

VEDLEGG III

PREPARATOMTALE, MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Bemerk:

Denne preparatomtale, merking og pakningsvedlegg er utfallet av voldgiftsprosedyren.

Produktinformasjonen kan etterfølgende bli oppdatert av kompetente myndigheter i medlemslandene i samarbeid med referanselandet dersom dette er hensiktsmessig, i henhold til de nedfelte prosedyrene i avsnitt III, kapittel 4 av Direktiv 2001/83/EF

VEDLEGG III

PREPARATOMTALE, MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cymevene og andre berørte navn (se Vedlegg I) 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 500 mg ganciklovir (som ganciklovirnatrium).

Etter rekonstituering med 10 ml vann til injeksjonsvæsker, inneholder hver ml 50 mg ganciklovir.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: ca. 43 mg (2 milliEkv) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat).

Hvitt til gråhvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Cymevene er indisert til voksne og ungdom fra 12 år:

- til behandling av cytomegalovirus (CMV)-sykdom hos immunkompromitterte pasienter.
- som forebyggende behandling av CMV-sykdom hos pasienter med legemiddelindusert immunsuppresjon (f.eks. etter organtransplantasjon eller kjemoterapibehandling mot kreft).

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antivirale midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling av CMV-sykdom hos voksne og ungdom fra 12 år med normal nyrefunksjon

- Induksjonsbehandling: 5 mg/kg gitt som intravenøs infusjon over 1 time, hver 12. time i 14 - 21 dager.

- Vedlikeholdsbehandling: Vedlikeholdsbehandling kan gis til immunkompromitterte pasienter med risiko for tilbakefall. 5 mg/kg gitt som en intravenøs infusjon over 1 time, én gang daglig 7 dager per uke, eller 6 mg/kg én gang daglig 5 dager per uke. Varigheten av vedlikeholdsbehandlingen skal vurderes individuelt, og etter lokale retningslinjer for behandling.

- Behandling av sykdomsprogresjon: Enhver pasient med sykdomsprogresjon av CMV-sykdom, enten de er under vedlikeholdsbehandling eller fordi behandling med ganciklovir er seponert, kan bli behandlet på nytt med regimet for induksjonsbehandling.

Forebygging av CMV-sykdom hos voksne og ungdom fra 12 år med normal nyrefunksjon ved å bruke profylaktisk- eller preemptiv behandling

- Profylakse:

5 mg/kg gitt som intravenøs infusjon over 1 time, én gang daglig 7 dager per uke, eller 6 mg/kg én gang daglig 5 dager per uke. Varigheten av den profylaktiske behandlingen er basert på risikoen for CMV-sykdom, og lokale retningslinjer for behandling bør følges.

-Preemptiv behandling:

Induksjonsbehandling: 5 mg/kg gitt som intravenøs infusjon over 1 time, hver 12. time i 7 -14 dager.

Vedlikeholdsbehandling: 5 mg/kg som intravenøs infusjon over 1 time, én gang daglig 7 dager per uke, eller 6 mg/kg én gang daglig 5 dager per uke. Varigheten av vedlikeholdsbehandlingen baseres på risiko for CMV-sykdom, og lokale retningslinjer for behandling bør følges.

Nedsatt nyrefunksjon

For pasienter med nedsatt nyrefunksjon skal ganciklovirdosen tilpasses i henhold til kreatininclearance som vist i tabellen under (se pkt. 4.4 og 5.2).

Doseringetilpassing for pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

KrCl	Induksjonsdose	Vedlikeholdsdose
>70 ml/min	5,0 mg/kg hver 12. time	5,0 mg/kg/dag
50-69 ml/min	2,5 mg/kg hver 12. time	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 3 ganger/uke etter hemodialyse	0,625 mg/kg 3 ganger/uke etter hemodialyse

Estimert kreatininclearance kan beregnes fra serumkreatinin ved hjelp av følgende formel:

Hos menn:
$$\frac{(140 - \text{alder [år]}) \times (\text{kroppsvekt [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{serumkreatinin [mikromol/l]})}$$

Hos kvinner: 0,85 x verdien hos menn

Da doseringsendringer er anbefalt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, bør serumkreatinin eller estimert kreatininclearance monitoreres.

Alvorlig leukopeni, nøyтроpeni, anemi, trombocytopeni og pancytopeni

Se pkt. 4.4 før oppstart av behandling.

Dersom antall blodceller er betydelig redusert under behandling med ganciklovir skal behandling med hematopoietisk vekstfaktor og/eller avbrudd i behandlingen vurderes (se pkt. 4.4 og 4.8).

Eldre

Det er ikke utført studier på effekt og sikkerhet av ganciklovir hos eldre. Siden nyrefunksjonen reduseres med alderen, bør nyrestatus være med i vurderingen når ganciklovir administreres til eldre (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Informasjon om sikkerhet og effekt av ganciklovir hos barn under 12 år, inkludert nyfødte, er begrenset (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1). Tilgjengelige pediatriske data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis. Terapeutiske retningslinjer bør følges.

Administrasjonsmåte

Advarsel:

Ganciklovir må administreres ved intravenøs infusjon over 1 time med en konsentrasjon som ikke overstiger 10 mg/ml. Skal ikke administreres ved rask eller intravenøs bolusinjeksjon da toksisiteten av ganciklovir kan øke som resultat av høye plasmanivåer. Skal ikke administreres ved intramuskulær eller subkutan injeksjon da dette kan resultere i alvorlig vevsirritasjon grunnet høy pH (~11) i ganciklovioppløsningen (se pkt. 4.8). Anbefalt dose, doseringsintervall og infusjonshastighet skal ikke overstiges.

Cymevene er et pulver for infusjonsvæske, oppløsning. Etter rekonstituering av Cymevene er oppløsningen fargeløs til lett gulaktig uten synlige partikler. Infusjonen skal gis i en vene med tilstrekkelig blodgjennomstrømming, fortrinnsvis via en plastkanyle. For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Forholdsregler før håndtering og administrering av dette legemidlet:

Ettersom ganciklovir er ansett for potensielt å være teratogent og karsinogent hos mennesker skal det utvises forsiktighet ved håndtering (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller valganciklovir eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kryss-hypersensitivitet

På grunn av likheter i kjemiske struktur mellom ganciklovir, aciklovir og penciklovir er det mulighet for kryss-hypersensitivitetsreaksjoner mellom disse legemidlene. Forsiktighet bør derfor utvises når Cymevene foreskrives til pasienter med kjent hypersensitivitet overfor aciklovir eller penciklovir (eller deres prodrugs, henholdsvis valaciclovir eller famciclovir).

Mutagenisitet, teratogenisitet, karsinogenisitet, fertilitet og prevensjon

Før oppstart av behandling med ganciklovir, skal pasientene bli informert om de potensielle risikoene for fosteret. Dyrestudier har vist at ganciklovir er mutagent, teratogent, aspermatogent, karsinogent og fører til redusert fertilitet. Det er sannsynlig at Cymevene forårsaker midlertidig eller permanent hemming av spermatogenesis (se pkt. 4.6, 4.8 og 5.3).

