

PRILOGA III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Opomba:

Ta Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo je rezultat postopka napotitve, na katerega se navezuje ta odločba Evropske komisije.

Informacije o zdravilu se lahko naknadno posodobijo s strani regulatornega organa države članice v povezavi z referenčno državo članico, kot je primerno v skladu s postopki opisanimi v poglavju 4 pod naslovom III Direktive 2001/83/ES.

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA
UPORABO**

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Cymevene in povezana imena (glejte Prilogo I) 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
[Glejte Prilogo I – Izpolni država članica]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 500 mg ganciklovirja (v obliki natrijevega ganciklovirata).

Po rekonstituciji z 10 ml vode za injekcije en mililiter vsebuje 50 mg ganciklovirja.

Pomožne snovi z znanim učinkom: približno 43 mg (2 mEq) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat).

Bela ali skoraj bela čvrsta pogača.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Cymevene je indicirano pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let, za:

- zdravljenje citomegalovirusne (CMV) bolezni pri imunsko oslabeledih bolnikih;
- preprečevanje citomegalovirusne bolezni pri bolnikih, ki imajo imunosupresijo zaradi zdravil (na primer po presaditvi organa ali kemoterapiji raka).

Za ustrezno uporabo protivirusnih učinkovin je treba upoštevati uradne smernice.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje citomegalovirusne bolezni pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let, z normalnim delovanjem ledvic

- Indukcijsko zdravljenje: 5 mg/kg v intravenski infuziji v teku ene ure, vsakih 12 ur od 14 do 21 dni.
- Vzdrževalno zdravljenje: Imunsko oslabeledi bolniki s tveganjem za recidiv lahko prejema vzdrževalno zdravljenje. 5 mg/kg v intravenski infuziji v teku ene ure enkrat na dan 7 dni na teden ali 6 mg/kg enkrat na dan 5 dni na teden. Trajanje vzdrževalnega zdravljenja je treba določiti individualno in upoštevati je treba lokalne smernice za zdravljenje.
- Zdravljenje napredovale bolezni: Vsakega bolnika, pri katerem citomegalovirusna bolezen napreduje (bodisi med vzdrževalnim zdravljenjem bodisi ker je bilo zdravljenje z ganciklovirjem ukinjeno), je mogoče znova zdraviti z uporabo sheme za indukcijsko zdravljenje.

Preprečevanje citomegalovirusne bolezni pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let, z normalnim delovanjem ledvic, z uporabo profilakse ali preventivnega zdravljenja

- Profilaksa:

5 mg/kg v intravenski infuziji v teku ene ure enkrat na dan 7 dni na teden ali 6 mg/kg enkrat na dan 5 dni na teden. Trajanje profilakse je odvisno od tveganja za citomegalovirusno bolezen in upoštevati je treba lokalne smernice za zdravljenje.

- Preventivno zdravljenje:

Indukcijsko zdravljenje: 5 mg/kg v enourni intravenski infuziji vsakih 12 ur od 7 do 14 dni.

Vzdrževalno zdravljenje: 5 mg/kg v enourni intravenski infuziji enkrat na dan 7 dni na teden ali 6 mg/kg enkrat na dan 5 dni na teden. Trajanje vzdrževalnega zdravljenja je odvisno od tveganja za citomegalovirusno bolezen in upoštevati je treba lokalne smernice za zdravljenje.

Okvara ledvic

Bolnikom z okvaro ledvic je treba odmerek ganciklovirja prilagoditi glede na očistek kreatinina, kot prikazuje spodnja preglednica (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Prilagoditev odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic

Očistek kreatinina	Indukcijski odmerek	Vzdrževalni odmerek
> 70 ml/min	5,0 mg/kg na 12 ur	5,0 mg/kg/dan
50-69 ml/min	2,5 mg/kg na 12 ur	2,5 mg/kg/dan
25-49 ml/min	2,5 mg/kg/dan	1,25 mg/kg/dan
10-24 ml/min	1,25 mg/kg/dan	0,625 mg/kg/dan
< 10 ml/min	1,25 mg/kg 3x/teden po hemodializi	0,625 mg/kg 3x/teden po hemodializi

Ocenjeni očistek kreatinina je mogoče izračunati iz vrednosti kreatinina v serumu z uporabo naslednjih formul:

Za moške: $\frac{(140 - \text{starost [leta]}) \times (\text{telesna masa [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{kreatinin v serumu [mikromoli/l]})}$

Za ženske: 0,85 x vrednost za moške

Ker je za bolnike z okvaro ledvic priporočena prilagoditev odmerjanja, jim je treba kontrolirati kreatinin v serumu ali ocenjeno vrednost očistka kreatinina.

