal 38,5% van de patiënten waren geen antivirale middelen nodig naast de postoperatieve profylaxe bij aanvang.

In een retrospectieve analyse werden de werkzaamheid en veiligheid van ganciclovir vergeleken met valganciclovir bij 92 pediatrische nier- en/of levertransplantatiepatiënten (leeftijd 7 maanden – 18 jaar, mediane leeftijd 9 jaar). Alle kinderen kregen gedurende de 2 weken na transplantatie 5 mg/kg tweemaal daags intraveneus ganciclovir toegediend. Kinderen die voor 2004 waren behandeld, kregen vervolgens een orale dosis ganciclovir van 30 mg/kg tot 1 g/dosis driemaal daags ($n = 41$), terwijl kinderen die na 2004 waren behandeld tot 900 mg eenmaal daags valganciclovir kregen ($n = 51$). De totale incidentie van CMV was 16% (15/92 patiënten). De tijd tot optreden van CMV-infectie was vergelijkbaar tussen beide groepen.

In een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek kregen 100 neonaten (leeftijd ≤ 1 maand) met symptomatische congenitale CMV-aandoening met CZS-betrokkenheid gedurende 6 weken 6 mg/kg iedere 12 uur intraveneus ganciclovir toegediend of geen behandeling. Van de in totaal 100 geïnccludeerde patiënten voldeden er 42 aan alle onderzoekscriteria en hadden zowel bij baseline als bij de follow-up na 6 maanden een audiometrische beoordeling. Van deze patiënten kregen er 25 ganciclovir toegediend en 17 kregen geen behandeling. Bij 21 van de 25 patiënten die ganciclovir kregen toegediend, verbeterde het gehoor of bleef het gehoor hetzelfde tussen baseline en 6 maanden vergeleken met 10/17 controlepatiënten (respectievelijk 84% en 59%, $p = 0,06$). Bij geen enkele patiënt die ganciclovir kreeg toegediend verslechterde het gehoor tussen baseline en 6 maanden vergeleken met 7 van de controlepatiënten ($p < 0,01$). Een jaar na baseline hadden 5/24 patiënten die

ganciclovir kregen toegediend en 13/19 controlepatiënten verslechtering van het gehoor ($p < 0,01$). Tijdens het hele onderzoek hadden 29/46 patiënten die ganciclovir kregen toegediend neutropenie vergeleken met 9/43 controlepatiënten ($p < 0,1$). Tijdens het onderzoek overleden 9 patiënten waarvan 3 in de arm met ganciclovir en 6 in de controlearm. Deze overlijdens waren niet gerelateerd aan de studiemedicatie.

In een gerandomiseerd, gecontroleerd fase III-onderzoek kregen 100 neonaten (leeftijd 3-33 dagen, mediane leeftijd 12 dagen) met ernstig symptomatisch congenitaal CMV met CZS-betrokkenheid, gedurende 6 weken 6 mg/kg tweemaal daags intraveneus ganciclovir ($n = 48$) toegediend of geen antivirale behandeling ($n = 52$). Bij zuigelingen die ganciclovir kregen toegediend, was de uitkomst van de neurale ontwikkeling verbeterd bij 6 en 12 maanden vergeleken met diegenen die geen antivirale behandeling kregen. Hoewel patiënten die behandeld werden met ganciclovir minder vertraagde en normalere neurologische uitkomsten hadden, liepen de meesten toch achter op wat een normale ontwikkeling wordt geacht bij een leeftijd van 6 weken, 6 maanden en 12 maanden. De veiligheid werd in dit onderzoek niet beoordeeld.

Een retrospectief onderzoek onderzocht het effect van antivirale behandeling op gehoorverlies ontstaan op een later moment bij zuigelingen met congenitale CMV-infectie (leeftijd 4-34 maanden, gemiddelde leeftijd $10,3 \pm 7,8$ maanden, mediane leeftijd 8 maanden). In het onderzoek werden 21 zuigelingen met normaal gehoor bij de geboorte geïnccludeerd die op een later moment gehoorverlies ontwikkelden. Antivirale behandeling omvatte ofwel:

- gedurende 6 weken 5 mg/kg per dag intraveneus ganciclovir en vervolgens gedurende 6 weken 17 mg/kg tweemaal daags oraal valganciclovir en dan dagelijks tot de leeftijd van 1 jaar, of
- gedurende 12 weken 17 mg/kg tweemaal daags oraal valganciclovir en dan dagelijks gedurende 9 maanden.