Ganciklovir bør derfor betraktes som potensielt teratogen og karsinogen hos mennesker, med potensiale til å forårsake fosterskader og kreft. Fertile kvinner må derfor rådes til å bruke effektivt prevensjon under behandlingen og i minst 30 dager etter avsluttet behandling. Menn må rådes til å bruke barriereprevensjon (kondom) under behandlingen og i minst 90 dager etter avsluttet behandling, med mindre det er sikkert at den kvinnelige partneren ikke kan bli gravid (se pkt. 4.6, 4.8 og 5.3).

Ganciklovir må brukes med ekstra forsiktighet, spesielt i den pediatriske populasjonen grunnet potensialet for karsinogenisitet og reproduksjonstoksisitet i lang tid etter eksponering. Fordelene ved

behandlingen må vurderes nøye i hvert enkelt tilfelle, og må klart oppveie risikoene (se pkt. 4.2). Se retningslinjer for behandling.

Myelosuppresjon

Cymevene skal brukes med forsiktighet hos pasienter med eksisterende hematologisk cytopeni eller tidligere legemiddelrelatert hematologisk cytopeni og hos pasienter som får stråleterapi. Det er observert alvorlig leukopeni, nøytropeni, anemi, trombocytopeni, pancytopeni og beinmargssuppresjon hos pasienter som er behandlet med ganciklovir. Behandling skal ikke initieres dersom det absolutte nøytrofiltallet er mindre enn 500 celler/mikrol, eller hvis blodplatetallet er mindre enn 25 000 celler/mikrol eller hemoglobinnivået er mindre enn 8 g/dl (se pkt. 4.2 og 4.8).

Det anbefales at det utføres fullstendig blodtelling, inkludert blodplatetelling, og at dette monitoreres under behandlingen. Hyppigere hematologisk monitorering kan være nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det anbefales å måle antallet hvite blodceller (fortrinnsvis som en differensiell test) annenhver dag de første 14 dagene av administreringen. Denne monitoreringen bør utføres daglig hos pasienter med lavt nøytrofiltall ved baseline (< 1000 nøytrofile/mikrol), hos pasienter som har utviklet leukopeni under tidligere behandling med andre myelotoksiske substanser og hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Hos pasienter med alvorlig leukopeni, nøytropeni, anemi og/eller trombocytopeni anbefales det å vurdere bruk av hematopoietiske vekstfaktorer og/eller avbryte behandlingen med ganciklovir (se pkt. 4.2 og 4.8).

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon har økt risiko for toksisitet (spesielt hematologisk toksisitet). Reduksjon av dosen er påkrevd (se pkt. 4.2 og 5.2).

Bruk med andre legemidler

Det er rapportert om kramper hos pasienter som behandles med imipenem-cilastatin og ganciklovir. Ganciklovir bør ikke gis samtidig med imipenem-cilastatin med mindre den potensielle fordelene oppveier potensiell risiko (se pkt. 4.5).

Pasienter behandlet med ganciklovir og didanosin, legemidler som er kjent for å være myelosuppressive eller som påvirker nyrefunksjonen, bør monitoreres nøye for tegn på økt toksisitet (se pkt. 4.5).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 2 mmol (43 mg) natrium per 500 mg dose. Hensyn bør tas hos pasienter på kontrollert natriumdiett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

Probenecid

Probenecid gitt sammen med oralt ganciklovir resulterte i statistisk signifikant nedsatt renal clearance av ganciklovir og førte til klinisk signifikant økt eksponering. En slik effekt er også forventet ved samtidig administrering av intravenøst ganciklovir og probenecid. Pasienter som tar probenecid og Cymevene bør derfor overvåkes nøye for ganciklovirtoksitet.

Didanosin

Plasmakonsentrasjonene av didanosin ble funnet å være konsekvent forhøyet når didanosin ble gitt sammen med ganciklovir. Ved intravenøse doser på 5 og 10 mg/kg/dag har en økning i AUC (arealet under kurven) for didanosin fra 38 % til 67 % blitt observert. Det var ingen klinisk signifikant effekt på konsentrasjonene av ganciklovir. Pasientene skal overvåkes nøye for didanosintoksisitet (se pkt. 4.4).

Mykofenolatmofetil, stavudin, trimetoprim og zidovudin

Ingen signifikante farmakokinetiske interaksjoner ble observert når ganciklovir ble administrert i kombinasjon med enten mykofenolatmofetil, stavudin, trimetoprim eller zidovudin.

Andre antiretrovirale legemidler

Cytokrom P450-isoenzymer er ikke involvert i farmakokinetikken til ganciklovir. Det er derfor ikke forventet farmakokinetiske interaksjoner med proteasehemmere og ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere.

Farmakodynamiske interaksjoner

Imipenem-cilastatin

Kramper er rapportert hos pasienter som tok imipenem-cilastatin og ganciklovir samtidig. Disse legemidlene bør ikke gis samtidig med mindre den potensielle fordelene oppveier potensiell risiko (se pkt. 4.4).

Andre potensielle legemiddelinteraksjoner

Toksisiteten kan øke når ganciklovir gis samtidig med andre legemidler kjent for å være myelosuppressive eller forbundet med nedsatt nyrefunksjon (slik som dapson, pentamidin, flucytosin, vinkristin, vinblastin, doksorubicin, amfoteracin B, mykofenolatmofetil, trimetoprim/sulfametoksazol og hydroksyurea) eller nukleosid analoger (inkludert zidovudin). Disse legemidlene bør bare gis samtidig med ganciklovir dersom de potensielle fordelene oppveier de potensielle risikoene (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Dyrestudier har vist at ganciklovir svekker fertiliteten hos hann- og hunnmus. Basert på forekomsten av aspermatogenese ved ganciklovireksponeringer under terapeutiske nivåer i dyrestudier, anses det som sannsynlig at ganciklovir kan forårsake midlertidig eller permanent hemming av human spermatogenese (se pkt. 4.4).

Graviditet

Sikkerheten ved bruk av ganciklovir hos gravide kvinner er ikke fastslått. Imidlertid diffunderer ganciklovir raskt gjennom human placenta. I dyrestudier ble ganciklovir forbundet med reproduksjonstoksisitet og teratogenisitet (se pkt. 4.4 og 5.3). Ganciklovir bør derfor ikke brukes av gravide kvinner med mindre det kliniske behovet for behandling av kvinnen oppveier den potensielle teratogene risikoen for fosteret.

Prevensjon hos menn og kvinner.

På bakgrunn av potensialet for reproduksjonstoksisitet og teratogenisitet må kvinner i fertil alder rådes til å bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 30 dager etterpå. Mannlige pasienter må rådes til å bruke barriereprevensjon (kondom) under ganciklovirbehandlingen og i minst 90 dager etter avsluttet behandling, med mindre det er sikkert at den kvinnelige partneren ikke kan bli gravid (se pkt. 4.4 og 5.3).

Amming

Det er ukjent om ganciklovir skilles ut i morsmelk, men muligheten for at ganciklovir skilles ut i morsmelk og forårsaker alvorlige bivirkninger hos det diende spedbarnet kan ikke utelukkes. Amming må derfor opphøre under behandling med ganciklovir (se pkt. 4.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ganciklovir kan ha stor innvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Hos pasienter som behandles med ganciklovir er de mest alvorlige og vanlige bivirkningene hematologiske reaksjoner som inkluderer nøytropeni, anemi og trombocytopeni. Andre bivirkninger er presentert i tabellen under.