Huda levkopenija, nevtropenija, anemija, trombocitopenija ali pancitopenija

Pred začetkom zdravljenja glejte poglavje 4.4.

Če se med zdravljenjem z ganciklovirjem število krvnih celic bistveno zmanjša, pride v poštev zdravljenje s hematopoetskimi rastnimi faktorji in/ali prenehanje zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Starejši bolniki

Študij o učinkovitosti ali varnosti ganciklovirja pri starejših bolnikih niso izvedli. Ker se delovanje ledvic s starostjo zmanjšuje, je treba med uporabo ganciklovirja pri starejših bolnikih posebej upoštevati stanje njihovih ledvic (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Podatkov o varnosti in učinkovitosti ganciklovirja pri otrocih, mlajših od 12 let (vključno z novorojenčki), je malo (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1). Pediatrični podatki, ki so trenutno na voljo, so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, toda priporočil za odmerjanje ni mogoče dati. Upoštevati je treba smernice za zdravljenje.

Način uporabe

Opozorilo:

Ganciklovir je treba dajati v intravenski infuziji v teku ene ure, koncentracija pa ne sme preseči 10 mg/ml. Ganciklovirja ne dajajte v hitri intravenski injekciji ali v bolusu, ker lahko tako nastala prekomerna koncentracija zdravila v plazmi poveča njegovo toksičnost.

Ganciklovirja ne dajajte kot intramuskularno ali subkutano injekcijo, ker lahko to zaradi visokega pH (~11) raztopin ganciklovirja povzroči hudo draženje tkiva (glejte poglavje 4.8).

Priporočenega odmerjanja, pogostnosti uporabe in hitrosti infundiranja se ne sme preseči.

Zdravilo Cymevene je prašek za raztopino za infundiranje. Po rekonstituciji je zdravilo Cymevene brezbarvna do rumenkasta raztopina, ki je skoraj brez vidnih delcev.

Infuzijo je treba dati v veno, ki ima zadosten pretok krvi, po možnosti skozi plastično kanilo.

Za navodila o rekonstituciji zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Previdnostni ukrepi pred ravnanjem z zdravilom in njegovim dajanjem:

Ganciklovir velja pri človeku za potencialni teratogen in kancerogen, zato je pri ravnanju z njim potrebna previdnost (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, valganciklovir ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Navzkrižna preobčutljivost

Kemijska zgradba ganciklovirja je podobna kemijski zgradbi aciklovirja in penciklovirja, zato je med temi zdravili možna navzkrižna preobčutljivost. Pri predpisovanju zdravila Cymevene bolnikom z znano preobčutljivostjo na aciklovir ali penciklovir (ali na njuni predzdravili valaciclovir oz. famciclovir) je zato potrebna previdnost.

Mutagenost, teratogenost, kancerogenost, plodnost in kontracepcija

Pred začetkom zdravljenja z ganciklovirjem je treba bolnike seznanimi z možnimi tveganji za plod.

V študijah na živalih se je ganciklovir izkazal za mutagenega, teratogenega, aspermatogenega, kancerogenega in je okvaril plodnost. Verjetno je, da ganciklovir prehodno ali trajno zavre spermatogenezo (glejte poglavja 4.6, 4.8 in 5.3).

Zato je treba ganciklovir pri človeku obravnavati kot potencialno teratogeno in kancerogeno snov, ki lahko povzroči prirojene hibe in raka. Ženskam v rodni dobi je treba naročiti, da morajo med zdravljenjem in vsaj še 30 dni po zdravljenju porabljati učinkovito kontracepcijo. Moškim je treba naročiti, da morajo med zdravljenjem in vsaj še 90 dni po zdravljenju uporabljati pregradno

kontracepcijo, razen če je popolnoma gotovo, da partnerka ne more zanositi (glejte poglavja 4.6, 4.8 in 5.3).