Geen enkel kind had een cochleair implantaat nodig en het gehoorverlies verbeterde bij 83% van de oren die bij baseline aangetast waren door gehoorverlies. De enige bijwerking die gemeld werd, was neutropenie en voor geen enkele patiënt was het nodig om te stoppen met de behandeling.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van ganciclovir zijn onderzocht bij HIV- en CMV-seropositieve patiënten, bij patiënten met aids en CMV-retinitis en bij patiënten die een solide-organtransplantatie hebben ondergaan.

Distributie

Het distributievolume van intraveneus toegediende ganciclovir is gecorreleerd aan het lichaamsgewicht. Vss varieerde van 0,54 tot 0,87 l/kg. De plasma-eiwitbinding is 1-2% bij ganciclovirconcentraties van 0,5 en 51 $\mu\text{g/ml}$. Ganciclovir penetreert in het cerebrospinale vocht, waarbij concentraties werden waargenomen van 24-67% van de plasmaconcentraties.

Biotransformatie

Ganciclovir wordt niet in significante mate gemetaboliseerd.

Eliminatie

De eliminatie van ganciclovir geschiedt voornamelijk door renale uitscheiding via glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie van onveranderd ganciclovir. Bij patiënten met normale nierfunctie wordt meer dan 90% van het intraveneus toegediende ganciclovir binnen 24 uur onveranderd in de urine teruggevonden. De gemiddelde systemische klaring varieerde van $2,64 \pm 0,38$ ml/min/kg ($n = 15$) tot $4,52 \pm 2,79$ ml/min/kg ($n = 6$) en de renale klaring varieerde van $2,57 \pm 0,69$ ml/min/kg ($n = 15$) tot $3,48 \pm 0,68$ ml/min/kg ($n = 20$), overeenkomend met 90%-101% toegediend ganciclovir. De halfwaardetijd bij patiënten zonder verminderde nierfunctie varieerde van $2,73 \pm 1,29$ ($n = 6$) tot $3,98 \pm 1,78$ uur ($n = 8$).

Lineariteit/non-lineariteit

Intraveneus ganciclovir vertoont lineaire farmacokinetiek variërend van 1,6 tot 5,0 mg/kg.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

De totale plasmaklaring van ganciclovir correleert lineair met de creatinineklaring. Bij patiënten met een licht, matig en ernstig verminderde nierfunctie werden gemiddelde systemische klaringen waargenomen van 2,1, 1 en 0,3 ml/min/kg. Patiënten met een verminderde nierfunctie hebben een verhoogde eliminatiehalfwaardetijd en afhankelijk van de nierfunctie varieerde deze van ongeveer 6 tot 17 uur (zie rubriek 4.2 voor doseringsaanpassingen bij patiënten met verminderde nierfunctie).

Serumcreatinine ($\mu\text{mol/l}$)	Creatinineklaring (ml/min)	Gemiddelde systemische plasmaklaring van ganciclovir (ml/min)	Gemiddelde plasma halfwaardetijd van ganciclovir (uren)
< 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

Hemodialysepatiënten met verminderde nierfunctie

Hemodialyse leidt tot een verlaging van plasmaconcentraties van ganciclovir met ongeveer 50% na intraveneuze toediening gedurende een hemodialysesessie van 4 uur.

Tijdens intermitterende hemodialyse varieerde de geschatte klaring van ganciclovir van 42 tot 92 ml/min, met bijbehorende intradialytische halfwaardetijden van 3,3 tot 4,5 uur. De fractie van ganciclovir die werd verwijderd tijdens één dialysesessie varieerde van 50% tot 63%. De geschatte klaring van ganciclovir bij continue dialyse was lager (4,0 tot 29,6 ml/min), maar resulteerde in aanzienlijkere verwijdering van ganciclovir gedurende één doseringsinterval.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van intraveneus ganciclovir werd onderzocht bij neonaten van 2 tot 49 dagen oud na doses van 4 mg/kg ($n = 14$) en 6 mg/kg ($n = 13$). De gemiddelde C_{max} was $5,5 \pm 6$ $\mu\text{g/ml}$ bij 4 mg/kg en $7,0 \pm 1,6$ $\mu\text{g/ml}$ bij 6 mg/kg. Gemiddelde waarden voor V_{ss} (0,7 l/kg) en systemische klaring ($3,15 \pm 0,47$ ml/min/kg bij 4 mg/kg en $3,55 \pm 0,35$ ml/min/kg bij 6 mg/kg) waren vergelijkbaar met de waarden voor volwassenen met een normale nierfunctie.