Bivirkninger i tabellform:

<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer:</i> Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Sepsis Cellulitter Urinveisinfeksjon Candidainfeksjoner inkl. oral candidiasis
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer:</i> Svært vanlige ($\geq 1/10$): Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$):	Nøytropeni Anemi Trombocytopeni Leukopeni Pancytopeni Beinmargssvikt Agranulocytose* Aplastisk anemi* Granulocytopeni*
<i>Forstyrrelser i immunsystemet:</i> Mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Anafylaktisk reaksjon
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingende sykdommer:</i> Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Nedsatt appetitt Anoreksi Vektnedgang
<i>Psykiatriske lidelser:</i> Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Depresjon Angst Forvirring Unormale tanker

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Agitasjon Psykotiske lidelser
Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$):	Hallusinasjoner*
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	
Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Hodepine Søvnvansker Dysgeusi (smaksforstyrrelser) Hypestesi Parestesi Perifer neuropati Kramper Svimmelhet Tremor
Mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	
<i>Øyesykdommer:</i>	
Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Makuløs ødem Netthinnelesning «vitreous floaters» («flygende fluer») Smerter i øyet
Mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Nedsatt syn Konjunktivitt
<i>Sykdommer i øre og labyrint:</i>	
Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Smerter i øret
Mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Døvhets
<i>Hjertesykdommer:</i>	
Mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Arytmier
<i>Karsykdommer:</i>	
Mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Hypotensjon
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i>	
Svært vanlige ($\geq 1/10$):	Dyspné
Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Hoste
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	
Svært vanlige ($\geq 1/10$):	Diaré
Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Kvalme Oppkast Abdominale smerter Øvre abdominale smerter Forstoppelse Flatulens Dysfagi Dyspepsi
Mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Abdominal oppsvulming Sår i munnen Pankreatitt
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	
Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Unormal leverfunksjon Forhøyet alkalisk fosfatase (ALP) Forhøyet aspartat- aminotransferase (ASAT)
Mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Forhøyet alaninaminotransferase (ALAT)
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	
Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Dermatitt Nattlig svette Kløe

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Alopecia Urtikaria Tørr hud
Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$):	Utslett*
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	
Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Ryggsmerter Myalgi Artralgi Muskelkramper
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	
Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Redusert renal kreatininclearance Nedsatt nyrefunksjon Økt kreatinin i blodet
Mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Haematuria Nyresvikt
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:</i>	
Mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Infertilitet hos menn
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	
Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Fatigue Feber Frysninger Smerter Brystsmerter Utilpasshet Asteni Reaksjoner på injeksjonsstedet

Merk: Valganciklovir er et prodrug av ganciklovir, og bivirkninger forbundet med valganciklovir kan forventes å inntreffe med ganciklovir. Oralt ganciklovir er ikke lenger tilgjengelig, men bivirkninger rapportert med bruken kan også forventes å forekomme hos pasienter som får intravenøs ganciklovir. Bivirkninger rapportert for intravenøst eller oralt ganciklovir eller for valganciklovir er derfor inkludert i bivirkningstabellen.

*Frekvensen for disse bivirkningene kommer fra erfaring etter markedsføring, alle andre frekvenskategorier er basert på den registrerte frekvensen i kliniske studier.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nøytropeni

Risikoen for nøytropeni er ikke forutsigbar på basis av nøytrofiltall før behandlingstart. Nøytropeni oppstår vanligvis i løpet av første eller andre uke av induksjonsbehandling og etter administrering av en kumulativ dose på ≤ 200 mg/kg. Celletallet normaliseres vanligvis innen 2 - 5 dager etter seponering av legemidlet eller etter reduksjon av dosen (se pkt. 4.4).

Trombocytopeni

Pasienter med lavt blodplatetall ved baseline ($< 100\ 000/\text{ml}$) har økt risiko for å utvikle trombocytopeni. Pasienter med iatrogen immunsuppresjon grunnet behandling med immunsuppressive legemidler har større risiko for trombocytopeni enn pasienter med AIDS (se pkt. 4.4). Alvorlig trombocytopeni kan være assosiert med potensiell livstruende blødning.

Kramper

Kramper har blitt rapportert hos pasienter som tar imipem-cilastatin og ganciklovir (se pkt. 4.4 og 4.5).

Netthinnelesning

Denne bivirkningen har bare blitt rapportert i studier med AIDS-pasienter behandlet med Cymevene for CMV-retinitt.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Reaksjoner på injeksjonsstedet forekommer ofte hos pasienter som får ganciklovir. Cymevene bør administreres som anbefalt i pkt. 4.2 for å redusere risikoen for lokal vevsirritasjon.

Pediatrisk populasjon

Formelle sikkerhetsstudier med ganciklovir har ikke blitt utført hos barn under 12 år. Basert på erfaring med valganciklovir, et prodrug av ganciklovir, er den samlede sikkerhetsprofilen til det aktive legemidlet lignende hos pediatriske og voksne pasienter. Hyppigheten av visse bivirkninger, som feber og abdominale smerter, som kan være karakteristisk hos den pediatriske populasjonen, forekommer imidlertid oftere hos pediatriske enn hos voksne pasienter. Nøytropeni forekommer også oftere hos pediatriske pasienter, men det er ingen korrelasjon mellom nøytropeni og infeksjøs bivirkninger hos den pediatriske populasjonen.

Kun begrensede data er tilgjengelige for nyfødte eller spebarn med HIV/AIDS eller symptomatisk medfødt CMV-infeksjon som er behandlet med valganciklovir eller ganciklovir. Imidlertid fremstår sikkerhetsprofilen å være i overensstemmelse med den kjente sikkerhetsprofilen hos valganciklovir/ganciklovir.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Rapporter om overdosering med intravenøs ganciklovir, noen med dødelig utgang, er mottatt fra kliniske studier og fra erfaring etter markedsføring. Flertallet av rapportene var enten ikke forbundet med noen bivirkninger eller inkluderte en eller flere av bivirkningene listet nedenfor.

- Hematologisk toksisitet: benmargssuppresjon inkl. pancytopeni, medullær aplasi, leukopeni, nøytropeni, granulocytopeni
- Hepatotoksitet: hepatitt, nedsatt leverfunksjon
- Renal toksisitet: forverring av hematuri hos en pasient med tidligere eksisterende nedsatt nyrefunksjon, akutt nyresvikt, forhøyet kreatinin
- Gastrointestinal toksitet: abdominal smerte, diaré, oppkast
- Nevrotoksitet: generalisert tremor, kramper

Behandling

Ganciklovir fjernes med hemodialyse, derfor kan hemodialyse være til nytte for å redusere eksponeringen for legemidlet hos pasienter som får en overdose ganciklovir (se pkt. 5.2).

Tilleggsinformasjon for spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon: Det er forventet at en overdose ganciklovir kan resultere i økt renal toksisitet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Ingen spesiell informasjon foreligger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, direkte virkende antivirale midler, nukleosider og nukleotider, ekskl. revers transkriptasehemmere, ATC-kode: J05A B06.

Virkningsmekanisme

Ganciklovir er en syntetisk analog til 2'-deoksyguanosin som hemmer replikasjon av herpes virus både *in vitro* og *in vivo*. Følsomme humane virus inkluderer human cytomegalovirus (HCMV), herpes simplex virus-1 og -2 (HSV-1 og HSV-2), humant herpes virus -6, -7 og -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barr virus (EBV), varicella-zoster virus (VZV) og hepatitt B-virus. Kliniske studier har vært begrenset til vurdering av effekt hos pasienter med CMV-infeksjon.