Ganciklovir je treba uporabljati skrajno previdno zlasti v pediatrični populaciji, ker obstaja možnost dolgoročne kancerogenosti in reproduktivnih toksičnih učinkov. Koristi zdravljenja je treba pri vsakem posameznem bolniku skrbno pretehtati in morajo jasno odtehtati tveganja (glejte poglavje 4.2). Glejte smernice za zdravljenje.

Mielosupresija

Zdravilo Cymevene je treba previdno uporabljati pri bolnikih z že obstoječo hematološko citopenijo, bolnikih z anamnezo hematološke citopenije, povezane z zdravili, in bolnikih, ki prejemajo radioterapijo.

Pri bolnikih, zdravljenih z ganciklovirjem, so opažali hudo levkopenijo, nevtropenijo, anemijo, trombocitopenijo, pancitopenijo in depresijo kostnega mozga. Zdravljenja se ne sme začeti, če je absolutno število nevtrofilcev manj kot 500 celic/ μ l, če je število trombocitov manj kot 25.000 celic/ μ l ali če je koncentracija hemoglobina pod 8 g/dl (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Med zdravljenjem je priporočljivo spremljati celotno krvno sliko, vključno s številom trombocitov. Bolniki z okvaro ledvic lahko potrebujejo intenzivnejši hematološki nadzor. Prvih 14 dni uporabe je priporočljivo kontrolirati belo krvno sliko (po možnosti z diferencialno sliko) vsak drugi dan. Bolnikom z majhnim izhodiščnim številom nevtrofilcev (< 1000 nevtrofilcev/ μ l), bolnikom, ki se jim je levkopenija pojavila med predhodnim zdravljenjem z drugimi mielotoksičnimi snovmi, in bolnikom z okvaro ledvic je treba krvno sliko kontrolirati vsak dan.

Pri bolnikih s hudo levkopenijo, nevtropenijo, anemijo in/ali trombocitopenijo je priporočljivo razmisliti o zdravljenju s hematopoetskimi rastnimi faktorji in/ali o prekinitvi zdravljenja z ganciklovirjem (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Okvara ledvic

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic imajo večje tveganje za toksične učinke (zlasti za hematološko toksične učinke). Potrebno je zmanjšanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Uporaba z drugimi zdravili

Pri bolnikih, ki so sočasno uporabljali imipenem-cilastatin in ganciklovir, so poročali o konvulzijah. Ganciklovirja se ne sme uporabljati hkrati z imipenem-cilastatinom, razen če možne koristi odtehtajo možna tveganja (glejte poglavje 4.5).

Bolnike, ki dobivajo ganciklovir z didanozinom, znanimi mielosupresivnimi zdravili ali z zdravili, ki vplivajo na delovanje ledvic, je treba skrbno spremljati glede znakov dodatne toksičnosti (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 2 mmola (43 mg) natrija na 500-mg odmerek. To morajo upoštevati bolniki na dieti z omejitvijo natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Probenecid

Probenecid, uporabljen s peroralnim ganciklovirjem, je statistično zmanjšal ledvični očistek ganciklovirja in klinično pomembno povečal izpostavljenost. Takšen učinek je treba pričakovati tudi med sočasno uporabo intravenskega ganciklovirja in probenecida. Zato je treba bolnike, ki sočasno dobivajo probenecid in zdravilo Cymevene, skrbno spremljati glede toksičnih učinkov ganciklovirja.

Didanozin

Ugotovili so, da je bila med sočasno uporabo didanozina z ganciklovirjem koncentracija didanozina v plazmi dosledno zvišana. Ob uporabi intravenskih odmerkov 5 in 10 mg/kg/dan so opazili porast AUC didanozina od 38 % do 67 %. Klinično pomembnega vpliva na koncentracijo ganciklovirja ni bilo. Bolnike je treba skrbno spremljati glede toksičnih učinkov didanozina (glejte poglavje 4.4).

Mofetilmikofenolat, stavudin, trimetoprim in zidovudin

Če je bil ganciklovir uporabljen v kombinaciji z mofetilmikofenolat, stavudinom, trimetoprimom ali zidovudinom, niso ugotovili pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj.