De farmacokinetiek van intraveneus ganciclovir werd ook onderzocht bij zuigelingen en kinderen met normale nierfunctie in de leeftijd van 9 maanden tot 12 jaar. De farmacokinetische eigenschappen van ganciclovir waren hetzelfde na enkele en meervoudige (elke 12 uur) intraveneuze doses (5 mg/kg). Blootstelling volgens gemiddelde $\text{AUC}_{0-\infty}$ op dag 1 en 14 was respectievelijk $19,4 \pm 7,1$ en $24,1 \pm 14,6$ $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$, en de overeenkomende C_{max} was $7,59 \pm 3,21$ $\mu\text{g/ml}$ (dag 1) en $8,31 \pm 4,9$ $\mu\text{g/ml}$ (dag 14). Het bereik van blootstelling was vergelijkbaar met die waargenomen bij volwassenen. De gemiddelde systemische klaring, gemiddelde renale klaring en gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd

was respectievelijk $4,66 \pm 1,72$ ml/min/kg, $3,49 \pm 2,40$ ml/min/kg en $2,49 \pm 0,57$ uur. De farmacokinetiek van intraveneus ganciclovir bij zuigelingen en kinderen komt overeen met die bij neonaten en volwassenen.

Ouderen

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij volwassenen boven de 65 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Ganciclovir was mutageen in muizenlymfoomcellen en clastogeen in zoogdiercellen. Dergelijke resultaten komen overeen met de positieve resultaten van een carcinogeniteitsonderzoek met ganciclovir bij muizen. Ganciclovir is potentieel carcinogeen.

Ganciclovir veroorzaakt verminderde vruchtbaarheid en teratogeniteit bij dieren. Op basis van dieronderzoek waarin aspermatogenese geïnduceerd werd bij systemische blootstelling aan subtherapeutische hoeveelheden ganciclovir, wordt aannemelijk geacht dat ganciclovir een remming van de spermatogenese bij de mens veroorzaakt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoeken naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6. Gebruik geen bacteriostatisch water voor injecties dat parabenen (parahydroxybenzoaten) bevat, aangezien deze onverenigbaar zijn met Cymevene en precipitatie kunnen veroorzaken.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na reconstitutie:

Voor het gereconstitueerde product is chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond gedurende 12 uur bij 25 °C na het oplossen in water voor injecties. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

De gereconstitueerde oplossing moet direct worden gebruikt vanuit microbiologisch oogpunt. Als deze niet direct wordt gebruikt, ligt de verantwoordelijkheid voor de bewaartijd en bewaarcondities vóór gebruik bij de gebruiker.

Na verdunning:

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 2-8 °C (niet in de vriezer bewaren).

De gereconstitueerde Cymevene-infusieoplossing moet direct worden gebruikt vanuit microbiologisch oogpunt. Als deze niet direct wordt gebruikt, ligt de verantwoordelijkheid voor de bewaartijd en bewaarcondities vóór gebruik bij de gebruiker en mogen deze niet langer zijn dan 24 uur bij 2-8 °C, tenzij reconstitutie en verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities hebben plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel heeft geen speciale bewaarcondities.

Voor bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacons van 10 ml met enkelvoudige dosis met een met fluorhars gelamineerde rubberen stop en een aluminium sluiting met 'flip-off'-dop.

Verkrijgbaar in verpakkingen van 1 of 5 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voorzichtigheid is geboden bij het hanteren van Cymevene

Omdat Cymevene wordt beschouwd als mogelijk teratogeen en carcinogeen voor de mens, is voorzichtigheid geboden bij het hanteren ervan. Vermijd inhalatie van of direct contact met het poeder in de injectieflacons of direct contact van de gereconstitueerde oplossing met de huid of slijmvliezen. Cymevene oplossingen zijn alkalisch (pH~11). Indien er contact is geweest, moet direct grondig met water en zeep worden gewassen en moeten de ogen zorgvuldig met water worden gespoeld.