I CMV-infiserte celler, fosforyleres ganciklovir først til ganciklovirmonofosfat av viral proteinkinase, UL97. Ytterligere fosforylering skjer ved hjelp av flere cellulære kinaser for dannelse av ganciklovirtrifosfat, som deretter langsomt metaboliseres intracellulært. Dette er vist å inntreffe i HSV- og HCMV-infiserte celler med halveringstider på henholdsvis 18 timer og 6-24 timer etter fjerningen av ekstracellulært ganciklovir. Siden fosforyleringen i overveiende grad er avhengig av viral kinase, skjer fosforyleringen av ganciklovir fortrinnsvis i virusinfiserte celler.

Den virustatiske aktiviteten til ganciklovir skyldes hemming av viral DNA-syntese gjennom: (1) kompetitiv hemming av inkorporeringen av deoksyguanosin-trifosfat i DNA ved DNA -polymerase, og (2) inkorporering av ganciklovirtrifosfat inn i viralt DNA, som fører til opphør av eller sterkt begrenset forlengelse av viralt DNA.

Antiviral aktivitet

Antiviral *in vitro* aktivitet, målt som IC₅₀ for ganciklovir overfor CMV, er i området fra 0,08 mikromM (0,02 mikrog/ml) til 14 mikromM (3,57 mikrog/ml).

Klinisk effekt og sikkerhet

Virusresistens

Muligheten for virusresistens bør vurderes hos pasienter som gjentatte ganger oppnår dårlig klinisk respons eller har vedvarende virusutskillelse under behandlingen.

Virusresistens overfor ganciklovir kan oppstå ved seleksjon av mutasjoner i det virale kinasegenet (UL97) som er ansvarlig for ganciklovir monofosforylering og/eller det virale polymerasegenet (UL54). Virus som inneholder mutasjoner i UL97-genet er resistente overfor ganciklovir alene, mens virus med mutasjoner i UL54-genet er resistente overfor ganciklovir, men kan vise kryssresistens overfor andre antivirale legemidler som også er rettet mot viral polymerase.

Pediatrisk populasjon

I en prospektiv studie, fikk 36 alvorlig immunsupprimerte pediatriske pasienter (6 måneder - 16 år) med HIV- og CMV-infeksjon intravenøs ganciklovir i en dose på 5 mg/kg per dag i 2 dager, etterfulgt av oral ganciklovir i median 32 uker. Ganciklovir var effektivt med en toksisitetsprofil tilsvarende den som er sett hos voksne. Ganciklovir førte til en reduksjon i påvisning av CMV ved dyrking eller PCR (polymerase kjedereaksjon). Nøytropeni var den eneste alvorlige bivirkningen observert i løpet av studien, og selv om ingen av barna måtte avslutte behandlingen, trengte 4 av barna behandling med

granulocyttykolonistimulerende faktor (G-CSF) for å opprettholde absolutt nøytrofittall > 400 celler/mm³.

I en retrospektiv studie, fikk 122 pediatrike levertransplanterte barn (16 dager - 18 år, median alder 2,5 år) intravenøs ganciklovir 5 mg/kg to ganger daglig i minimum 14 dager, etterfulgt av preemptiv CMV PCR-overvåking. Førtitre pasienter ble vurdert å ha høy risiko for CMV og 79 hadde normal risiko. Asymptomatisk CMV-infeksjon ble påvist ved PCR hos 34,4 % av pasientene, og var mer sannsynlig i pasienter med høy risiko enn normal risiko (58,1 % vs. 21,8 %, $p=0,0001$). Tolv pasienter (9,8 %) utviklet CMV-sykdom (8 høyrisiko vs. 4 normal risiko, $p=0,03$). Tre pasienter utviklet akutt avstøtning innen 6 måneder etter påvisning av CMV, mens CMV ble påvist før avstøtning hos 13 pasienter. Det var ingen dødsfall som følge av CMV. Totalt 38,5 % av pasientene trengte ikke å bruke antivirale legemidler utover den første postoperative profylaksen.

I en retrospektiv analyse ble sikkerhet og effekt av ganciklovir sammenlignet med valganciklovir hos 92 pediatrike nyre og/eller levertransplanterte pasienter (7 måneder - 18 år, median alder 9 år). Alle barna fikk intravenøs ganciklovir 5 mg/kg to ganger daglig i 2 uker etter transplantasjonen. Barn behandlet før 2004 fikk deretter oral ganciklovir 30 mg/kg/dose opptil 1g/dose tre ganger daglig ($n=41$), mens barn behandlet etter 2004 fikk valganciklovir opptil 900 mg én gang daglig ($n=51$). Den totale forekomsten av CMV var 16 % (15/92 pasienter). Tiden til utbruddet av CMV-infeksjon var sammenlignbar i begge gruppene.

I en randomisert, kontrollert studie, fikk 100 nyfødte (≤ 1 måneder) med symptomatisk medfødt CMV-sykdom med CNS-involvering intravenøs ganciklovir 6 mg/kg hver 12. time i 6 uker eller ingen behandling. Av de 100 inkluderte pasientene, oppfylte 42 alle studiekriteriene, og hadde oppfølging med audiometriske undersøkelser både ved baseline og etter 6 måneder. Av disse fikk 25 pasienter ganciklovir og 17 pasienter fikk ingen behandling. 21 av 25 behandlet med ganciklovir forbedret hørsel eller vedlikeholdt normal hørsel fra baseline til etter 6 måneder sammenlignet med 10/17 kontrollpasienter (henholdsvis 84 % og 59 %, $p=0,06$). Ingen av de som fikk ganciklovir hadde en forverret hørsel fra baseline til etter 6 måneder, sammenlignet med 7 pasienter i kontrollgruppen ($p < 0,01$). Ett år etter baseline, hadde 5/24 som fikk ganciklovir og 13/19 kontrollpasienter forverret hørsel ($p < 0,01$). I løpet av studien, fikk 29/46 pasienter behandlet med ganciklovir nøytropeni sammenlignet med 9/43 i kontrollgruppen ($p < 0,1$). Det var 9 dødsfall i løpet av studien, 3 i ganciklovirgruppen og 6 i kontrollgruppen. Ingen dødsfall ble knyttet til legemidlet i studien.

I en randomisert, kontrollert fase III-studie, fikk 100 nyfødte (3-33 dager gamle, median alder 12 dager) med alvorlig symptomatisk medfødt CMV med CNS-involvering, enten intravenøs ganciklovir 6 mg/kg to ganger daglig i 6 uker ($n=48$) eller ingen antiviral behandling ($n = 52$). Spedbarn som fikk ganciklovir hadde en forbedret nevrologisk utvikling ved 6 og 12 måneder sammenlignet med de som ikke fikk antiviral behandling. Selv om de som fikk ganciklovir hadde færre forsinkelser i utviklingen og mer normal nevrologisk utvikling, var de fleste fortsatt etter det som vurderes som normal utvikling ved 6 uker, 6 måneder eller 12 måneders alder. Sikkerhet ble ikke vurdert i denne studien.

