

ANEKS III

ZMIANY, KTÓRE NALEŻY WPROWADZIĆ W ODPOWIEDNICH PUNKTACH CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I ULOTKACH DLA PACJENTA

Uwaga:

Ta Charakterystyka Produktu Leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta jest wynikiem procedury arbitrażowej.

Informacja dotycząca produktu leczniczego może być aktualizowana przez właściwe władze Państw Członkowskich, w porozumieniu z Referencyjnym Państwem Członkowskim, zgodnie z procedurami ustanowionymi w Rozdziale 4 Tytułu III dyrektywy 2001/83/WE.

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I
ULOTKA DLA PACJENTA**

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cymevene oraz nazwy produktów powiązanych (patrz aneks I) 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
[Patrz aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 500 mg gancyklowiru (w postaci gancyklowiru sodowego).

Po sporządzeniu koncentratu poprzez dodanie 10 ml wody do wstrzykiwań, 1 ml roztworu zawiera 50 mg gancyklowiru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: około 43 mg (2 mEq) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały lub białawy liofilizat w formie krążka.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Cymevene jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat w:

- leczeniu choroby cytomegalowirusowej (wywołanej wirusem CMV) u pacjentów z obniżoną odpornością;
- zapobieganiu chorobie CMV u pacjentów z obniżoną odpornością z powodu przyjmowania leków (np. po przeszczepieniu narządu lub chemioterapii nowotworu).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwwirusowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie choroby CMV u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat z prawidłową czynnością nerek

- Leczenie początkowe: 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej w ciągu jednej godziny, co 12 godzin przez okres od 14 do 21 dni.
- Leczenie podtrzymujące: u pacjentów z obniżoną odpornością, narażonych na ryzyko nawrotu można zastosować leczenie podtrzymujące. 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej w ciągu jednej godziny, raz na dobę przez 7 dni w tygodniu lub 6 mg/kg mc. raz na dobę przez 5 dni w tygodniu. Czas trwania leczenia podtrzymującego należy określić indywidualnie, należy zapoznać się z lokalnymi wytycznymi terapeutycznymi.

- Leczenie progresji choroby: u każdego pacjenta z progresją choroby wywołanej przez wirusa cytomegalii, podczas leczenia podtrzymującego lub z powodu odstawienia leczenia gancyklowirem, można ponownie rozpocząć leczenie według schematu leczenia początkowego.

Zapobieganie chorobie CMV u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat z prawidłową czynnością nerek wg schematu leczenia profilaktycznego lub leczenia wyprzedzającego

- Profilaktyka:

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej w ciągu jednej godziny, raz na dobę przez 7 dni w tygodniu lub 6 mg/kg mc. raz na dobę przez 5 dni w tygodniu. Czas trwania profilaktyki zależy od ryzyka choroby CMV, należy odnieść się do lokalnych wytycznych terapeutycznych.

- Leczenie wyprzedzające:

Leczenie początkowe: 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej w ciągu jednej godziny, co 12 godzin przez okres od 7 do 14 dni.

Leczenie podtrzymujące: 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej w ciągu jednej godziny, raz na dobę przez 7 dni w tygodniu lub 6 mg/kg mc. raz na dobę przez 5 dni w tygodniu. Czas trwania leczenia podtrzymującego zależy od ryzyka choroby CMV, należy odnieść się do lokalnych wytycznych terapeutycznych.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę gancyklowiru należy dostosować odpowiednio do klirensu kreatyniny, jak podano w poniższej tabeli (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Modyfikacja dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek:

CrCl	Dawka początkowa	Dawka podtrzymująca
> 70 ml/min	5,0 mg/kg mc. co 12 godzin	5,0 mg/kg mc. na dobę
50–69 ml/min	2,5 mg/kg mc. co 12 godzin	2,5 mg/kg mc. na dobę
25–49 ml/min	2,5 mg/kg mc. na dobę	1,25 mg/kg mc. na dobę
10–24 ml/min	1,25 mg/kg mc. na dobę	0,625 mg/kg mc. na dobę
< 10 ml/min	1,25 mg/kg mc. 3 x w tygodniu po hemodializie	0,625 mg/kg mc. 3 x w tygodniu po hemodializie

Szacunkową wartość klirensu kreatyniny można obliczyć na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy zgodnie z poniższym wzorem:

Mężczyźni: $\frac{(140 - \text{wiek [lata]}) \times (\text{masa ciała [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy } [\mu\text{mol/l}])}$

Kobiety: 0,85 x odpowiednia wartość dla mężczyzn

Ze względu na zalecane modyfikowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy kontrolować stężenie kreatyniny w surowicy lub szacunkowe wartości klirensu kreatyniny.

Ciężka leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość i pancytopenia

Przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się informacjami w punkcie 4.4.

Jeśli w czasie leczenia gancyklowirem wystąpi znaczne zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, należy rozważyć podanie krwiotwórczych czynników wzrostu lub przerwanie leczenia (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań nad skutecznością czy bezpieczeństwem stosowania gancyklowiru u pacjentów w podeszłym wieku. Ponieważ czynność nerek pogarsza się z wiekiem, gancyklowir należy stosować u pacjentów w podeszłym wieku ze szczególnym uwzględnieniem stanu czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności gancyklowiru u dzieci w wieku poniżej 12 lat, w tym u noworodków, są ograniczone (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1). Aktualnie dostępne dane dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży przedstawiono w punktach 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania. Należy zapoznać się z wytycznymi terapeutycznymi.

Sposób podawania

Uwaga:

Gancyklowir musi być podawany w infuzji dożylniej w ciągu 1 godziny w stężeniu nie większym niż 10 mg/ml. Produktu leczniczego nie należy podawać w szybkiej infuzji dożylniej ani w szybkim wstrzyknięciu (bolusie), ponieważ wynikające z takiego sposobu podawania nadmierne stężenia w osoczu mogą zwiększać toksyczność gancyklowiru.

Produktu leczniczego nie należy podawać we wstrzyknięciu domięśniowym lub podskórnym, ponieważ, ze względu na wysokie pH (~11) roztworu gancyklowiru, może to powodować silne podrażnienie tkanek (patrz punkt 4.8).

Nie należy podawać dawek większych niż zalecane, zwiększać częstości podawania kolejnych dawek ani szybkości infuzji.

Produkt leczniczy Cymevene jest proszkiem do sporządzania roztworu do infuzji. Po rekonstytucji produkt leczniczy Cymevene jest bezbarwnym lub lekko żółtawym roztworem, praktycznie niezawierającym widocznych cząstek.

Infuzja dożylna powinna być podawana do żyły z odpowiednim przepływem krwi, najlepiej przez plastikowy cewnik.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Ze względu na teratogenne i rakotwórcze działanie gancyklowiru u ludzi, konieczne jest zachowanie ostrożności w czasie przygotowania i stosowania leku (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na aktywną substancję, walgancyklowir lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość krzyżowa

Ze względu na podobieństwo budowy chemicznej gancyklowiru oraz acyklowiru i pencyklowiru istnieje możliwość reakcji nadwrażliwości krzyżowej na te substancje. Należy zatem zachować ostrożność przy przepisrywaniu produktu leczniczego Cymevene pacjentom ze stwierdzoną

nadwrażliwością na acyklowir lub pencyklowir (lub ich proleki, odpowiednio walacyklowir lub famcyklowir).

Mutagenność, teratogenność, karcynogenność, płodność i antykoncepcja

Przed rozpoczęciem leczenia gancyklowirem należy poinformować pacjentów o możliwych zagrożeniach dla płodu. W badaniach na zwierzętach gancyklowir wykazywał działanie mutagenne, teratogenne, aspermatogenne, karcynogenne oraz zaburzał płodność. Uważa się, że gancyklowir może powodować przemijające lub trwale zahamowanie spermatogenezy (patrz punkty 4.6, 4.8 i 5.3). Należy zatem wziąć pod uwagę, że gancyklowir jest potencjalnie teratogeny i karcynogeny u ludzi, i może powodować wady wrodzone lub nowotwory. W związku z tym kobiety w wieku rozrodczym należy pouczyć o konieczności stosowania skutecznych metod antykoncepcji w okresie leczenia oraz przez co najmniej 30 dni po zakończeniu leczenia. Mężczyzn należy pouczyć o konieczności stosowania antykoncepcji mechanicznej w okresie leczenia i przez co najmniej 90 dni po zakończeniu leczenia, chyba że nie jest możliwe, aby partnerka zaszła w ciążę (patrz punkty 4.6, 4.8 i 5.3).