Bereiding van het gereconstitueerde concentraat

Gelyofiliseerd Cymevene moet altijd onder aseptische condities worden gereconstitueerd.

1. Verwijder de 'flip-off'-dop om het centrale deel van de rubberen stop vrij te maken. Zuig 10 ml water voor injecties op in een spuit en injecteer dit langzaam door het centrale deel van de rubberen stop in de injectieflacon met de naald gericht op de wand van de flacon. **Gebruik geen bacteriostatisch water voor injecties dat parabenen (parahydroxybenzoaten) bevat, aangezien deze onverenigbaar zijn met Cymevene.**
2. De flacon rustig zwenken om het geneesmiddel volledig op te lossen.
3. De flacon moet enkele minuten rustig worden gedraaid/gezwenkt om een heldere gereconstitueerde oplossing te verkrijgen.
4. De gereconstitueerde oplossing moet vóór verdunning met een geschikt oplosmiddel nauwkeurig worden gecontroleerd om te waarborgen dat het middel is opgelost en vrijwel geen zichtbare deeltjes bevat. De kleur van de gereconstitueerde Cymevene-oplossing varieert van kleurloos tot lichtgeel.

Voor de bewaarcondities van het gereconstitueerde concentraat, zie rubriek 6.3.

Bereiding van de uiteindelijke verdunde infusieoplossing

Gebaseerd op het gewicht van de patiënt moet het geschikte volume met een injectiespuit worden opgetrokken uit de injectieflacon en verder worden verdund met een geschikte infusievloeistof. Voeg een volume van 100 ml oplosmiddel toe aan de gereconstitueerde oplossing. Infusieconcentraties boven de 10 mg/ml worden niet aanbevolen.

Natriumchloride, dextrose 5%, Ringer's of Ringer's lactaat-infusieoplossing worden chemisch en fysisch verenigbaar geacht met Cymevene.

Cymevene mag niet met andere intraveneuze middelen gemengd worden.

De verdunde oplossing moet vervolgens intraveneus worden toegediend over 1 uur zoals beschreven in rubriek 4.2. Niet toedienen als intramusculaire of subcutane injectie omdat dit ernstige weefselirritatie kan veroorzaken door de hoge pH (~11) van gancicloviropplossingen.

Voor de bewaarcondities van de verdunde infusieoplossing, zie rubriek 6.3.

Vernietiging

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie bijlage I – nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: {DD maand JJJJ}

Datum van laatste verlenging van de vergunning: {DD maand JJJJ}

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

<{MM/JJJJ}>

<{DD/MM/JJJJ}>

<{DD maand JJJJ}>

[nationaal te implementeren]

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Cymevene en verwante namen (zie bijlage I) 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

[zie bijlage I – nationaal te implementeren]

ganciclovir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat ganciclovirnatrium overeenkomend met 500 mg ganciclovir

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit geneesmiddel bevat natrium. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon

5 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Vermijd inhalatie van of direct contact met het poeder in de flacon of direct contact van de oplossing met de huid of slijmvliezen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Zie bijlage I – nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Cymevene en verwante namen (zie bijlage I) 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

[zie bijlage I – nationaal te implementeren]

ganciclovir

IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

500 mg

6. OVERIGE

BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Cymevene en verwante namen (zie bijlage I) 500 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

[zie bijlage I – nationaal te implementeren]
ganciclovir

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Cymevene en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Cymevene en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Cymevene?

Cymevene bevat de werkzame stof ganciclovir, die behoort tot een groep van antivirale geneesmiddelen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Cymevene wordt gebruikt bij patiënten met een verzwakt afweersysteem om ziektes te behandelen die worden veroorzaakt door een virus dat cytomegalovirus (CMV) heet. Het wordt ook gebruikt om een CMV-infectie te voorkomen na een orgaantransplantatie of tijdens chemotherapie.

Het wordt gebruikt bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder.