En retrospektiv studie undersøkte effekten av antiviral behandling på sent innsettende hørselstap hos spedbarn med medfødt CMV-infeksjon (4-34 måneder, gjennomsnittsalder $10,3 \pm 7,8$ måneder, median alder 8 måneder). Studien inkluderte 21 barn med normal hørsel ved fødselen som utviklet sent innsettende hørselstap. Antiviral behandling besto av enten:

- Intravenøs ganciklovir 5 mg/kg daglig i 6 uker, etterfulgt av oral valganciklovir 17 mg/kg to ganger daglig i 6 uker, deretter daglig inntil 1 års alder, eller
- oral valganciklovir 17 mg/kg to ganger daglig i 12 uker og deretter daglig i 9 måneder

Ingen av barna trengte et cochleaimplantat og hørselstapet ble forbedret i 83 % av ørene rammet av hørselstap ved baseline. Nøytropeni var den eneste bivirkningen rapportert, og det var ikke nødvendig å avbryte behandlingen hos noen pasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til ganciklovir er undersøkt hos HIV- og CMV-seropositive pasienter, pasienter med AIDS og CMV-retinitt og hos pasienter med organtransplantasjon.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet av intravenøst administrert ganciklovir er korrelert til kroppsvekt. Distribusjonsvolumet ved likvekt (steady state) var i området 0,54-0,87 l/kg. Plasmaproteinbindingen var 1 %-2 % ved ganciklovirkonsentrasjoner mellom 0,5 og 51 mikrog/ml. Ganciklovir går over i cerebrospinalvæsken, hvor konsentrasjoner opp til 24 %-67 % av plasmakonsentrasjonen ble observert.

Biotransformasjon

Ganciklovir metaboliseres ikke i betydelig grad.

Eliminasjon

Ganciklovir elimineres hovedsakelig ved renal utskillelse gjennom glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon av uendret ganciklovir. Hos pasienter med normal nyrefunksjon blir mer enn 90 % av intravenøst administrert ganciklovir gjenfunnet uforandret i urinen innen 24 timer. Gjennomsnittlig systemisk clearance varierte fra $2,64 \pm 0,38$ ml/min/kg (n=15) til $4,52 \pm 2,79$ ml/min/kg (n=6) og renal clearance varierte fra $2,57 \pm 0,69$ ml/min/kg (n=15) til $3,48 \pm 0,68$ ml/min/kg (n=20), tilsvarende 90 %-101 % av administrert ganciklovir. Halveringstid hos personer uten nedsatt nyrefunksjon varierte fra $2,73 \pm 1,29$ (n=6) til $3,98 \pm 1,78$ timer (n=8).

Linearitet/ikke-linearitet

Intravenøs ganciklovir viser lineær farmakokinetikk i området 1,6–5,0 mg/kg.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Den totale plasma clearance av ganciklovir er lineært korrelert med kreatin clearance. Hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon ble det observert gjennomsnittlige systemiske clearanceverdier på 2,1, 1 og 0,3 ml/min/kg. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon har en økt eliminasjonshalveringstid som, avhengig av nyrefunksjonen, varierer fra rundt 6 til 17 timer (se pkt. 4.2 for doseringsendringer for pasienter med nedsatt nyrefunksjon)

Serumkreatinin (mikromol/l)	Kreatininclearance (ml/min)	Gjennomsnittlig systemisk plasmaclearance av ganciklovir (ml/min)	Gjennomsnittlig plasmahalveringstid av ganciklovir (timer)
< 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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon som gjennomgår hemodialyse

Hemodialyse reduserer plasmakonsentrasjonene til intravenøs ganciklovir med omtrent 50 % i løpet av 4 timer med hemodialyse.

Ved intermitterende hemodialyse varierte beregningene av clearance for ganciklovir fra 42-92 ml/min, som resulterte i en intra-dialytiske halveringstid på 3,3-4,5 timer. Fraksjonen av ganciklovir som ble fjernet under en enkelt dialyse sesjon varierte fra 50 % til 63 %. Beregninger for ganciklovirclearance

ved kontinuerlig dialyse var lavere (4,0–29,6 ml/min), men resulterte i at mer ganciklovir ble fjernet over et doseringsintervall.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til intravenøs ganciklovir ble undersøkt hos nyfødte i alderen 2-49 dager etter doser på 4 mg/kg (n=14) og 6 mg/kg (n=13). Gjennomsnittlig C_{maks} var $5,5 \pm 6$ mikrog/ml ved 4 mg/kg og $7,0 \pm 1,6$ mikrog/ml ved 6 mg/kg. Gjennomsnittsverdier for distribusjonsvolum ved likevekt (steady state) var (0,7 l/kg) og systemisk clearance ($3,15 \pm 0,47$ ml/min/kg ved 4 mg/kg og $3,55 \pm 0,35$ ml/min/kg ved 6 mg/kg) var sammenlignbare med de som ble observert hos voksne med normal nyrefunksjon.

Farmakokinetikken til intravenøs ganciklovir ble også undersøkt hos spedbarn og barn med normal nyrefunksjon i alderen 9 måneder-12 år. De farmakokinetiske egenskapene til ganciklovir var de samme etter enkelt- og gjentatte (hver 12. time) intravenøse doser på 5 mg/kg. Eksponering målt ved gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på dag 1 og 14 var henholdsvis $19,4 \pm 7,1$ og $24,1 \pm 14,6$ mikrog.t/ml, og de korresponderende C_{maks} -verdiene var $7,59 \pm 3,21$ mikrog/ml (dag 1) og $8,31 \pm 4,9$ mikrog/ml (dag 14). Variasjonene i eksponering var sammenlignbare med de som ble observert hos voksne. De korresponderende verdiene for gjennomsnittlig systemisk clearance, gjennomsnittlig renal clearance og gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid, var henholdsvis $4,66 \pm 1,72$ ml/min/kg, $3,49 \pm 2,40$ ml/min/kg og $2,49 \pm 0,57$ time. Farmakokinetikken til intravenøs ganciklovir hos spedbarn og barn var tilsvarende til den som ble observert hos nyfødte og voksne.

Eldre

Ingen studier er utført hos voksne eldre enn 65 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ganciklovir var mutagent i lymfomceller fra mus og klastogent i mammalske celler. Disse resultatene er i overenstemmelse med funnene i karsinogenisitetstudien der ganciklovir ble gitt til mus. Ganciklovir er et potensielt karsinogen.

Ganciklovir forårsaker redusert fertilitet og er teratogenisitet i dyr. I dyrestudier ble aspermatogenese induisert ved systemiske eksponeringer av ganciklovir under terapeutiske nivåer. Det vurderes derfor som sannsynlig at ganciklovir også forårsaker hemming av human spermatogenese.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6. Bruk ikke bakteriostatisk vann til injeksjonsvæske som inneholder parabener (parahydroksybenzoater). Disse er uforlikelige med Cymevene og kan forårsake utfelling.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter rekonstituering:

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for det rekonstituerte produktet er vist i 12 timer ved 25 °C etter oppløsning med vann til injeksjonsvæske. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den rekonstituerte oppløsningen brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og betingelser før bruk brukerens ansvar.

Etter fortynning:

Kjemisk og fysisk stabilitet er vist i 24 timer ved 2-8 °C (må ikke fryses). Fra et mikrobiologisk synspunkt bør Cymevene infusjonsoppløsning brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og betingelser før bruk brukerens ansvar. Oppbevaringstiden bør ikke være lenger enn 24 timer ved 2-8 °C, med mindre rekonstituering og fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Endose hetteglass på 10 ml med fluor-resin laminert gummipropp og aluminiumslukking med vippeløkk.