Druga protiretrovirusna zdravila

Izoencimi citokroma P450 ne igrajo nobene vloge v farmakokinetiki ganciklovirja. Glede na to ni pričakovati farmakokinetičnih medsebojnih delovanj z zaviralci proteaz in zaviralci nenukleozidne reverzne transkriptaze.

Farmakodinamično medsebojno delovanje

Imipenem–cilastatin

Pri bolnikih, ki so sočasno uporabljali ganciklovir in imipenem–cilastatin, so poročali o konvulzijah. Teh zdravil se ne sme uporabljati hkrati, razen če možne koristi odtehtajo možna tveganja (glejte poglavje 4.4).

Druga možna medsebojna delovanja z zdravili

Toksičnost se lahko poveča, če je ganciklovir uporabljen sočasno z drugimi zdravili, za katera je znano, da so mielosupresivna ali so povezana z okvaro ledvic (npr. dapson, pentamidin, flucitozin, vinkristin, vinblastin, doksorubicin, amfotericin B, mofetilmikofenolat, trimetoprim/sulfametoksazol in hidroksisečnina), ter z nukleozidnimi analogi (vključno z zidovudinom). Zato pridejo ta zdravila v poštev za sočasno uporabo z ganciklovirjem le v primeru, da možne koristi odtehtajo možna tveganja (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

V študijah na živalih je ganciklovir poslabšal plodnost mišjih samcev in samic. V študijah na živalih se je aspermatogeneza pojavila pri izpostavljenostih ganciklovirju, ki so bile nižje od terapevtske koncentracije. Zato je verjetno, da lahko ganciklovir povzroči prehodno ali trajno zavrtje

spermatogeneze pri človeku (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost

Varnost ganciklovirja pri nosečnicah ni ugotovljena. Vendar pa ganciklovir zlahka difundira skozi človeško placento. V študijah na živalih je bil ganciklovir povezan z reproduktivnimi toksičnimi učinki in teratogenostjo (glejte poglavji 4.4 in 5.3). Zato se ga ne sme uporabljati pri nosečnicah, razen če klinična potreba po zdravljenju bolnice odtehta možna teratogena tveganja za plod.

Kontracepcija pri moških in ženskah

Zaradi možnih reproduktivnih toksičnih učinkov in teratogenosti je treba ženskam v rodni dobi naročiti, da morajo med zdravljenjem in vsaj še 30 dni po zdravljenju uporabljati učinkovito kontracepcijo. Moškim je treba naročiti, naj med zdravljenjem in vsaj še 90 dni po zdravljenju z ganciklovirjem uporabljajo pregradno kontracepcijo, razen če je popolnoma gotovo, da partnerka ne more zanositi (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Dojenje

Ni znano, ali se ganciklovir pri človeku izloča v materino mleko, vendar možnosti izločanja ganciklovirja v materino mleko in povzročitve resnih neželenih učinkov pri dojenem otroku ni mogoče izključiti. Zato mora bolnica med zdravljenjem z ganciklovirjem opustiti dojenje (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ganciklovir ima lahko pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Pri bolnikih, zdravljenih z ganciklovirjem, so najresnejši in najpogostejši neželeni učinki hematološke reakcije, ki vključujejo nevtropenijo, anemijo in trombocitopenijo. Drugi neželeni učinki zdravila so prikazani v spodnji preglednici.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

<i>Infekcijske in parazitske bolezni:</i>	
Pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	sepsa flegmona (celulitis) okužba sečil okužbe s <i>Candido</i> , vključno z oralno kandidozo
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>	
Zelo pogosti ($\geq 1/10$):	nevtropenija anemija
Pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	trombocitopenija levkopenija pancitopenija
Občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	odpoved kostnega mozga
Redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$):	agranulocitoza* aplastična anemija* granulocitopenija*