Stosowanie gancyklowiru wymaga szczególnej ostrożności, szczególnie u dzieci i młodzieży, ze względu na możliwość odległego działania karcynogennego i toksycznego wpływu na reprodukcję. Należy w każdym przypadku dokładnie rozważyć korzyści z leczenia i powinny one wyraźnie przeważać nad ryzykiem (patrz punkt 4.2). Należy zapoznać się z wytycznymi terapeutycznymi.

Mielosupresja

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Cymevene u pacjentów z występującym wcześniej niedoborem krwinek lub polekowym niedoborem krwinek w wywiadzie oraz u pacjentów poddawanych radioterapii.

U pacjentów stosujących gancyklowir obserwowano ciężką leukopenię, neutropenię, niedokrwistość, małopłytkowość, pancytopenię i zahamowanie czynności szpiku. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli bezwzględna liczba neutrofilów wynosi mniej niż 500 komórek/ μ l lub liczba płytek krwi wynosi mniej niż 25 000 komórek/ μ l lub stężenie hemoglobiny wynosi mniej niż 8 g/dl (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Zaleca się kontrolowanie pełnej morfologii krwi w tym płytek krwi podczas leczenia. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek uzasadniona może być bardziej dokładna kontrola parametrów hematologicznych. Zaleca się, aby w ciągu pierwszych 14 dni podawania leku oznaczanie liczby białych krwinek (najlepiej jako test różnicowania) przeprowadzano co drugi dzień; u pacjentów z małą wyjściową liczbą neutrofilów (< 1000 neutrofilów/ μ l), pacjentów, u których wystąpiła leukopenia podczas poprzedniego leczenia innymi lekami o działaniu mielotoksycznym, oraz pacjentów z zaburzeniami czynności nerek kontrolę należy wykonywać codziennie.

U pacjentów z ciężką leukopenią, neutropenią, niedokrwistością lub małopłytkowością zaleca się rozważenie zastosowania krwiotwórczych czynników wzrostu lub przerwanie leczenia gancyklowirem (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek są w grupie podwyższonego ryzyka toksyczności (szczególnie toksyczności hematologicznej). W tej grupie pacjentów konieczne jest zmniejszenie dawki (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Stosowanie z innymi lekami

Zgłaszano występowanie drgawek u pacjentów przyjmujących równocześnie imipenem z cylastatyną oraz gancyklowir. Nie należy stosować gancyklowiru równocześnie z połączeniem imipenemu i cylastatyny, chyba że potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem (patrz punkt 4.5).

Pacjentów, u których gancyklowir jest stosowany równocześnie z didanozyną, lekami hamującymi czynność szpiku lub zaburzającymi czynność nerek, należy dokładnie kontrolować w kierunku dodatkowych działań toksycznych (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera 2 mmol (43 mg) sodu w jednej dawce 500 mg. Należy to wziąć pod uwagę w przypadku podawania leku pacjentom kontrolującym zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Probenecyd

Równoczesne podawanie probenecydu i doustnie stosowanego gancyklowiru prowadziło do istotnego statystycznie zmniejszenia wartości klirensu nerkowego gancyklowiru, a tym samym do istotnego statystycznie wzrostu ekspozycji na lek. Działanie takie jest również spodziewane w przypadku równoczesnego dożylnego stosowania gancyklowiru i probenecydu. W związku z tym, pacjentów otrzymujących równocześnie probenecyd i produkt leczniczy Cymevene, należy dokładnie kontrolować w kierunku toksyczności gancyklowiru.

Didanozyna

Równoczesne stosowanie gancyklowiru i didanozyny powodowało zwiększenie stężenia didanozyny w osoczu. Po dożylnym podaniu dawek 5 i 10 mg/kg mc. na dobę obserwowano zwiększenie wartości AUC didanozyny od 38% do 67%. Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian stężenia gancyklowiru. Pacjentów należy dokładnie kontrolować w kierunku toksycznego działania didanozyny (patrz punkt 4.4).

Mykofenolan mofetylu, stawudyna, trimetoprym i zydowudyna

Nie stwierdzono istotnych interakcji farmakokinetycznych w przypadku stosowania gancyklowiru w skojarzeniu z: mykofenolanem mofetylu, stawudyną, trimetoprymem lub zydowudyną.

Inne leki przeciwretrowirusowe

Izoenzymy cytochromu P450 nie biorą udziału w farmakokinetyce gancyklowiru. W związku z tym interakcje farmakokinetyczne z inhibitorami proteazy oraz nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy są mało prawdopodobne.

Interakcje farmakodynamiczne

Imipenem–cylastatyna

Zgłaszano występowanie drgawek u pacjentów przyjmujących równocześnie imipenem z cylastatyną oraz gancyklowir. Nie należy stosować tych leków równocześnie, chyba że potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem (patrz punkt 4.4).

Inne możliwe interakcje lekowe

Istnieje możliwość nasilenia działania toksycznego, jeśli gancyklowir stosuje się równocześnie z lekami o działaniu powodującym zahamowanie czynności szpiku lub których stosowanie ma związek z zaburzeniami czynności nerek (np. dapson, pentamidyna, flucytozyna, winkrystyna, winblastyna, doksorubicyna, amfoterycyna B, mykofenolan mofetylu, połączenie trimetoprymu i sulfametoksazolu oraz hydroksymocznik), jak również z analogami nukleozydów (w tym zydowudyną). Dlatego też wszystkie takie leki można stosować równocześnie z gancyklowirem jedynie wówczas, jeśli spodziewana korzyść przewyższa potencjalne ryzyko (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

W badaniach nad zwierzętami gancyklowir zaburzał płodność u samców i samic myszy. Ze względu na pojawianie się aspermatogenezy w badaniach nad zwierzętami przy stężeniach gancyklowiru poniżej poziomów terapeutycznych, uważa się za prawdopodobne, że gancyklowir może powodować czasowe lub stałe zahamowanie spermatogenezy u ludzi (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Nie określono bezpieczeństwa stosowania gancyklowiru u kobiet w ciąży. Jednak gancyklowir szybko przenika przez łożysko. W badaniach na zwierzętach gancyklowir wykazywał toksyczny wpływ na reprodukcję oraz działanie teratogenne (patrz punkty 4.4 i 5.3). Dlatego gancyklowiru nie należy podawać kobietom w ciąży, chyba że potrzeba kliniczna leczenia kobiety przeważa nad potencjalnym zagrożeniem działania teratogennego na płód.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

W związku z potencjalnym działaniem toksycznym na reprodukcję oraz działanie teratogenne, kobiety w wieku rozrodczym należy pouczyć o konieczności stosowania skutecznych metod antykoncepcji w okresie leczenia oraz przez co najmniej 30 dni po zakończeniu leczenia. Mężczyzn należy pouczyć o konieczności stosowania antykoncepcji mechanicznej w okresie leczenia i przez co najmniej 90 dni po zakończeniu leczenia, chyba że nie jest możliwe, aby partnerka zaszła w ciążę (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy gancyklowir przenika do mleka matki, nie można jednak wykluczyć możliwości przenikania gancyklowiru do mleka matki i wywoływania ciężkich objawów niepożądanych u karmionych piersią niemowląt. Dlatego konieczne jest przerwanie karmienia piersią podczas leczenia gancyklowirem (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Gancyklowir może mieć znaczący wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U pacjentów przyjmujących gancyklowir do najcięższych i najczęściej występujących niepożądanych działań leku należą reakcje hematologiczne, w tym neutropenia, niedokrwistość oraz małopłytkowość. Pozostałe niepożądane działania leku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:</i> Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Posocznica Zapalenie tkanki łącznej Zakażenie dróg moczowych Zakażenia wywołane przez <i>Candida</i> , w tym kandydoza jamy ustnej
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i> Bardzo często ($\geq 1/10$): Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Rzadko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Neutropenia Niedokrwistość Małopłytkowość Leukopenia Pancytopenia Niewydolność szpiku kostnego Agranulocytoza* Niedokrwistość aplastyczna* Granulocytopenia*
<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i> Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Reakcja anafilaktyczna
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i> Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Zmniejszenie łaknienia Jadłowstręt Zmniejszenie masy ciała
<i>Zaburzenia psychiczne:</i> Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Rzadko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Depresja Niepokój Splątanie Zaburzenie logicznego myślenia Pobudzenie Zaburzenia psychiatryczne Omamy*
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i> Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Ból głowy Bezsenna Zaburzenia odczuwania smaku Niedoczulica Parestezje Neuropatia obwodowa Drgawki Zawroty głowy Drżenie
<i>Zaburzenia oka:</i> Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Obrzęk płamki żółtej Odwarstwienie siatkówki Zmętnienie w ciele szklistym Ból oka

Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Zaburzenia widzenia Zapalenie spojówek
<i>Zaburzenia ucha i błędnika:</i> Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Niezbyst często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Ból ucha Głuchota
<i>Zaburzenia serca:</i> Niezbyst często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Arytmie serca
<i>Zaburzenia naczyńniowe:</i> Niezbyst często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Niedociśnienie tętnicze
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i> Bardzo często ($\geq 1/10$): Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Duszność Kaszel
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i> Bardzo często ($\geq 1/10$): Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Niezbyst często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Biegunka Nudności Wymioty Ból brzucha Ból nadbrzusza Zaparcie Wzdęcie z oddawaniem gazów Utrudnione połykanie Niestrawność Wzdęcie brzucha Owrzodzenie jamy ustnej Zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i> Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Niezbyst często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Zaburzenie czynności wątroby Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i> Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Niezbyst często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Rzadko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Zapalenie skóry Pocenie nocne Świąd Łysienie Pokrzywka Suchość skóry Wysypka*
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i> Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Ból pleców Bóle mięśni Bóle stawów Skurcze mięśni
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i> Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Niezbyst często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Zmniejszenie klirensu kreatyniny Zaburzenia czynności nerek Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Krwiomocz Niewydolność nerek
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:</i> Niezbyst często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Bezpłodność u mężczyzn
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	

Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Zmęczenie Gorączka Dreszcze Ból Ból w klatce piersiowej Złe samopoczucie Osłabienie Reakcja w miejscu wstrzyknięcia
-------------------------------------	--

Uwaga: Walgancyklowir to prolek gancyklowiru; można się spodziewać, że działania niepożądane związane z przyjmowaniem walgancyklowiru będą również występować po podaniu gancyklowiru.

Gancyklowir do podawania doustnego nie jest już dostępny, jednak działania niepożądane zgłaszane w związku z jego stosowaniem mogą również wystąpić u pacjentów otrzymujących gancyklowir dożylnie. Dlatego też niepożądane działania leku zgłaszane w związku ze stosowaniem gancyklowiru do podawania dożylnego lub doustnego lub walgancyklowiru zostały umieszczone w tabeli działań niepożądanych.

* Częstości występowania tych działań niepożądanych podano na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu. Wszystkie inne kategorie częstości są oparte na podstawie zgłoszonych częstości w badaniach klinicznych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Neutropenia

Nie można określić ryzyka wystąpienia neutropenii na podstawie liczby neutrofili przed rozpoczęciem leczenia. Neutropenia pojawia się na ogół w pierwszym lub drugim tygodniu leczenia indukcyjnego oraz po podaniu skumulowanej dawki leku ≤ 200 mg/kg mc. Liczba komórek na ogół ulega normalizacji w ciągu 2 do 5 po odstawieniu leku lub po zmniejszeniu dawki (patrz punkt 4.4).

Małopłytkowość

Pacjenci z małą wyjściową liczbą płytek krwi ($< 100\,000$ /ml) są w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia małopłytkowości. Pacjenci z jatrogenną immunosupresją z powodu przyjmowania leków immunosupresyjnych są w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia małopłytkowości w porównaniu do pacjentów z AIDS (patrz punkt 4.4). Ciężka trombocytopenia może być związana z krwawieniem potencjalnie zagrażającym życiu.

Drgawki

Zgłaszano występowanie drgawek u pacjentów przyjmujących równocześnie imipenem z cylastatyną oraz gancyklowir (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Odwarstwienie siatkówki

Ta reakcja niepożądana była zgłaszana wyłącznie w badaniach w pacjentów chorych na AIDS leczonych Cymevene z powodu cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

U pacjentów przyjmujących gancyklowir często dochodzi do reakcji w miejscu wstrzyknięcia. W celu zmniejszenia ryzyka miejscowego podrażnienia tkanek, produkt leczniczy Cymevene należy podawać zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych gancyklowiru u dzieci w wieku poniżej 12 lat, jednak na podstawie doświadczenia w stosowaniu walgancyklowiru, proleku gancyklowiru, całkowity profil bezpieczeństwa aktywnego leku jest podobny u dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych. Jednak niektóre działania niepożądane, takie jak gorączka i ból brzucha, które mogą być charakterystyczne dla populacji dzieci i młodzieży, występują częściej u dzieci i młodzieży niż u pacjentów dorosłych. Neutropenia również występuje częściej u dzieci i młodzieży, nie występuje jednak korelacja pomiędzy neutropenią a działaniami niepożądanymi związanymi z zakażeniem u dzieci i młodzieży.

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące noworodków i niemowląt z HIV/AIDS lub z objawami wrodzonego zakażenia CMV, leczonych walgancyklowirem lub gancyklowirem, jednak profil bezpieczeństwa stosowania wydaje się być zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa walgancyklowiru/gancyklowiru.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przypadki przedawkowania gancyklowiru podawanego dożylnie, niektóre ze skutkiem śmiertelnym, zgłoszono na podstawie badań klinicznych oraz doświadczeń po wprowadzeniu leku do obrotu. W większości przypadków nie odnotowano wystąpienia działań niepożądanych lub wystąpiło jedno lub kilka z poniższych działań niepożądanych:

- toksyczny wpływ na układ krwiotwórczy: zahamowanie czynności szpiku, w tym pancytopenia, aplazja szpiku, leukopenia, neutropenia, granulocytopenia;
- toksyczny wpływ na wątrobę: zapalenie wątroby, zaburzenie czynności wątroby;
- toksyczny wpływ na nerki: nasilenie krwimoczu u pacjenta z występującym wcześniej zaburzeniem czynności nerek, ostra niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny;
- toksyczny wpływ na układ pokarmowy: ból brzucha, biegunka, wymioty;
- toksyczny wpływ na układ nerwowy: uogólnione drżenia, drgawki.

Postępowanie

Gancyklowir jest usuwany podczas hemodializy, dlatego wykonanie hemodializy może być korzystne w celu zmniejszenia narażenia na lek pacjentów, którzy otrzymali nadmierne dawki gancyklowiru (patrz punkt 5.2).

Dodatkowe informacje o specjalnych grupach pacjentów

Zaburzenie czynności nerek: u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek po przedawkowaniu gancyklowiru może dojść do nasilenia toksycznego wpływu na nerki (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Brak konkretnych informacji.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnoustrojowego, preparaty działające bezpośrednio na wirusy, nukleozydy i nukleotydy (bez inhibitorów odwrotnej transkryptazy), kod ATC: J05AB06.

Mechanizm działania

Gancyklowir jest syntetycznym analogiem 2'-deoksyguanozyny, hamującym replikację wirusów Herpes *in vitro* i *in vivo*. Wrażliwe na jego działanie są ludzkie wirusy: wirus cytomegalii (HCMV), wirus opryszczki zwykłej typu 1 i 2 (HSV 1 i HSV 2), ludzki wirus opryszczki typu 6, 7 i 8 (HHV 6, HHV 7, HHV 8), wirus Epsteina-Barr (EBV), wirus Varicella zoster (VZV) i wirus zapalenia wątroby typu B. Badania kliniczne ograniczono do oceny skuteczności leku u pacjentów zakażonych wirusem cytomegalii.

W komórkach zakażonych wirusem CMV gancyklowir jest początkowo fosforylowany przez wirusową kinazę białkową UL97 do monofosforanu gancyklowiru. Dalsza fosforylacja, przebiegająca z udziałem kilku komórkowych kinaz, prowadzi do wytworzenia trifosforanu, który jest następnie powoli metabolizowany wewnątrzkomórkowo. Wykazano, że metabolizm trifosforanu zachodzi w komórkach zakażonych wirusami HSV i CMV, z okresem półtrwania leku po usunięciu zewnątrzkomórkowego gancyklowiru wynosi odpowiednio 18 oraz od 6 do 24 godzin. Ponieważ fosforylacja zależy w znacznym stopniu od kinazy wirusowej, fosforylacja gancyklowiru ma miejsce przede wszystkim w komórkach zakażonych wirusem.