Tilgjengelig i pakninger på 1 hetteglass eller 5 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Forsiktighet bør utvises ved håndtering av Cymevene.

Siden Cymevene er ansett som potensielt teratogent og karsinogent hos mennesker, bør det utvises forsiktighet ved håndtering. Unngå innånding eller direkte kontakt med pulveret i hetteglassene eller direkte kontakt mellom rekonstituert oppløsningen og hud eller slimhinner. Cymevene oppløsning er basisk (pH ~ 11). Dersom kontakt oppstår, vask grundig med såpe og vann, skyll øyne grundig med vanlig vann.

Tilberedning av rekonstituert konsentrat:

Aseptisk teknikk bør brukes under hele rekonstitueringen av lyofilisert Cymevene.

1. Vippeløkket bør fjernes for å eksponere de sentrale delene av gummiproppen. Trekk opp 10 ml vann til injeksjon i en sprøyte, og injiser sakte gjennom midten av gummiproppen ned i hetteglasset med nålen pekende mot veggen av hetteglasset. **Bruk ikke bakteriostatisk vann til injeksjon siden det inneholder parabener (parahydroksybenzoater), og disse er uforlikelige med Cymevene.**

2. Hetteglasset bør roteres forsiktig for å sikre fullstendig fukting av produktet.

3. Hetteglasset bør roteres forsiktig i noen minutter for å få en klar rekonstituert oppløsning.

4. Den rekonstituerte oppløsningen bør kontrolleres nøye for å sikre at produktet er oppløst og uten synlige partikler før fortynning med kompatibelt løsemiddel. Rekonstituerte løsninger av Cymevene varierer i farge fra fargeløs til lys gul.

For oppbevaringsbetingelser for rekonstituert konsentrat, se pkt. 6.3.

Tilberedning av ferdig fortynnet infusjonsvæske:

Basert på pasientens vekt bør et passende volum ta ut fra hetteglasset med en sprøyte og fortynnes ytterligere til en passende infusjonsvæske. Tilsett et volum på 100 ml fortynningsvæske til den rekonstituerte oppløsningen. Infusjonskonsentrasjoner høyere enn 10 mg/ml anbefales ikke. Natriumklorid, dekstrose 5 %, Ringers eller Ringer-laktat løsninger er vist å være kjemisk eller fysisk kompatible med Cymevene.

Cymevene bør ikke blandes med andre intravenøse produkter.

Den fortynnede oppløsningen skal deretter gis som intravenøs infusjon over 1 time som beskrevet i pkt. 4.2. Må ikke gis som intramuskulær eller subkutan injeksjon, fordi dette kan føre til alvorlig vevsirritasjon på grunn av den høye pH (~ 11) til ganciklovir oppløsning.

For oppbevaringsbetingelser for fortynnet infusjonsvæske, se pkt. 6.3.

Destruksjon

Kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

{Navn og adresse}

{tlf}

{faks}

{e-post}

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

[Fylles ut nasjonalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: {DD måned ÅÅÅÅ}

Dato for siste fornyelse: {DD måned ÅÅÅÅ}

[Fylles ut nasjonalt]

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

{DD/MM/ÅÅÅÅ}

{DD måned ÅÅÅÅ}

[Fylles ut nasjonalt]

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no

MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

{Legemidlets navn og andre berørte navn (se Vedlegg I) styrke legemiddelform}
[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

ganciklovir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder ganciklovirnatrium ekvivalent til 500 mg ganciklovir

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette legemidlet inneholder natrium. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

1 hetteglass

5 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Unngå direkte kontakt med eller inhalasjon av pulveret i hetteglasset eller direkte kontakt mellom oppløsningen og hud eller slimhinner.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

{Navn og adresse}

{tlf}

{faks}

{e-post}

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Fylles ut nasjonalt]

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

[Fylles ut nasjonalt]

15. BRUKSANVISNING

[Fylles ut nasjonalt]

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

[Fylles ut nasjonalt]

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

{Legemidlets navn og andre berørte navn (se Vedlegg I) styrke legemiddelform}
[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

ganciklovir
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

500 mg

6. ANNET

PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Cymevene og andre berørte navn (se Vedlegg I) 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]
ganciklovir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Cymevene er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Cymevene
3. Hvordan du bruker Cymevene
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Cymevene
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Cymevene er og hva det brukes mot

Hva Cymevene er

Cymevene inneholder virkestoffet ganciklovir. Dette tilhører en gruppe som kalles antivirale legemidler (et legemiddel mot virus).

Hva Cymevene brukes mot

Cymevene brukes til å behandle sykdommer forårsaket av et virus kalt cytomegalovirus (CMV) hos pasienter som har et svakt immunforsvar. Det brukes også til å forebygge CMV-infeksjon etter organtransplantasjon eller under kjemoterapibehandling.

Det brukes hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre.

- Viruset kan angripe alle deler av kroppen. Dette inkluderer øyets netthinne, noe som betyr at viruset kan gi problemer med synet.
- Alle kan få CMV-viruset, men personer med et svekket immunforsvar er spesielt utsatt for at viruset kan forårsake alvorlig sykdom. Immunforsvaret kan være svekket på grunn av andre sykdommer (som AIDS) eller av legemidler (som kjemoterapi eller legemidler som undertrykker immunsystemet).

2. Hva du må vite før du bruker Cymevene

Bruk ikke Cymevene:

- dersom du er allergisk overfor ganciklovir, valganciklovir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du ammer (se avsnittet om amming)

Bruk ikke Cymevene dersom dette gjelder deg. Dersom du er usikker, kontakt lege, apotek eller sykepleier før du bruker Cymevene.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Cymevene dersom:

- du er allergisk overfor aciklovir, valaciklovir, penciklovir eller famciklovir, dette er andre legemidler som brukes til å behandle virusinfeksjoner
- du har et lavt antall hvite blodceller, røde blodceller eller blodplater. Legen din vil ta blodprøver før du starter behandlingen og mens behandlingen pågår
- du har opplevd før at behandling med et legemiddel har forårsaket endringer i blodbildet ditt
- du har problemer med nyrene, legen din vil da gi deg en lavere dose og kontrollere antall blodceller oftere under behandlingen
- du får behandling med stråleterapi

Snakk med legen din, apotek eller sykepleier før du bruker Cymevene dersom noe av det over gjelder deg, eller du er usikker.

Vær oppmerksom på bivirkninger

Cymevene kan forårsake noen alvorlige bivirkninger som du må fortelle legen din om umiddelbart. Legen din kan be deg om å slutte å bruke Cymevene og du kan trenge rask medisinsk behandling. Vær oppmerksom på disse bivirkningene under behandling med Cymevene:

- lavt antall hvite blodceller. Du kan oppleve tegn på en infeksjon som sår hals, munnsår eller feber
- lavt antall røde blodceller. Tegn kan være en følelse av kortpustethet eller tretthet, hjertebank eller blek hud
- lavt antall blodplater. Tegn kan være blødninger eller at du får blåmerker lettere enn vanlig, blod i urinen eller i avføringen, eller blødning fra tannkjøttet, blødningen kan bli kraftige
- allergiske reaksjoner. Tegn kan være rød og kløende hud, hoven hals, ansikt, lepper eller munn, problemer med å svelge eller puste

Snakk med legen din umiddelbart dersom du får noen av de alvorlige bivirkningene beskrevet over. For mer informasjon, se «Alvorlige bivirkninger» i begynnelsen av avsnitt 4.