- Het virus kan een effect hebben op elk deel van het lichaam, waaronder het netvlies aan de achterkant van het oog – dit betekent dat het virus problemen met het gezichtsvermogen kan veroorzaken.
- Het virus kan een effect hebben op iedereen, maar veroorzaakt vooral problemen bij mensen met een verzwakt afweersysteem. Bij deze mensen kan het CMV-virus een ernstige ziekte veroorzaken. Een verzwakt afweersysteem kan veroorzaakt worden door andere ziektes (zoals aids) of door geneesmiddelen (zoals chemotherapie of middelen die de afweer onderdrukken (immunosuppressiva)).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor valganciclovir of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U geeft borstvoeding (zie paragraaf Borstvoeding).

U mag Cymevene niet gebruiken als een van bovenstaande situaties op u van toepassing is. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Cymevene gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Cymevene gebruikt als:

- u allergisch bent voor aciclovir, valaciclovir, penciclovir of famciclovir – dit zijn andere geneesmiddelen die gebruikt worden om virusinfecties te behandelen;
- u een laag aantal witte bloedcellen, rode bloedcellen of bloedplaatjes heeft – uw arts zal bloedtesten uitvoeren vóór en tijdens uw behandeling;
- u in het verleden problemen met uw bloedcel aantallen heeft gehad door het gebruik van geneesmiddelen;
- u problemen heeft met uw nieren – uw arts zal u een lagere dosis moeten geven en zal vaker uw bloedcel aantallen controleren tijdens uw behandeling;
- u radiotherapie krijgt.

Als een van de bovenstaande waarschuwingen op u van toepassing is (of als u twijfelt), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Cymevene gebruikt.

Let op bijwerkingen

Cymevene kan enkele ernstige bijwerkingen veroorzaken waarbij u meteen contact moet opnemen met uw arts. Let hierop tijdens uw gebruik van Cymevene – het kan zijn dat uw arts u vertelt dat u moet stoppen met Cymevene en u kunt ook dringend medische behandeling nodig hebben:

- laag aantal witte bloedcellen – met tekenen van een infectie zoals keelpijn, mondzweren of koorts;
- laag aantal rode bloedcellen – tekenen zijn onder andere kortademigheid of vermoeidheid, hartkloppingen of een bleke huid;
- laag aantal bloedplaatjes – tekenen zijn onder andere het sneller dan normaal krijgen van bloedingen of blauwe plekken, bloed in de urine of ontlasting of bloedend tandvlees; de bloeding kan hevig zijn;
- allergische reactie – tekenen kunnen zijn een rode, jeukende huid, zwelling van keel, gezicht, lippen of mond, moeite met slikken of ademen.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van de bovengenoemde ernstige bijwerkingen krijgt. Zie Ernstige bijwerkingen bovenaan rubriek 4 voor meer informatie.

Testen en controles

Tijdens uw behandeling met Cymevene zal uw arts regelmatig bloedtesten uitvoeren om te controleren of de dosis die u krijgt, juist is voor u. Tijdens de eerste 2 weken van de behandeling zullen deze testen vaak gedaan worden. Daarna zullen de testen minder vaak gedaan worden.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De informatie over de veiligheid en werkzaamheid van Cymevene bij kinderen jonger dan 12 jaar is beperkt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Cymevene nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het vooral uw arts of apotheker als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- imipenem/cilastatine – gebruikt bij bacteriële infecties
- pentamidine – gebruikt bij infecties veroorzaakt door parasieten of bij longinfecties
- flucytosine, amfotericine B – gebruikt bij schimmelinfecties
- trimethoprim, trimethoprim/sulfamethoxazol, dapson – gebruikt bij bacteriële infecties
- probenecide – gebruikt tegen jicht
- mycofenolaatmofetil – gebruikt na orgaantransplantaties
- vincristine, vinblastine, doxorubicine – gebruikt om kanker te behandelen
- hydroxyureum – gebruikt voor een aandoening die polycytemie heet, sikkelcelanemie en kanker

- didanosine, stavudine, zidovudine of andere geneesmiddelen tegen HIV.

Als u een van de bovenstaande geneesmiddelen gebruikt (of als u twijfelt), neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Cymevene gebruikt.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Zwangerschap

Cymevene mag niet gebruikt worden door zwangere vrouwen tenzij de voordelen voor de moeder opwegen tegen de mogelijke risico's voor het ongeboren kind.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u zwanger bent of denkt dat u zwanger zou kunnen zijn, tenzij uw arts zegt dat het noodzakelijk is. Dit is omdat Cymevene schadelijk kan zijn voor het ongeboren kind.