Działanie wirusostatyczne gancyklowiru wynika z hamowania syntezy DNA wirusa w dwóch mechanizmach: (1) kompetencyjnego zahamowania wbudowywania trifosforanu deoksyguanozyny do łańcucha DNA wirusa, przebiegającego z udziałem polimerazy DNA, oraz (2) wbudowywania trifosforanu gancyklowiru do DNA wirusa, powodując zahamowanie lub znaczne ograniczenie wydłużania łańcucha wirusowego DNA.

Aktywność przeciwwirusowa

Aktywność przeciwwirusowa *in vitro*, mierzona jako IC₅₀ gancyklowiru w odniesieniu do CMV, mieści się w zakresie od 0,08 μ M (0,02 μ g/ml) do 14 μ M (3,57 μ g/ml).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Oporność wirusów

U pacjentów, u których obserwuje się powtarzającą się słabą odpowiedź kliniczną lub przetrwałe wydalenie wirusów w czasie leczenia, należy wziąć pod uwagę możliwość występowania oporności wirusów.

Do rozwoju oporności wirusów na gancyklowir może dojść w mechanizmie selekcji wirusów ze zmutowanym genem kinazy białka wirusowego (UL97) warunkującym monofosforylację gancyklowiru lub genem polimerazy wirusowej (UL54). Wirusy z mutacją genu kinazy białka wirusowego UL97 są odporne wyłącznie na gancyklowir, podczas gdy wirusy z mutacją genu UL54 są odporne na gancyklowir, ale mogą wykazywać oporność krzyżową na inne leki przeciwwirusowe, które również hamują polimerazę wirusową.

Dzieci i młodzież

W prospektywnym badaniu, obejmującym 36 pacjentów pediatrycznych ze znacznie obniżoną odpornością (w wieku od 6 miesięcy do 16 lat) z zakażeniem wirusem HIV i CMV gancyklowir podawano dożylnie w dawce 5 mg/kg mc. na dobę przez 2 dni, a następnie doustnie przez okres, którego mediana wynosiła 32 tygodnie. Skuteczność oraz profil toksyczności gancyklowiru były

porównywalne do tych, które obserwowano u osób dorosłych. Stosowanie gancyklowiru było związane ze zmniejszonym wykrywaniem CMV metodą posiewu lub przy użyciu reakcji łańcuchowej polimerazy. Neutropenia była jedynym ciężkim niepożądanym działaniem leku obserwowanym w trakcie badania. Mimo że żadne z dzieci nie wymagało odstawienia leku, u czworga konieczne było podanie czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) w celu utrzymania bezwzględnej liczby neutrofilów > 400 komórek/mm³.

W retrospektywnym badaniu 122 dzieci po przeszczepie wątroby (w wieku od 16 dni do 18 lat, mediana wieku 2,5 roku) otrzymywało gancyklowir dożylnie przez co najmniej 14 dni w dawce 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę, a następnie było monitorowanych w kierunku zakażenia CMV metodą PCR. U 43 pacjentów ryzyko choroby CMV określono jako wysokie, a u 79 pacjentów – jako zwykłe. Bezobjawowe zakażenie CMV stwierdzono metodą PCR u 34,4% pacjentów i było ono bardziej prawdopodobne u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka w porównaniu do pacjentów z grupy zwykłego ryzyka (58,1% w por. do 21,8%, $p = 0,0001$). Choroba CMV wystąpiła u 12 (9,8%) pacjentów (8 pacjentów wysokiego ryzyka w porównaniu do 4 pacjentów zwykłego ryzyka, $p = 0,03$). U trzech pacjentów nastąpiło ostre odrzucenie w ciągu 6 miesięcy po stwierdzeniu CMV, jednak u 13 pacjentów choroba CMV była poprzedzona odrzuceniem. Nie stwierdzono żadnych zgonów wtórnych do choroby CMV. Ogółem 38,5% pacjentów nie otrzymywało leków przeciwwirusowych, oprócz leków stosowanych w profilaktyce pooperacyjnej.

W analizie retrospektywnej porównywano bezpieczeństwo i skuteczność stosowania gancyklowiru oraz walgancyklowiru u 92 pacjentów pediatrycznych po przeszczepieniu nerki lub wątroby (w wieku od 7 miesięcy do 18 lat, mediana wieku 9 lat). Wszystkie dzieci otrzymywały gancyklowir podawany dożylnie w dawce 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie po zabiegu przeszczepienia narządu. Dzieci leczone przed 2004 rokiem otrzymywały następnie gancyklowir podawany doustnie w dawce od 30 mg/kg mc. na dawkę do 1 g/dawkę trzy razy na dobę ($n = 41$), natomiast dzieci leczone po 2004 roku otrzymywały walgancyklowir w dawce do 900 mg raz na dobę ($n = 51$). Całkowita częstość występowania CMV wynosiła 16% (15/92 pacjentów). Czas do wystąpienia zakażenia CMV był porównywalny w obu grupach.

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym 100 noworodków (w wieku ≤ 1 miesiąca) z objawową wrodzoną chorobą CMV z zajęciem OUN otrzymywało gancyklowir podawany dożylnie w dawce 6 mg/kg mc. co 12 godzin przez 6 tygodni lub nie otrzymywało leku. Spośród 100 pacjentów włączonych do badania u 42 spełniających wszystkie kryteria badania przeprowadzono badanie audiometryczne na początku badania oraz badanie kontrolne po 6 miesiącach. Spośród nich 25 otrzymywało gancyklowir, a 17 nie otrzymywało żadnego leku. Spośród 25 pacjentów przyjmujących gancyklowir u 21 nastąpiła poprawa słuchu lub utrzymanie prawidłowego słuchu po 6 miesiącach w porównaniu do stanu wyjściowego, w porównaniu do 10/17 pacjentów z grupy kontrolnej (odpowiednio 84% i 59%, $p = 0,06$). U żadnego z pacjentów przyjmujących gancyklowir nie nastąpiło pogorszenie słuchu po 6 miesiącach w porównaniu do stanu wyjściowego, w porównaniu do 7 pacjentów z grupy kontrolnej ($p < 0,01$). Po roku od rozpoczęcia badania u 5/24 pacjentów otrzymujących gancyklowir oraz u 13/19 pacjentów z grupy kontrolnej nastąpiło pogorszenie słuchu ($p < 0,01$). W trakcie badania u 29/46 pacjentów otrzymujących gancyklowir wystąpiła neutropenia, w porównaniu do 9/43 pacjentów z grupy kontrolnej ($p < 0,1$). Podczas badania doszło do 9 zgonów, 3 w grupie pacjentów przyjmujących gancyklowir oraz 6 w grupie kontrolnej. Żaden zgon nie był związany z badanym lekiem.

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym III fazy 100 noworodków (w wieku 3–33 dni, mediana wieku 12 dni) z ciężką objawową wrodzoną chorobą CMV z zajęciem OUN otrzymywało gancyklowir podawany dożylnie w dawce 6 mg/kg mc. dwa razy na dobę przez 6 tygodni ($n = 48$) lub nie otrzymywało leku przeciwwirusowego ($n = 52$). U niemowląt otrzymujących gancyklowir obserwowano lepszy rozwój układu nerwowego w 6. i 12. miesiącu, w porównaniu do niemowląt, które nie otrzymywały leku przeciwwirusowego. Chociaż u pacjentów otrzymujących gancyklowir obserwowano mniejszy odsetek opóźnień oraz bardziej prawidłowy rozwój neurologiczny, mimo to większość z nich była opóźniona w stosunku do tego, co uznaje się za prawidłowy rozwój w 6. tygodniu, 6. miesiącu lub 12. miesiącu życia. W tym badaniu nie oceniano bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego.

W badaniu retrospektywnym oceniano wpływ stosowania leków przeciwwirusowych na utratę słuchu (ang. late-onset hearing loss) u niemowląt z wrodzonym zakażeniem CMV (w wieku od 4 do 34 miesięcy, średnia wieku $10,3 \pm 7,8$ miesiąca, mediana wieku 8 miesięcy). Do badania włączono 21 niemowląt z prawidłowym słuchem po urodzeniu, u których nastąpiła utrata słuchu (late-onset hearing loss).