Tester og kontroller

Legen din vil ta regelmessige blodprøver av deg mens du bruker Cymevene. Dette gjøres for å kontrollere at den dosen du har fått er riktig for deg. De to første ukene vil prøvene tas ofte. Etter dette vil prøvene bli tatt sjeldnere.

Barn og ungdom

Det er begrenset med informasjon om hvor sikkert og effektivt Cymevene er hos barn under 12 år.

Andre legemidler og Cymevene

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Vær spesielt nøye med å informere legen din eller apotek dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- imipenem/cilastatin - brukes mot bakterieinfeksjoner
- pentamidin - brukes mot parasitt- eller lungeinfeksjoner
- flucytosin, amfotericin B- brukes mot soppiinfeksjoner
- trimetoprim, trimetoprim/sulfametoksazol, dapson - brukes mot bakterieinfeksjoner
- probenecid - brukes mot gikt
- mykofenolatmofetil - brukes etter en organtransplantasjon
- vinkristin, vinblastin, doksorubicin - brukes mot kreft
- hydroksyurea- brukes mot en tilstand kalt polycytemi, sigdcelleanemi og kreft
- didanosin, stavudin, zidovudin eller et hvert annet legemiddel som brukes mot HIV

Snakk med legen din eller apotek før du bruker Cymevene dersom noe av det over gjelder deg, eller du er usikker.

Graviditet, amming og fertilitet

Graviditet

Cymevene skal ikke brukes av gravide kvinner med mindre fordelene for moren oppveier risikoene for det ufødte barnet.

Du skal ikke bruk dette legemidlet hvis du er gravid eller tror du kan være gravid med mindre legen din forteller deg at du skal gjøre det. Dette er fordi Cymevene kan skade det ufødte barnet.

Prevensjon

Du må ikke bli gravid når du bruker dette legemidlet. Dette fordi det kan skade det ufødte barnet.

Kvinner

Bruk prevensjon mens du bruker Cymevene dersom du er en kvinne som kan bli gravid. Fortsett med prevensjon i minst 30 dager etter at du har avsluttet behandlingen med Cymevene.

Menn

Bruk en barrieremetode som prevensjon (som kondomer) mens du bruker Cymevene dersom du er en mann med en kvinnelig partner som kan bli gravid. Fortsett med dette i minst 90 dager etter at du har avsluttet behandlingen med Cymevene.

Fortell legen din umiddelbart dersom du eller partneren din blir gravid under behandlingen med Cymevene.

Amming

Ikke bruk Cymevene mens du ammer. Dersom legen din ønsker at du skal bruke Cymevene må du slutte å amme før du starter å bruke dette legemidlet. Dette er fordi Cymevene kan gå over i brystmelk.

Fertilitet

Cymevene kan påvirke fertiliteten. Cymevene kan forbigående eller permanent forårsake at menn slutter å produsere sædceller. Hvis du planlegger å få barn, snakk med legen din eller apotek før du bruker Cymevene.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan føle deg trett, svimmel, forvirret, skjelven, miste balansen eller få anfall mens du behandles med Cymevene. Ikke kjør, bruk verktøy eller maskiner dersom dette skjer.

Cymevene inneholder natrium (salt)

For hver 500 mg dose inneholder Cymevene 43 mg natrium. Ta dette i betraktning om du er på en natriumfattig/saltfattig diett.

3. Hvordan du bruker Cymevene

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apotek har fortalt deg. Kontakt legen eller apotek hvis du er usikker.

Bruk av dette legemidlet

Cymevene vil bli gitt til deg av en lege eller sykepleier. Det vil bli gitt til deg gjennom en slange som settes inn i blodåren din. Dette kalles intravenøs infusjon og vil vanligvis ta en time.

Dosen av Cymevene vil variere fra pasient til pasient. Legen din vil beregne hvor mye du trenger. Dette vil avhenge av:

- vekten din
- alderen din
- hvor bra nyrene dine virker
- antallet av blodcellene dine

- hva du bruker dette legemidlet mot

Det vil også variere hvor ofte du får Cymevene og hvor lenge du skal behandles.

- Vanligvis vil du begynne med en eller to infusjoner hver dag.
- Dersom du får to infusjoner hver dag, vil dette fortsette i opptil 21 dager.
- Etter dette kan legen din foreskrive infusjonen en gang om dagen.

Problemer med nyrene eller blodet

Dersom du har problemer med nyrene eller antall blodceller kan legen din foreslå en lavere dose av Cymevene og kontrollere antall blodceller oftere under behandlingen.

Dersom du tar for mye av Cymevene

Dersom du tror du har fått for mye Cymevene snakk med legen din eller oppsøk et sykehus umiddelbart. Hvis du har fått for mye kan du ha følgende symptomer:

- vondt i magen, diaré eller kvalme/oppkast
- skjelving eller anfall
- blod i urinen
- problemer med nyrene eller leveren
- forandringer i antall blodceller

Dersom du avbryter behandlingen med Cymevene

Ikke avslutt behandlingen med Cymevene uten å ha snakket med legen din først.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger kan forekomme med dette legemidlet:

Alvorlige bivirkninger

Kontakt legen din umiddelbart dersom du merker noen av de følgende alvorlige bivirkningene. Legen din kan be deg slutte med Cymevene og du kan trenge rask medisinsk behandling:

Svært vanlige: kan forkomme hos flere enn 1 av 10 pasienter

- lavt antall hvite blodceller. Du kan oppleve tegn på en infeksjon som sår hals, munnsår eller feber
- lavt antall røde blodceller. Tegn kan være kortpustethet eller tretthet, hjertebank eller blek hud

Vanlige: kan forkomme hos opptil 1 av 10 personer

- lavt antall blodplater. Tegn kan være blødninger eller blåmerker som oppstår lettere enn vanlig, blod i urin eller avføring eller blødning fra tannkjøttet. Blødningen kan være kraftig

Mindre vanlige: kan forkomme hos opptil 1 av 100 pasienter

- allergiske reaksjoner. Tegn kan være rød kløende hud, hevelse i svelget/halsen, ansikt, lepper eller munn, problemer med å svelge eller puste

Kontakt legen din umiddelbart dersom du merker noen av bivirkningene ovenfor.