<i>Bolezni imunskega sistema:</i>	
Občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	anafilaktična reakcija
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	
Pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	zmanjšan apetit anoreksija zmanjšanje telesne mase
<i>Psihiatrične motnje:</i>	
Pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	depresija anksioznost stanje zmedenosti nenormalno mišljenje
Občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	agitiranost psihotična motnja
Redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$):	halucinacije*
<i>Bolezni živčevja:</i>	
Pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	glavobol nespečnost dizgevizija (motnja okušanja) hipestezija parestezije periferna nevropatija konvulzije omotica tremor
Občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	
<i>Očesne bolezni:</i>	
Pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	edem makule odstop mrežnice delci v steklovini bolečine v očeh
Občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	okvara vida konjunktivitis
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:</i>	
Pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	bolečine v ušesu
Občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	naglušnost
<i>Srčne bolezni:</i>	
Občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	motnje srčnega ritma
<i>Žilne bolezni:</i>	
Občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	hipotenzija
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	
Zelo pogosti ($\geq 1/10$):	dispneja
Pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	kašelj
<i>Bolezni prebavil:</i>	
Zelo pogosti ($\geq 1/10$):	driska
Pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	navzea bruhanje bolečine v trebuhu bolečine v zgornjem delu trebuha zaprtost flatulenca disfagija dispepsija
Občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	napihnjenost trebuha razjede v ustih pankreatitis

<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	
Pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	nenormalno delovanje jeter zvišanje alkalne fosfataze v krvi zvišanje aspartat-aminotransferaze zvišanje alanin-aminotransferaze
Občasni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
Pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	dermatitis nočno znojenje srbenje
Občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	alopecija urtikarija suhost kože
Redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$):	izpuščaj*
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
Pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	bolečina v hrbtu mialgija artralgija spazmi mišic
<i>Bolezni sečil:</i>	
Pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	zmanjšan očistek kreatinina okvara ledvic zvišanje kreatinina v krvi
Občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	hematurija odpoved ledvic
<i>Motnje reprodukcije in dojk:</i>	
Občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	moška neplodnost
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	
Pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	utrujenost zvišana telesna temperatura mrzlica bolečina bolečine v prsih splošno slabo počutje astenija reakcija na mestu injiciranja

Opomba: Valganciklovir je predzdravilo ganciklovirja in med uporabo ganciklovirja je mogoče pričakovati neželene učinke, ki spremljajo valganciklovir. Peroralnega ganciklovirja ni več na voljo, vendar je pri bolnikih, ki prejemajo intravenski ganciklovir, mogoče pričakovati tudi neželene učinke, zabeležene med peroralno uporabo. Zato so v preglednico neželenih učinkov vključeni neželeni učinki, zabeleženi z intravenskim in peroralnim ganciklovirjem ali z valganciklovirjem.

* Pogostnosti teh neželenih učinkov temeljijo na izkušnjah po prihodu zdravila na trg; vse druge kategorije pogostnosti temeljijo na pogostnosti, zabeleženi v kliničnih preskušanjih.

Opis izbranih neželenih učinkov

Nevtropenija

Tveganja za nevtropenijo ni mogoče napovedati na podlagi števila nevtrofilcev pred zdravljenjem. Nevtropenija se po navadi pojavi v prvem ali drugem tednu indukcijskega zdravljenja in po uporabi kumulativnega odmerka ≤ 200 mg/kg. Število celic se po navadi normalizira v 2 do 5 dneh po prenehanju uporabe zdravila ali zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.4).

Trombocitopenija

Bolniki z majhnim izhodiščnim številom trombocitov (< 100.000/ml) imajo večje tveganje za pojav trombocitopenije. Bolniki z iatrogeno imunosupresijo zaradi zdravljenja z imunosupresivnimi zdravili imajo večje tveganje za trombocitopenijo kot bolniki z AIDSom (glejte poglavje 4.4). Hudo trombocitopenijo lahko spremljajo potencialno smrtno nevarne krvavitve.

Konvulzije

Pri bolnikih, ki so sočasno uporabljali imipenem-cilastatin in ganciklovir, so poročali o konvulzijah (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Odstop mrežnice

O tem neželenem učinku so poročali le v študijah pri bolnikih z AIDSom, ki so zdravilo Cymevene prejemali za zdravljenje citomegalovirusnega retinitisa.

Reakcije na mestu injiciranja

Reakcije na mestu injiciranja so pri bolnikih, ki prejemajo ganciklovir, pogoste. Da bi zmanjšali tveganje za lokalno draženje tkiva, je zdravilo Cymevene treba dajati, kot je priporočeno v poglavju 4.2.