Stosowano jeden z poniższych schematów leczenia przeciwwirusowego:

- gancyklowir podawany dożylnie w dawce 5 mg/kg mc. codziennie przez 6 tygodni, a następnie walgancyklowir podawany doustnie w dawce 17 mg/kg mc. dwa razy na dobę przez 6 tygodni, a następnie codziennie aż do 1 roku życia, lub
- walgancyklowir podawany doustnie w dawce 17 mg/kg mc. dwa razy na dobę przez 12 tygodni, następnie codziennie przez 9 miesięcy.

Żadne z dzieci nie wymagało implantu ślimakowego, a utrata słuchu uległa poprawie w 83% uszu, w których nastąpiła utrata słuchu na początku badania. Neutropenia była jedynym zgłaszanym działaniem niepożądanym, a u żadnego z pacjentów nie było konieczności odstawienia leku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne gancyklowiru oceniano u pacjentów z potwierdzonymi serologicznie zakażeniami HIV i CMV, u pacjentów z AIDS i cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki oraz u pacjentów po przeszczepieniu narządów miękkich.

Dystrybucja

Dla dożylniej postaci gancyklowiru obserwowano korelację pomiędzy objętością dystrybucji i masą ciała. Wartości objętości dystrybucji w stanie równowagi wahały się od 0,54 do 0,87 l/kg. Wiązanie leku z białkami osocza wynosiło 1–2% przy stężeniu gancyklowiru wynoszącym 0,5 i 51 µg/ml. Gancyklowir przenika do płynu rdzeniowo-mózgowego, gdzie obserwowano stężenia leku wynoszące 24–67% odpowiednich stężeń w osoczu.

Metabolizm

Gancyklowir nie jest metabolizowany w znaczącym stopniu.

Eliminacja

Główną drogą eliminacji jest wydalanie niezmiennego gancyklowiru przez nerki w procesie przesączania kłębuszkowego oraz aktywne wydzielanie kanalikowe. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek w moczu wykrywano ponad 90% podanej dożylnie dawki gancyklowiru w postaci niezmiennego w ciągu 24 godzin. Średni klirens ogólnoustrojowy wahał się od $2,64 \pm 0,38$ ml/min/kg (N = 15) do $4,52 \pm 2,79$ ml/min/kg (N = 6), a klirens nerkowy wahał się od $2,57 \pm 0,69$ ml/min/kg (N = 15) do $3,48 \pm 0,68$ ml/min/kg (N = 20), co odpowiadało 90–101% podanej dawki gancyklowiru. Okresy półtrwania u pacjentów bez zaburzeń czynności nerek wahały się od $2,73 \pm 1,29$ (N = 6) do $3,98 \pm 1,78$ godziny (N = 8).

Liniowość lub nieliniowość

Gancyklowir podawany dożylnie wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie 1,6-5,0 mg/kg mc..

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Całkowity klirens gancyklowiru w osoczu jest skorelowany w sposób liniowy z klirensiem kreatyniny. U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaobserwowano, że średnie klirensy ogólnoustrojowe wynoszą 2,1, 1 i 0,3 ml/min/kg. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek okre półtrwania w fazie eliminacji jest wydłużony, i wynosi, w zależności od

czynności nerek, od 6 do 17 godzin (patrz punkt 4.2 dotyczący zmiany dawki wymaganej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek).

Stężenie kreatyniny w surowicy krwi (μmol/l)	Klirens kreatyniny (ml/min)	Średni klirens ogólnoustrojowy w surowicy (ml/min)	Średni okres półtrwania gancykłowiru w osoczu (godz.)
< 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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek poddawani hemodializie

Hemodializa zmniejsza stężenia gancykłowiru w osoczu krwi o około 50% po podaniu dożylnym podczas sesji hemodializy trwającej 4 godziny.

W czasie hemodializy przerywanej szacowany klirens gancykłowiru wahał się od 42 do 92 ml/min, w wyniku czego okres półtrwania pomiędzy dializami wynosił od 3,3 do 4,5 godziny. Podczas pojedynczej sesji hemodializy frakcja usuniętego gancykłowiru wahała się od 50% do 63%. Szacowane wartości klirensu gancykłowiru podczas dializy ciągłej były niższe (4,0–29,6 ml/min), lecz następowało większe usuwanie gancykłowiru w przedziale dawkowania.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę gancykłowiru po podaniu dożylnym badano u niemowląt w wieku od 2 do 49 dni, którym podawano dawki wynoszące 4 mg/kg mc. (N = 14) oraz 6 mg/kg mc. (N = 13). Średnia wartość C_{max} wynosiła $5,5 \pm 6$ μg/ml po podaniu dawki 4 mg/kg mc. oraz $7,0 \pm 1,6$ μg/ml po podaniu dawki 6 mg/kg mc. Średnie wartości objętości dystrybucji w stanie równowagi (0,7 l/kg) oraz klirens ogólnoustrojowy ($3,15 \pm 0,47$ ml/min/kg po podaniu dawki 4 mg/kg mc. oraz $3,55 \pm 0,35$ ml/min/kg po podaniu dawki 6 mg/kg mc.) były porównywalne do wartości obserwowanych u pacjentów dorosłych z prawidłową czynnością nerek.

Farmakokinetykę gancykłowiru podawanego dożylnie badano również u niemowląt i dzieci z prawidłową czynnością nerek w wieku od 9 miesięcy do 12 lat. Parametry farmakokinetyczne gancykłowiru były takie same po pojedynczym i wielokrotnym (powtarzanym co 12 godzin) podaniu dożylnym dawek 5 mg/kg mc. Narażenie mierzone średnią wartością $AUC_{0-\infty}$ w 1. i 14. dniu wynosiło odpowiednio $19,4 \pm 7,1$ i $24,1 \pm 14,6$ μg·h/ml, a wartości C_{max} wynosiły odpowiednio $7,59 \pm 3,21$ μg/ml (1. dzień) i $8,31 \pm 4,9$ μg/ml (14. dzień). Zakres narażenia był porównywalny do wartości obserwowanych u pacjentów dorosłych. Odpowiednie wartości średniego klirensu ogólnoustrojowego, średniego klirensu nerkowego oraz średniego okresu półtrwania w fazie eliminacji wynosiły odpowiednio $4,66 \pm 1,72$ ml/min/kg, $3,49 \pm 2,40$ ml/min/kg, oraz $2,49 \pm 0,57$ h. Parametry farmakokinetyczne gancykłowiru podawanego dożylnie u niemowląt i dzieci są podobne do parametrów obserwowanych u noworodków i dorosłych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań z udziałem dorosłych w wieku powyżej 65 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Gancyklowir wykazywał działanie mutagenne w komórkach chłoniaka myszy oraz klastogenne w komórkach ssaków. Wyniki te były zgodne z wynikami badań wykazujących rakotwórcze działanie gancykłowiru u myszy. Gancyklowir jest potencjalnym czynnikiem rakotwórczym.

Gancyklowir powoduje zaburzenie płodności oraz wykazuje działanie teratogenne u zwierząt. Na podstawie wyników badań na zwierzętach, w których ogólne narażenie na gancyklowir w dawkach

niższych niż dawki lecznicze powodowało zahamowanie spermatogenezy, uważa się za prawdopodobne zahamowanie spermatogenezy u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wodorotlenek sodu (do ustalenia pH)

Kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6. Produkt leczniczy Cymevene należy przygotować poprzez dodanie wody do wstrzykiwań. Nie stosować bakteriostatycznej wody do wstrzykiwań zawierającej parabeny (parahydrobenzoesany), ponieważ wykazują one niezgodność z produktem leczniczym Cymevene i mogą powodować jego wytrącanie.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po przygotowywaniu:

Wykazano, że chemiczna i fizyczna stabilność roztworu po rekonstytucji utrzymuje się przez 12 godzin w temperaturze 25°C po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań.

Nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie został użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiedzialny jest użytkownik.