Anticonceptie

U mag niet zwanger worden terwijl u dit geneesmiddel gebruikt. Dit is omdat het een effect kan hebben op het ongeboren kind.

Vrouwen

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden – gebruik anticonceptie tijdens uw gebruik van Cymevene. Doe dit ook gedurende ten minste 30 dagen nadat de behandeling met Cymevene is gestopt.

Mannen

Als u een man bent met een vrouwelijke partner die zwanger zou kunnen worden – gebruik anticonceptie met een barrièremethode (zoals condooms) tijdens uw gebruik van Cymevene. Doe dit ook gedurende ten minste 90 dagen nadat de behandeling met Cymevene is gestopt.

Als u of uw partner zwanger wordt tijdens het gebruik van Cymevene, vertel dat dan onmiddellijk aan uw arts.

Borstvoeding

Gebruik geen Cymevene als u borstvoeding geeft. Als uw arts wil dat u begint met het gebruik van Cymevene, moet u stoppen met het geven van borstvoeding voordat u start met het geneesmiddel. Dit is omdat Cymevene in de moedermelk terecht kan komen.

Vruchtbaarheid

Cymevene kan een effect hebben op de vruchtbaarheid. Cymevene kan de aanmaak van zaadcellen bij mannen tijdelijk of definitief stoppen. Als u van plan bent om een kind te krijgen, bespreek dit met uw arts of apotheker voordat u Cymevene gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt slaperig, duizelig, verward of trillerig worden of u kunt uw evenwicht verliezen of stuiptrekkingen krijgen tijdens het gebruik van Cymevene. Als dit gebeurt, mag u niet rijden en ook geen gereedschap of machines gebruiken.

Cymevene bevat natrium

Elke dosis Cymevene van 500 mg bevat 43 mg natrium. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Gebruik van dit middel

Een arts of verpleegkundige zal u Cymevene toedienen. Het zal via een slang in uw ader worden toegediend. Dit heet een intraveneuze infusie en deze infusie zal gewoonlijk een uur duren.

De dosis Cymevene verschilt per patiënt. Uw arts zal bepalen hoeveel u nodig heeft. Dit hangt af van:

- uw lichaamsgewicht
- uw leeftijd
- hoe goed uw nieren werken
- uw bloedcelaantallen
- waar u het geneesmiddel voor krijgt.

Hoe vaak u Cymevene krijgt toegediend en hoe lang u het moet blijven gebruiken zal ook variëren.

- Normaal gesproken zult u starten met één of twee infusies per dag.
- Als u 2 infusies per dag krijgt zal dit tot maximaal 21 dagen doorgaan.
- Daarna kan de arts u de infusie één keer per dag voorschrijven.

Mensen met nier- of bloedaandoeningen

Als u nier- of bloedaandoeningen heeft, kan uw arts beslissen om een lagere dosis Cymevene te gebruiken en uw bloedcelaantallen vaker te controleren tijdens de behandeling.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Vertel het uw arts of ga onmiddellijk naar het ziekenhuis als u denkt dat u te veel Cymevene heeft gekregen. U kunt de volgende verschijnselen krijgen als u te veel heeft gekregen:

- maagpijn, diarree of overgeven
- trillen of stuiptrekkingen
- bloed in uw urine
- nier- of leverproblemen
- veranderingen in uw bloedcelaantallen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van Cymevene zonder dit te bespreken met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen met dit geneesmiddel:

Ernstige bijwerkingen

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende ernstige bijwerkingen krijgt – uw arts kan u vertellen om met het gebruik van Cymevene te stoppen en u kunt dringend medische behandeling nodig hebben:

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 personen

- laag aantal witte bloedcellen – met tekenen van een infectie zoals keelpijn, mondzweren of koorts
- laag aantal rode bloedcellen – tekenen zijn onder andere kortademigheid of vermoeidheid, hartkloppingen of een bleke huid.

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 personen

- laag aantal bloedplaatjes – tekenen zijn onder andere het sneller dan normaal krijgen van bloedingen of blauwe plekken, bloed in de urine of ontlasting of bloedend tandvlees; de bloeding kan hevig zijn.

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 personen

- allergische reactie – tekenen kunnen onder andere zijn een rode, jeukende huid, zwelling van keel, gezicht, lippen of mond, moeite met slikken of ademen.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van bovenstaande bijwerkingen krijgt.