Pediatrična populacija

Pri otrocih, mlajših od 12 let, formalnih študij varnosti ganciklovirja niso izvedli. Toda na podlagi izkušenj z valganciklovirjem, predzdravilom ganciklovirja, so splošne varnostne značilnosti aktivnega zdravila pri pediatričnih in odraslih bolnikih podobne. Toda določeni neželeni učinki, npr. zvišana telesna temperatura in bolečine v trebuhu, ki so morda značilni za pediatrično populacijo, se pri pediatričnih bolnikih pojavljajo pogostejše kot pri odraslih. Tudi nevtropenija je pri pediatričnih bolnikih pogostejša, vendar v pediatrični populaciji ni korelacije med nevtropenijo in infekcijskimi neželenimi učinki.

O novorojenčkih ali dojenčkih s HIV/AIDSom ali simptomatsko prirojeno citomegalovirusno okužbo, zdravljenih z valganciklovirjem ali ganciklovirjem, je podatkov malo. A kot kaže, se varnostne značilnosti skladajo z znanimi varnostnimi značilnostmi valganciklovirja/ganciklovirja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

V kliničnih preskušanjih in med obdobjem po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih prevelikega odmerjanja intravenskega ganciklovirja; nekateri od teh primerov so bili smrtni. Večina poročil bodisi ni navajala nobenih neželenih učinkov bodisi so zajela enega ali več od spodaj naštetih neželenih učinkov:

- Hematološka toksičnost: mielosupresija vključno s pancitopenijo, medularno aplazijo, levkopenijo, nevtropenijo, granulocitopenijo.
- Hepatotoksičnost: hepatitis, motnja delovanja jeter.
- Toksičnost za ledvice: poslabšanje hematurije pri bolniku z obstoječo okvaro ledvic, akutna odpoved ledvic, zvišan kreatinin.

- Gastrointestinalna toksičnost: bolečine v trebuhu, driska, bruhanje.
- Nevrotoksičnost: generaliziran tremor, konvulzije.

Ukrepanje

Ganciklovir se odstranjuje s hemodializo, zato lahko hemodializa koristi za zmanjšanje izpostavljenosti zdravilu pri bolnikih, ki dobijo prevelik odmerek ganciklovirja (glejte poglavje 5.2).

Dodatne informacije o posebnih populacijah

Okvara ledvic: Pričakovati je, da lahko preveliko odmerjanje ganciklovirja pri bolnikih z okvaro ledvic poveča toksičnost za ledvice (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Specifičnih podatkov ni na voljo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zdravila z direktnim delovanjem na viruse, nukleozidi in nukleotidi (razen zaviralcev reverzne transkriptaze), oznaka ATC: J05AB06.

Mehanizem delovanja

Ganciklovir je sintezen analog 2'-deoksigvanozina, ki zavre replikacijo herpesvirusov *in vitro* in *in vivo*. Med občutljivimi humanimi virusi so humani citomegalovirus (HCMV), herpes-simpleks virus-1 in -2 (HSV-1 in HSV-2), humani herpesvirus -6, -7 in -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barrov virus (EBV), virus varicella-zoster (VZV) in virus hepatitisa B. Klinične študije so bile omejene na oceno učinkovitosti pri bolnikih s citomegalovirusno okužbo.

V celicah, okuženih s CMV, virusna proteinska kinaza UL97 najprej fosforilira ganciklovir v ganciklovir-monofosfat. Nadaljnja fosforilacija poteka z več celičnimi kinazami, tako da nastane ganciklovir-trifosfat, ki se nato počasi presnovi znotraj celice. Ugotovljeno je, da to poteka v celicah, okuženih s HSV oz. HCMV, z razpolovnim časom 18 oz. od 6 do 24 ur po odstranitvi zunajceličnega ganciklovirja. Ker je fosforilacija v veliki meri odvisna od virusne kinaze, poteka fosforilacija ganciklovirja predvsem v celicah, okuženih z virusom.