Po rozcieńczeniu:

Wykazano, że chemiczna i fizyczna stabilność roztworu utrzymuje się przez 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C (nie zamrażać).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji Cymevene powinien być zużyty natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiedzialny jest użytkownik. Czas przechowywania nie może być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C, chyba że roztwór został przygotowany i rozcieńczony w kontrolowanych, zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po przygotowaniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklana fiolka zawierająca jedną dawkę 10 ml zamknięta korkiem z gumy laminowanej fluoro-żywicą i kapsłem aluminiowym typu flip-off.

Dostępne są opakowania zawierające 1 fiolkę lub 5 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Z produktem leczniczym Cymevene należy obchodzić się ostrożnie.

Ze względu na potencjalne teratogenne i karcynogenne działanie produktu leczniczego Cymevene u ludzi konieczne jest zachowanie ostrożności w czasie przygotowania i stosowania roztworów produktu leczniczego Cymevene. Unikać wdychania oraz bezpośredniego kontaktu proszku zawartego w fiolkach lub bezpośredniego kontaktu roztworu produktu leczniczego ze skórą lub z błonami śluzowymi. Roztwory produktu leczniczego Cymevene wykazują odczyn zasadowy (pH ~11). W razie bezpośredniego kontaktu narażone miejsce należy starannie umyć wodą z mydłem, a w razie kontaktu z oczami przemyć je bieżącą wodą.

Przygotowanie koncentratu roztworu:

Należy stosować odpowiednie techniki aseptyczne podczas przygotowania liofilizowanego produktu leczniczego Cymevene.

1. Należy usunąć korek typu flip-off i odsłonić środkową część gumowego korka. Pobrać strzykawką 10 ml wody do wstrzykiwań, wprowadzić igłę przez środek gumowego korka i powoli wstrzyknąć wodę do fiolki, kierując igłę w stronę ścian fiolki. **Nie stosować bakteriostatycznej wody do wstrzykiwań zawierającej parabeny (parahydrobenzoesany), ponieważ wykazują one niezgodność z produktem leczniczym Cymevene.**

2. Fiolkę należy delikatnie wytrząsać w celu całkowitego zwilżenia produktu leczniczego.

3. Fiolkę należy delikatnie obracać/wytrząsać przez kilka minut w celu uzyskania przezroczystego koncentratu roztworu.

4. Przed rozcieńczeniem przy użyciu kompatybilnego rozpuszczalnika przygotowany koncentrat roztworu należy dokładnie obejrzeć w celu upewnienia się, czy produkt rozpuścił się oraz czy nie zawiera cząstek stałych. Przygotowany roztwór produktu leczniczego Cymevene ma kolor od bezbarwnego do jasnożółtego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

Przygotowanie rozcieńczonego roztworu do infuzji:

Z fiolki z koncentratem produktu leczniczego Cymevene za pomocą strzykawki pobrać dawkę odpowiednią do masy ciała pacjenta i dodać do odpowiedniego roztworu do infuzji. Do przygotowanego roztworu dodać 100 ml rozcieńczalnika. Nie zaleca się podawania w infuzji roztworu o stężeniu większym niż 10 mg/ml.

Wykazano, że roztwór chlorku sodu, 5% roztwór glukozy, roztwór Ringera lub roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu wykazują zgodność chemiczną lub fizyczną z produktem leczniczym Cymevene.

Produktu leczniczego Cymevene nie należy mieszać z innymi produktami przeznaczonymi do podawania dożylnego.

Rozcieńczony roztwór należy następnie podać we wlewie dożylnym w ciągu 1 godziny, zgodnie z instrukcją w punkcie 4.2. Produktu leczniczego nie należy podawać we wstrzyknięciu domięśniowym lub podskórnym, ponieważ ze względu na wysokie pH (~11) roztworu gancyklowiru może to powodować silne podrażnienie tkanek.

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

Postępowanie z odpadami

Produkt przeznaczony jest wyłącznie do użytku jednorazowego. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-mail}>

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: {DD miesiąc RRRR}

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: {DD miesiąc RRRR}

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

<{MM/RRRR}>

<{DD/MM/RRRR}>

<{DD miesiąc RRRR}>

<Do uzupełnienia na szczeblu krajowym>

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

{Nazwa (własna) i nazwy produktów związanych (patrz aneks I), moc, postać farmaceutyczna}
[Patrz aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Gancyklowir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda fiolka zawiera gancyklowir sodowy w ilości odpowiadającej 500 mg gancyklowiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt leczniczy zawiera sól. W celu uzyskania dodatkowych informacji, należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

1 fiolka

5 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Unikać bezpośredniego kontaktu lub wdychania proszku zawartego w fiolce lub bezpośredniego kontaktu roztworu produktu leczniczego ze skórą lub z błonami śluzowymi.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(-I) PODANIA

{Nazwa (własna) i nazwy produktów związanych (patrz aneks I), moc, postać farmaceutyczna}
[Patrz aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Gancyklowir
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

500 mg

6. INNE

ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Cymevene oraz nazwy produktów powiązanych (patrz aneks I) 500 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

[Patrz aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]
gancyklowir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Cymevene i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Cymevene
3. Jak stosować lek Cymevene
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Cymevene
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Cymevene i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Cymevene

Substancją czynną leku Cymevene jest gancyklowir. Należy on do grupy leków przeciwwirusowych.

W jakim celu stosuje się lek Cymevene

Lek Cymevene jest przeznaczony do stosowania w leczeniu chorób wywoływanych przez wirus cytomegalii (CMV) u pacjentów z osłabioną czynnością układu odpornościowego. Lek jest również stosowany w zapobieganiu zakażeniom wirusem CMV po przeszczepieniu narządu lub podczas chemioterapii.

Lek jest przeznaczony do stosowania u dorosłych oraz młodzieży w wieku co najmniej 12 lat.

- Zakażenie wirusem może dotyczyć każdej części ciała, również siatkówki oka – oznacza to, że wirus może powodować problemy ze wzrokiem.
- Wirus może powodować choroby u każdej osoby, ale stanowi szczególny problem u osób z osłabionym układem odpornościowym. U osób z osłabionym układem odpornościowym wirus CMV może wywoływać poważne choroby. Osłabienie układu odpornościowego może być spowodowane przez inne choroby (np. AIDS) lub przyjmowane leki (np. chemioterapia lub leki immunosupresyjne).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Cymevene

Kiedy nie stosować leku Cymevene:

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na gancyklowir, walgancyklowir lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- w okresie karmienia piersią (patrz podpunkt „Karmienie piersią”).

Nie należy stosować leku Cymevene, jeśli pacjenta dotyczy którykolwiek z powyższych punktów. W przypadku wątpliwości przed zażyciem leku Cymevene należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Cymevene należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli:

- u pacjenta stwierdzono uczulenie na acyklowir, walacyklowir, pencyklowir lub famcyklowir – leki stosowane w leczeniu zakażeń wirusowych;
- u pacjenta występuje mała liczba białych krwinek, czerwonych krwinek lub płytek krwi – przed rozpoczęciem leczenia oraz podczas leczenia lekarz będzie przeprowadzał badania krwi;
- u pacjenta występowały w przeszłości problemy z liczbą krwinek z powodu przyjmowania leków;
- u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek – konieczne będzie zmniejszenie dawki leku oraz częstsze kontrolowanie liczby krwinek podczas leczenia;
- pacjent jest poddawany radioterapii.

Jeśli pacjenta dotyczy którykolwiek z powyższych punktów (lub w przypadku wątpliwości), przed zażyciem leku Cymevene należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Należy zwracać uwagę na działania niepożądane

Lek Cymevene może powodować pewne ciężkie działania niepożądane, o których należy niezwłocznie poinformować lekarza. Należy zwracać uwagę na te działania niepożądane podczas przyjmowania leku Cymevene – lekarz może zalecić przerwanie przyjmowania leku Cymevene i pacjent może wymagać pilnego leczenia:

- mała liczba białych krwinek – z objawami zakażenia, np. ból gardła, owrzodzenie jamy ustnej lub gorączka;
- mała liczba czerwonych krwinek – objawy obejmują uczucie duszności lub zmęczenia, kołatanie serca lub bladość skóry;
- mała liczba płytek krwi – objawy obejmują krwawienie lub łatwiejsze niż zwykle powstawanie siniaków, krew w moczu lub stolcu lub krwawienie z dziąseł, krwawienie może być ciężkie;
- reakcja alergiczna – objawy mogą obejmować zaczerwienienie skóry, swędzenie skóry, obrzęk gardła, twarzy, warg lub jamy ustnej, trudności w przełykaniu lub oddychaniu.

Należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza w razie wystąpienia któregokolwiek z powyższych ciężkich działań niepożądanych. Więcej informacji znajduje się na początku punktu 4 „Ciężkie działania niepożądane”.

Badania laboratoryjne

Podczas przyjmowania leku Cymevene lekarz będzie przeprowadzał regularne badania krwi. Ma to na celu sprawdzenie, czy podawana dawka leku jest właściwa dla pacjenta. Przez pierwsze 2 tygodnie badania krwi będą wykonywane często. Następnie badania krwi będą wykonywane rzadziej.

Dzieci i młodzież

Istnieją ograniczone informacje dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku Cymevene u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Lek Cymevene a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli przyjmowany jest którykolwiek z poniższych leków:

- imipenem z cylastatyną – stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych;
- pentamidyna – stosowana w leczeniu zakażeń pasożytniczych lub zakażeń płuc;
- flucytozyna, amfoterycyna B – stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych;
- trimetoprym, trimetoprim i sulfametoksazol, dapson – stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych;
- probenecyd – stosowany w leczeniu dny moczanowej;

- mykofenolan mofetylu – stosowany po zabiegu przeszczepienia narządu;
- winkrystyna, winblastyna, doksorubicyna – stosowane w leczeniu nowotworów;
- hydroksymocznik – stosowany w leczeniu nadmiernej liczby krwinek czerwonych (polycytēmii), niedokrwistości sierpowatej oraz nowotworów;
- didanozyna, stawudyna, zydowudyna lub inne leki stosowane w zakażeniu wirusem HIV.

Jeśli pacjenta dotyczy którykolwiek z powyższych punktów (lub w przypadku wątpliwości), przed zażyciem leku Cymevene należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Ciąża

Kobiety w ciąży nie powinny przyjmować leku Cymevene, chyba że korzyści terapeutyczne dla matki przeważają nad możliwymi zagrożeniami dla nienarodzonego dziecka.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży, nie powinna przyjmować tego leku, chyba że lekarz zaleci inaczej. Lek Cymevene może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.

Antykoncepcja

Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie przyjmowania tego leku. Lek może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.

Kobiety

Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować antykoncepcję podczas przyjmowania leku Cymevene. Antykoncepcję należy również stosować przez co najmniej 30 dni po zaprzestaniu przyjmowania leku Cymevene.

Mężczyźni

Mężczyźni, których partnerki mogą zajść w ciążę, powinni stosować antykoncepcję mechaniczną (np. prezerwatywy) podczas przyjmowania leku Cymevene. Antykoncepcję mechaniczną należy również stosować przez co najmniej 90 dni po zaprzestaniu przyjmowania leku Cymevene.

Jeśli pacjentka przyjmująca lek Cymevene zajdzie w ciążę lub partnerka podczas przyjmowania przez pacjenta leku Cymevene zajdzie w ciążę, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Karmienie piersią

Kobiety karmiące piersią nie powinny przyjmować leku Cymevene. Należy przerwać karmienie piersią, jeśli lekarz uzna, że konieczne jest rozpoczęcie stosowania leku Cymevene. Lek Cymevene może przenikać do mleka matki.

Wpływ na płodność

Lek Cymevene może mieć szkodliwy wpływ na płodność. Lek Cymevene może powodować przemijające lub trwałe zahamowanie wytwarzania plemników. Pacjenci planujący mieć dziecko powinni omówić to z lekarzem lub farmaceutą przed rozpoczęciem stosowania leku Cymevene.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

W czasie leczenia lekiem Cymevene mogą wystąpić senność, zawroty głowy, stany splątania lub roztrzęsienie, utrata równowagi lub napady drgawkowe. Pacjenci, u których wystąpią takie objawy, powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

Lek Cymevene zawiera sól

Lek Cymevene zawiera 43 mg sodu w dawce 500 mg. Należy wziąć to pod uwagę w przypadku podawania leku pacjentom kontrolującym zawartość sodu w diecie.

3. Jak stosować lek Cymevene

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jak stosować lek

Lek Cymevene jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę. Lek jest podawany przez rurkę wprowadzoną do żyły. Ten sposób podawania nazywa się „wlewem dożylnym” i na ogół trwa jedną godzinę.

Dawka leku Cymevene różni się w zależności od pacjenta. Lekarz określi wielkość stosowanej dawki. Dawka leku zależy od:

- masy ciała pacjenta
- wieku
- czynności nerek
- morfologii krwi
- wskazania, w jakim stosowany jest lek.

Częstość przyjmowania leku Cymevene oraz czas trwania leczenia również będą różne.

- Leczenie na ogół rozpoczyna się od przyjmowania jednego lub dwóch wlewów codziennie.
- W przypadku przyjmowania dwóch infuzji dziennie czas trwania leczenia wyniesie maksymalnie 21 dni.
- Następnie lekarz może zlecić wlew raz dziennie.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek lub zaburzeniami dotyczącymi krwi

Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lub zaburzenia dotyczące krwi, lekarz może zalecić stosowanie mniejszej dawki leku Cymevene oraz częstsze kontrolowanie liczby krwinek podczas leczenia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Cymevene

W przypadku podejrzenia przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Cymevene należy skontaktować się z lekarzem lub natychmiast udać się do szpitala. W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku mogą wystąpić następujące objawy:

- ból brzucha, biegunka lub wymioty
- drżenie lub napad drgawkowy
- krew w moczu
- zaburzenia czynności nerek lub wątroby
- zmiany w morfologii krwi.

Przerwanie stosowania leku Cymevene

Nie należy przerywać stosowania leku Cymevene bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas przyjmowania tego leku mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Ciężkie działania niepożądane

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w razie wystąpienia któregokolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych – lekarz może zalecić przerwanie przyjmowania leku Cymevene i pacjent może wymagać pilnego leczenia:

Bardzo często: mogą występować u więcej niż 1 na 10 pacjentów

- mała liczba białych krwinek – z objawami zakażenia, np. ból gardła, owrzodzenie jamy ustnej lub gorączka,
- mała liczba czerwonych krwinek – objawy obejmują uczucie duszności lub zmęczenia, kołatanie serca lub bladość skóry.

Często: mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów

- mała liczba płytek krwi – objawy obejmują krwawienie lub łatwiejsze niż zwykle powstawanie siniaków, krew w moczu lub stolcu lub krwawienie z dziąseł, krwawienie może być ciężkie.

Niezbędnie często: mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów

- reakcja alergiczna – objawy mogą obejmować zaczerwienienie, swędzenie skóry, obrzęk gardła, twarzy, warg lub jamy ustnej, trudności w przełykaniu lub oddychaniu.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza w razie wystąpienia któregokolwiek z powyższych działań niepożądanych.

Inne działania niepożądane

Należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę w razie wystąpienia któregokolwiek z następujących działań niepożądanych:

Bardzo często: mogą występować u więcej niż 1 na 10 pacjentów

- biegunka,
- uczucie duszności.

Często: mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów

- ból głowy,
- trudności z zasypianiem,
- gorączka, dreszcze lub pocenie nocne,
- uczucie zmęczenia, zawroty głowy, osłabienie lub złe samopoczucie,
- depresja, niepokój, splątanie, zaburzenia logicznego myślenia,
- ból,
- ból ucha,
- uczucie osłabienia lub odrętwienia rąk lub stóp, co może prowadzić do zaburzenia równowagi,
- ból lub skurcze mięśni,
- ból pleców, ból w klatce piersiowej lub ból stawów,
- zaburzenia wzroku lub ból oka,
- wyprysk, zaburzenia skóry, świąd,
- zaburzenia zmysłu dotyku, mrowienie, swędzenie, uczucie klucia lub palenia,
- napad drgawkowy,
- kaszel,
- nudności lub wymioty,
- problemy z przełykaniem,
- zaburzenia odczuwania smaku,
- utrata apetytu, jadłowstręt lub zmniejszenie masy ciała,
- ból brzucha, zaparcie, wiatry, niestrawność,
- zakażenie dróg moczowych – objawy obejmują gorączkę, częstsze oddawanie moczu, ból podczas oddawania moczu,
- pleśniawka i pleśniawka w jamie ustnej,
- bakteryjne zakażenie skóry – objawy obejmują zaczerwienienie, ból i obrzęk skóry
- zakażenie krwi (posocznica),
- zmiany w morfologii krwi,
- zaburzenia czynności wątroby i nerek w badaniach,
- reakcja skórna w miejscu wstrzyknięcia leku – np. stan zapalny, ból i obrzęk.