Overige bijwerkingen

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen krijgt:

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 personen

- diarree
- kortademigheid.

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 personen

- hoofdpijn
- moeite met slapen
- koorts, rillingen of nachtelijk zweten
- zich moe, duizelig, minder energiek of algemeen niet lekker voelen
- zich depressief, angstig of verward voelen of abnormale gedachten hebben
- pijn
- oorpijn
- handen of voeten die zwak of verdoofd aanvoelen wat een effect kan hebben op uw evenwicht
- spierpijn of spierkrampen
- pijn in de rug, op de borst of in de gewrichten
- problemen met het gezichtsvermogen of oogpijn
- eczeem, huidproblemen, jeuk
- verandering in uw gevoeligheid voor aanraking, een tintelend, kietelend, prikkend of brandend gevoel
- stuiptrekkingen (convulsies)
- hoest
- misselijkheid of overgeven
- moeite met slikken
- verandering in de manier waarop dingen smaken
- verminderde eetlust, anorexia of gewichtsverlies
- maagpijn, verstopping, winderigheid, spijsverteringsproblemen
- urineweginfectie – tekenen zijn onder andere koorts, vaker moeten plassen, pijn bij het plassen
- schimmelinfecties en schimmelinfecties in de mond
- bacteriële huidinfectie – tekenen zijn onder andere rode, pijnlijke of opgezwollen huid
- bloedvergiftiging (sepsis)
- veranderingen in bloedcel aantallen
- lever- en nierproblemen aangetoond met testen
- een huidreactie op de plaats waar het geneesmiddel werd geïnjecteerd – zoals een ontsteking, pijn en zwelling.

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 personen

- haarverlies
- doofheid
- mondzweren
- galbulten, droge huid
- zich rusteloos of nerveus voelen
- ooginfectie (conjunctivitis)
- abnormale gedachten of gevoelens, verlies van het contact met de realiteit
- bloed in de urine
- beven (tremor), trillen
- opgezwollen buik
- onregelmatige hartslag
- lage bloeddruk, waardoor u zich duizelig kunt voelen of flauw kunt vallen
- ernstige nierproblemen aangetoond met testen

- laag aantal rode bloedcellen aangetoond met testen
- onvruchtbaarheid bij mannen – zie de rubriek ‘Vruchtbaarheid’
- ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis) – tekenen zijn ernstige buikpijn die uitstraalt naar uw rug.

Zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 personen

- huiduitslag
- hallucinaties – het horen of zien van dingen die er niet zijn.

Bijwerkingen bij kinderen en adolescenten

De volgende bijwerkingen kunnen vaker voorkomen bij kinderen:

- koorts
- buikpijn
- laag aantal witte bloedcellen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Poeder: er zijn geen speciale bewaarcondities. Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Na reconstitutie:

Voor het gereconstitueerde product is chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond gedurende 12 uur bij 25 °C na het oplossen in water voor injecties. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren. De gereconstitueerde oplossing moet direct worden gebruikt vanuit microbiologisch oogpunt. Als de oplossing niet direct wordt gebruikt, ligt de verantwoordelijkheid voor de bewaartijd en bewaarcondities vóór gebruik bij de gebruiker.

Na verdunning in infusieoplossingen (natriumchloride 0,9%, dextrose 5%, Ringer's of Ringer's lactaat-infusieoplossing):

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 2-8 °C (niet in de vriezer bewaren).

De gereconstitueerde infusieoplossing van Cymevene moet direct worden gebruikt vanuit microbiologisch oogpunt. Als de oplossing niet direct wordt gebruikt, ligt de verantwoordelijkheid voor de bewaartijd en bewaarcondities vóór gebruik bij de gebruiker en mogen deze niet langer zijn dan 24 uur bij 2-8 °C, tenzij reconstitutie en verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities hebben plaatsgevonden.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ganciclovir. Elke glazen injectieflacon bevat 500 mg ganciclovir in de vorm van ganciclovirnatrium. Na reconstitutie van het poeder bevat 1 ml oplossing 50 mg ganciclovir.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumhydroxide en zoutzuur.

Hoe ziet Cymevene eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Cymevene is een wit tot gebroken wit poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie dat wordt geleverd in een glazen injectieflacon bestemd voor eenmalig gebruik, met een rubberen stop en een aluminium verzegeling met 'flip-off'-dop. Gereconstitueerde oplossingen van Cymevene variëren in kleur van kleurloos tot lichtgeel.