Andre bivirkninger

Kontakt legen din, apotek eller sykepleier hvis du opplever noen av de følgende bivirkningene:

Svært vanlige: kan forkomme hos flere enn 1 av 10 pasienter

- diaré

- kortpustethet

Vanlig: kan forkomme hos opptil 1 av 10 pasienter

- hodepine
- søvnproblemer
- feber, frysninger eller nattesvette
- tretthet, svimmelhet, svakhet eller generell uvelhet
- følelse av nedstemthet, engstelse, forvirring eller ha unormale tanker
- smerter
- smerter i øret
- følelse av svakhet eller nummenhet i hender eller føtter som kan påvirke balansen
- muskelsmerter eller kramper
- rygg-, bryst- eller leddsmerter
- synsproblemer eller øyesmerter
- eksem, hudproblemer, kløe
- forandringer i hudfølsomhet, kribling, kiling, prikking eller brennende følelse
- anfall
- hoste
- kvalme eller oppkast
- problemer med å svelge
- endring i smak
- miste appetitten, anoreksi eller vekttap
- vondt i magen, forstoppelse, luft i magen, dårlig fordøyelse
- urinveisinfeksjon. Tegn omfatter feber, hyppigere vannlating, smerte ved vannlating
- trøske (sopp) og trøske i munnen
- hudinfeksjon med bakterier. Tegn omfatter rød, smertefull eller hoven hud
- blodforgiftning (sepsis)
- forandring i antall blodceller
- problemer med lever eller nyrer som er vist i tester
- hudreaksjon ved injeksjonsstedet, slik som betennelse, smerte og hevelse

Mindre vanlige: kan forkomme hos opptil 1 av 100 pasienter

- håravfall
- døvhet
- munnsår
- elveblest, tørr hud
- føle seg oppstemt eller nervøs
- øyeinfeksjon (øyekatarr)
- unormale tanker eller følelser, miste realitetsfølelse
- blod i urinen
- tremor, skjelving
- oppsvulmet mage
- ujevn hjerterytme
- lavt blodtrykk, som gjør at du kan føle deg svimmel eller besvimer
- alvorlige nyreproblemer vist i tester
- lavt antall røde blodceller vist i tester
- ufruktbarhet hos menn - se avsnitt «fertilitet»
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt). Tegn er magesmerter som sprer seg til ryggen

Sjeldne: kan forekomme hos opptil 1 av 1000 pasienter

- utslett
- hallusinasjoner- hører eller ser ting som ikke er reelt

Bivirkninger hos barn og ungdom

Følgende bivirkninger er mer sannsynlig hos barn:

- feber

- magesmerter
- lavt antall hvite blodceller

Melding om bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger via **det nasjonale meldesystemet** som er beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Cymevene

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Pulver: Krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Etter rekonstituering: Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist for det rekonstituerte produktet i 12 timer ved 25 °C etter at det er løst opp med vann til injeksjon. Oppbevar ikke i kjøleskap eller fryser. Ut i fra mikrobiologiske hensyn skal den rekonstituerte løsningen brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstider og betingelser før bruk brukerens ansvar.

Etter fortynning i en infusjonsløsning (natriumklorid 0,9 %, dekstrose 5 %, Ringer`s eller Ringers-laktat oppløsning til injeksjoner):

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet har blitt vist i 24 timer ved 2-8 °C (må ikke fryses). Fra et mikrobiologisk synspunkt bør Cymevene infusjonsoppløsning brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og betingelser før bruk brukerens ansvar, og skal ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre rekonstituering og fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lengre bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Cymevene

- Virkestoff er ganciklovir. Hvert hetteglass inneholder 500 mg ganciklovir som natriumganciklovir. Etter rekonstituering av pulveret inneholder 1 ml løsning 50 mg ganciklovir.
- Andre innholdsstoffer er natriumhydroksid og hydrokloridsyre.

Hvordan Cymevene ser ut og innholdet i pakningen

Cymevene er et hvitt til gråhvitt pulver til infusjonsvæske, oppløsning, som leveres i enkeltdose hetteglass med gummipropp og vippelukk av aluminium. Rekonstituert løsning av Cymevene varierer i farge fra fargeløs til svakt gul.

Hetteglassene med Cymevene leveres i pakninger på ett eller fem hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelsene er nødvendigvis markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

{Navn og adresse}

{tlf}
{faks}
{e-post }

Dette legemidlet er godkjent i EØS-landene med følgende navn:

{navn på medlemsland} {legemidlets navn}
{navn på medlemsland} {legemidlets navn }

[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ} {måned ÅÅÅÅ}

[Fylles ut nasjonalt]

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk:
<http://www.legemiddelverket.no>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

INSTRUKSJONER FOR BRUK OG HÅNDTERING

Det henvises til preparatomtalen for fullstendig produktinformasjon.

Administrasjonsmåte

Advarsel:

Ganciklovir må administreres som en intravenøs infusjon over 1 time med en konsentrasjon som ikke overstiger 10 mg/ml. Skal ikke gis som en rask eller intravenøs bolusinjeksjon fordi de resulterende høye plasmanivåene kan øke toksisiteten av ganciklovir.

Skal ikke gis ved intramuskulær eller subkutan injeksjon, fordi dette kan føre til alvorlig vevsirritasjon på grunn av høy pH (~ 11) i ganciklovirløsningen.

Den anbefalte dosen, frekvensen og infusjonshastigheten skal ikke overskrides.

Cymevene er et pulver til infusjonsvæske, oppløsning. Etter rekonstituering er Cymevene en fargeløs til svakt gulaktig oppløsning uten synlige partikler.

Infusjonen skal gis i en blodåre med tilstrekkelig blodgjennomstrømning, helst via en plastkanylen.

Det bør utvises forsiktighet ved håndtering av Cymevene.

Siden Cymevene er ansett som potensielt teratogent og karsinogent hos mennesker, bør det utvises forsiktighet ved håndtering. Unngå innånding eller direkte kontakt med pulveret i hetteglassene eller direkte kontakt mellom rekonstituerte oppløsning og hud eller slimhinner. Oppløsninger av Cymevene er basiske (pH ~ 11). Dersom kontakt oppstår, vask grundig med såpe og vann, skyll øyne grundig med rent vann.

Tilberedning av rekonstituert konsentrat

Aseptisk teknikk skal benyttes under hele rekonstitueringen av lyofilisert (frysetørket) Cymevene.

1. Vippelokket skal fjernes for å avdekke den sentral delen av gummiproppen. Trekk opp 10 ml vann til injeksjonsvæsker i en sprøyte, og injiser sakte gjennom midten av gummiproppen og ned i hetteglasset, med nålen pekende mot veggen av glasset. **Ikke bruk bakteriostatisk vann til injeksjon som inneholder parabener (parahydroksibenzoater). Dette er uforenlig med Cymevene.**

2. Hetteglasset bør roteres forsiktig for å sikre fullstendig fukting av produktet.

3. Hetteglasset bør roteres forsiktig/virvles i noen minutter for å få en klar rekonstituert oppløsning.

4. Den rekonstituerte oppløsningen skal kontrolleres nøye for å sikre at produktet er oppløst og er uten synlige partikler før videre fortynning med et kompatibelt løsemiddel. Rekonstituerte oppløsninger av Cymevene varierer i farge fra fargeløs til lys gul.

Tilberedning av ferdig fortynnet infusjonsvæske

Basert på pasientens vekt skal passende volum trekkes opp med en sprøyte fra hetteglasset og fortynnes ytterligere med en passende infusjonsvæske. Tilsett et volum på 100 ml væske til fortynning til den rekonstituerte oppløsningen. Infusjonskonsentrasjoner større enn 10 mg/ml anbefales ikke. Natriumklorid, dekstrose 5 %, Ringers eller Ringer-laktat løsninger er vist å være kjemisk eller fysisk compatible med Cymevene.

Cymevene skal ikke blandes med andre intravenøse produkter.

Den fortynnede oppløsningen skal deretter gis som en intravenøs infusjon over 1 time som beskrevet i pkt. 4.2. Skal ikke gis ved intramuskulær eller subkutan injeksjon, fordi dette kan føre til alvorlig vevsirritasjon på grunn av høy pH (~ 11) i gancikloviopløsningen.

Destruksjon

For engangsbruk. Ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal kastes i henhold til lokale krav.