Niezbędnie często: mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów

- łysienie,
- głuchota,
- owrzodzenia w jamie ustnej,
- pokrzywka, suchość skóry,
- uczucie pobudzenia lub nerwowości,
- zakażenie oczu (zapalenie spojówek),

- zaburzenia logicznego myślenia, utrata kontaktu z rzeczywistością,
- krew w moczu,
- drżenie, roztrzęsienie,
- spuchnięty brzuch,
- arytmie serca,
- niskie ciśnienie tętnicze krwi, które może powodować zawroty głowy lub zasłabnięcia,
- ciężkie zaburzenia czynności nerek w badaniach,
- mała liczba czerwonych krwinek w badaniach,
- niepłodność u mężczyzn – patrz punkt „Płodność”,
- zapalenie trzustki – objawy obejmują silny ból brzucha, promieniujący do pleców.

Niezbyt często: mogą występować u maksymalnie 1 na 1000 pacjentów

- wysypka,
- omamy – słyszenie lub widzenie rzeczy, które nie istnieją.

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Występowanie poniższych działań niepożądanych jest bardziej prawdopodobne u dzieci:

- gorączka,
- ból brzucha,
- mała liczba białych krwinek.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Cymevene

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Proszek: nie wymaga specjalnych warunków przechowywania. Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Po przygotowaniu:

Wykazano, że chemiczna i fizyczna stabilność w trakcie używania przygotowanego roztworu utrzymuje się przez 12 godzin w temperaturze 25°C po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań. Nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór powinien być zużyty natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za okres przechowywania podczas stosowania oraz warunki przed zastosowaniem odpowiedzialny jest użytkownik.

Po rozcieńczeniu w roztworach do infuzji (0,9% roztwór chlorku sodu, 5% roztwór dekstrozy, roztwór Ringera lub roztwór Ringera z mleczanami):

Wykazano, że chemiczna i fizyczna stabilność roztworu utrzymuje się przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C (nie zamrażać).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji Cymevene powinien być zużyty natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, ustalenie czasu i warunków przechowywania przygotowanego roztworu przed użyciem należy do obowiązków osoby podającej lek i nie może być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2–8°C, chyba że roztwór został przygotowany i rozcieńczony w kontrolowanych, zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Cymevene

- Substancją czynną leku jest gancyklowir. Każda szklana fiolka zawiera 500 mg gancyklowiru (w postaci gancyklowiru sodowego). Po rekonstytucji proszku 1 ml roztworu zawiera 50 mg gancyklowiru.
- Pozostałe składniki to: wodorotlenek sodu i kwas solny.

Jak wygląda lek Cymevene i co zawiera opakowanie

Lek Cymevene to biały lub białawy proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, dostępny w szklanej fiołce zawierającej jedną dawkę, z gumowym korkiem i aluminiowym kapsłem typu flip-off.

Przygotowany roztwór leku Cymevene ma kolor od bezbarwnego do jasnożółtego.

Fiolki zawierające lek Cymevene są dostępne w opakowaniach zawierających 1 lub 5 fiolek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

<{Nazwa państwa członkowskiego}> <{Nazwa produktu leczniczego}>

<{Nazwa państwa członkowskiego}> <{Nazwa produktu leczniczego}>

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}> <{miesiąc RRRR}>.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

Poniższe informacje są przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego.

INSTRUKCJA DOTYCZĄCA PRZYGOTOWANIA DO STOSOWANIA I POSTĘPOWANIA Z PRODUKTEM LECZNICZYM

Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Sposób podawania

Uwaga:

Gancyklowir musi być podawany we wlewie dożylnym w ciągu 1 godziny w stężeniu nie większym niż 10 mg/ml. Produktu leczniczego nie należy podawać w szybkiej infuzji dożylnej ani w szybkim wstrzyknięciu (bolusie), ponieważ wynikające z takiego sposobu podawania nadmierne stężenia w osoczu mogą zwiększać toksyczność gancyklowiru.

Produktu leczniczego nie należy podawać we wstrzyknięciu domięśniowym lub podskórnym, ponieważ ze względu na wysokie pH (~11) roztworu gancyklowiru może to powodować silne podrażnienie tkanek.

Nie należy podawać dawek większych niż zalecane, zwiększać częstości podawania kolejnych dawek ani szybkości infuzji.

Produkt leczniczy Cymevene jest proszkiem do sporządzania roztworu do infuzji. Po przygotowaniu produkt leczniczy Cymevene jest bezbarwnym lub lekko żółtawym roztworem, praktycznie niezawierającym widocznych cząstek.

Infuzja dożylna powinna być podawana do żyły z odpowiednim przepływem krwi, najlepiej przez plastikowy cewnik.

Z produktem leczniczym Cymevene należy obchodzić się ostrożnie.

Ze względu na potencjalne teratogenne i rakotwórcze działanie produktu leczniczego Cymevene u ludzi, konieczne jest zachowanie ostrożności w czasie przygotowania i stosowania roztworów produktu leczniczego Cymevene. Unikać wdychania oraz bezpośredniego kontaktu proszku zawartego w fiolkach lub bezpośredniego kontaktu roztworu produktu leczniczego ze skórą lub błonami śluzowymi. Roztwory produktu leczniczego Cymevene wykazują odczyn zasadowy (pH ~11). W razie bezpośredniego kontaktu narażone miejsce należy starannie umyć wodą z mydłem, a w razie kontaktu z oczami przemyć je bieżącą wodą.

Przygotowanie koncentratu roztworu

Należy stosować odpowiednie techniki aseptyczne podczas przygotowania liofilizowanego produktu leczniczego Cymevene.

1. Należy usunąć korek typu flip-off i odsłonić środkową część gumowego korka. Pobrać strzykawką 10 ml wody do wstrzykiwań, wprowadzić igłę przez środek gumowego korka i powoli wstrzyknąć wodę do fiolki kierując igłę w stronę ścian fiolki. **Nie stosować wody do wstrzykiwań z dodatkiem bakteriostatyków zawierających parabeny (parahydrobenzoesany), ponieważ wykazują one niezgodność z produktem leczniczym Cymevene.**

2. Fiolkę należy delikatnie wytrząsać w celu całkowitego zwilżenia produktu leczniczego.

3. Fiolkę należy delikatnie obracać/wytrząsać przez kilka minut w celu uzyskania przezroczystego koncentratu roztworu.

4. Przed rozcieńczeniem przy użyciu kompatybilnego rozpuszczalnika przygotowany koncentrat roztworu należy dokładnie obejrzeć w celu upewnienia się, czy produkt rozpuścił się oraz czy nie

zawiera cząstek stałych. Przygotowany roztwór produktu leczniczego Cymevene ma kolor od bezbarwnego do jasnożółtego.

Przygotowanie rozcieńczonego roztworu do infuzji

Z fiolki z koncentratem produktu leczniczego Cymevene za pomocą strzykawki pobrać dawkę odpowiednią do masy ciała pacjenta i dodać do odpowiedniego roztworu do infuzji. Do przygotowanego roztworu dodać 100 ml rozcieńczalnika. Nie zaleca się podawania w infuzji roztworu o stężeniu większym niż 10 mg/ml.

Wykazano, że roztwór chlorku sodu, 5% roztwór glukozy, roztwór Ringera lub roztwór Ringera z mleczanami wykazują zgodność chemiczną lub fizyczną z produktem leczniczym Cymevene.

Produktu leczniczego Cymevene nie należy mieszać z innymi produktami przeznaczonymi do podawania dożylnego.

Rozcieńczony roztwór należy następnie podać we wlewie dożylnym w ciągu 1 godziny, zgodnie z instrukcją w punkcie 4.2. Produktu leczniczego nie należy podawać we wstrzyknięciu domięśniowym lub podskórnym, ponieważ ze względu na wysokie pH (~11) roztworu gancyklowiru może to powodować silne podrażnienie tkanek.

Utylizacja

Produkt przeznaczony jest wyłącznie do użytku jednorazowego. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.