Cymevene wordt geleverd in verpakkingen van 1 of 5 injectieflacons. Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

<{Naam van de lidstaat}> <{Naam van het geneesmiddel}>

<{Naam van de lidstaat}> <{Naam van het geneesmiddel}>

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}> <{maand JJJJ}>

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

INSTRUCTIES VOOR HET GEBRUIK EN HANTEREN

Raadpleeg de SmPC voor de volledige productinformatie.

Wijze van toediening

Waarschuwing:

Ganciclovir moet per intraveneus infuus over 1 uur worden toegediend waarbij de concentratie niet boven de 10 mg/ml mag komen. Vermijd toediening van een snelle intraveneuze injectie of intraveneuze bolusinjectie omdat de excessieve plasmaspiegels die ontstaan de toxiciteit van ganciclovir kunnen verhogen.

Niet toedienen als intramusculaire of subcutane injectie omdat dit ernstige weefselirritatie kan veroorzaken door de hoge pH (~11) van gancicloviro oplossingen.

De aanbevolen dosering, frequentie en infusiesnelheid mag niet worden overschreden.

Cymevene is een poeder voor oplossing voor infusie. Na reconstitutie is Cymevene een kleurloze tot lichtgelige oplossing, vrijwel zonder zichtbare deeltjes.

De infusie dient toegediend te worden in een ader met toereikende bloedstroom, bij voorkeur via een plastic canule.

Voorzichtigheid is geboden bij het hanteren van Cymevene

Omdat Cymevene wordt beschouwd als mogelijk teratogeen en carcinogeen voor de mens, is voorzichtigheid geboden bij het hanteren ervan. Vermijd inhalatie van of direct contact met het poeder in de flacons of direct contact van de gereconstitueerde oplossing met de huid of slijmvlies. Cymevene oplossingen zijn alkalisch (pH ~11). Indien er contact is geweest, moet direct grondig met water en zeep worden gewassen en moeten de ogen zorgvuldig met water worden gespoeld.

Bereiding van het gereconstitueerde concentraat

Gelyofiliseerd Cymevene moet altijd onder aseptische condities worden gereconstitueerd.

1. Verwijder de 'flip-off'-dop om het centrale deel van de rubberen stop vrij te maken. Zuig 10 ml water voor injecties op in een spuit en injecteer dit langzaam door het centrale deel van de rubberen stop in de injectieflacon met de naald gericht op de wand van de flacon. **Gebruik geen**

bacteriostatisch water voor injecties dat parabenen (parahydroxybenzoaten) bevat, aangezien deze onverenigbaar zijn met Cymevene.

2. De flacon rustig zwenken om het geneesmiddel volledig op te lossen.

3. De flacon moet enkele minuten rustig worden gedraaid/gezwenkt om een heldere gereconstitueerde oplossing te verkrijgen.

4. De gereconstitueerde oplossing moet vóór verdunning met een geschikt oplosmiddel nauwkeurig worden gecontroleerd om te waarborgen dat het middel is opgelost en vrijwel geen zichtbare deeltjes bevat. De kleur van de gereconstitueerde Cymevene-oplossing varieert van kleurloos tot lichtgeel.

Bereiding van de uiteindelijke verdunde infusieoplossing

Gebaseerd op het gewicht van de patiënt moet het geschikte volume met een injectiespuit worden opgetrokken uit de injectieflacon en verder worden verdund met een geschikte infusievloeistof. Voeg een volume van 100 ml oplosmiddel toe aan de gereconstitueerde oplossing. Infusieconcentraties boven de 10 mg/ml worden niet aanbevolen.

Natriumchloride, dextrose 5%, Ringer's of Ringer's lactaat-infusieoplossing worden chemisch en fysisch verenigbaar geacht met Cymevene.

Cymevene mag niet met andere intraveneuze middelen gemengd worden.

De verdunde oplossing moet vervolgens intraveneus worden toegediend over 1 uur zoals beschreven in rubriek 4.2. Niet toedienen als intramusculaire of subcutane injectie omdat dit ernstige weefselirritatie kan veroorzaken door de hoge pH (~11) van ganciclovirooplossingen.

Vernietiging

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.