Virustatično delovanje ganciklovirja je posledica zavrtja sinteze virusne DNA s: (1) kompetitivnim zavrtjem vgradnje deoksigvanozin-trifosfata v DNA z virusno DNA-polimerazo in (2) vgradnjo ganciklovir-trifosfata v virusno DNA, kar povzroči zaključek ali le še zelo majhno podaljšanje virusne DNA.

Protivirusno delovanje

Protivirusno delovanje *in vitro*, merjeno kot IC₅₀ ganciklovirja proti citomegalovirusom, je v območju od 0,08 µM (0,02 µg/ml) do 14 µM (3,57 µg/ml).

Klinična učinkovitost in varnost

Odpornost virusov

Pri bolnikih, ki ponavlja dosežajo slab kliničen odziv ali se jim med zdravljenjem stalno izloča virus, je treba upoštevati možnost odpornosti virusov.

Odpornost virusov proti ganciklovirju se lahko pojavi s selekcijo mutacij v genu virusne kinaze (UL97), odgovorne za monofosforilacijo ganciklovirja, in/ali genu virusne polimeraze (UL54). Virusi z mutacijami v genu UL97 so odporni samo proti ganciklovirju, medtem ko so virusi z mutacijami v genu UL54 odporni proti ganciklovirju, navzkrižno pa so lahko odporni tudi proti drugim protivirusnim zdravilom, ki so prav tako usmerjena na virusno polimerazo.

Pediatrična populacija

V prospektivni študiji je 36 imunsko zelo oslabeledih pediatričnih bolnikov (starih od 6 mesecev do 16 let), okuženih s HIV in CMV, prejelo intravenski ganciklovir v odmerku 5 mg/kg na dan 2 dni, nato pa peroralni ganciklovir mediano 32 tednov. Ganciklovir je bil učinkovit in toksične značilnosti so bile podobne kot pri odraslih. Ganciklovir je bil povezan z zmanjšanjem detekcije CMV s kulturo ali z verižno reakcijo s polimerazo. Nevropenija je bila edini hud neželen učinek zdravila, zabeležen med študijo. Pri nobenem otroku sicer ni bilo treba prenehati zdravljenja, a 4 so potrebovali zdravljenje z granulocitne kolonije stimulirajočim faktorjem (G-CSF) za ohranitev absolutnega števila nevtrofilcev $> 400 \text{ celic/mm}^3$.

V retrospektivni študiji je 122 pediatričnih prejemnikov presajenih jeter (starih od 16 dni do 18 let, mediana starost 2,5 leta) vsaj 14 dni prejelo intravenski ganciklovir 5 mg/kg dvakrat na dan, nato pa preventivno deležnih spremljanja CMV z verižno reakcijo s polimerazo (PCR). Triinštirideset bolnikov je bilo ocenjenih kot bolnikov z velikim tveganjem za CMV, 79 pa kot bolnikov z rutinskim tveganjem. PCR je odkrila asimptomatsko citomegalovirusno okužbo pri 34,4 % bolnikov; ta je bila pri prejemnikih z velikim tveganjem verjetnejša kot pri prejemnikih z rutinskim tveganjem (58,1 % v primerjavi z 21,8 %, $p = 0,0001$). Citomegalovirusna bolezen se je razvila pri 12 bolnikih (9,8 %; pri 8 z velikim in 4 z rutinskim tveganjem, $p = 0,03$). Pri treh bolnikih se je akutna zavrnitev razvila v 6 mesecih po odkritju CMV, a pri 13 bolnikih je do zavrnitve prišlo pred odkritjem CMV. Smrti zaradi CMV ni bilo. Skupno 38,5 % bolnikov ni prejelo protivirusnih zdravil zunaj uvedne profilakse po operaciji.

V retrospektivni analizi so varnost in učinkovitost ganciklovirja primerjali z valganciklovirjem pri 92 pediatričnih prejemnikih presajene ledvice in/ali jeter (starih od 7 mesecev do 18 let, mediana starost 9 let). Vsi otroci so prejeli intravenski ganciklovir 5 mg/kg dvakrat na dan 2 tedna po presaditvi. Otroci, zdravljeni pred letom 2004, so potem prejeli peroralni ganciklovir 30 mg/kg/odmerek do 1 g/odmerek trikrat na dan ($n = 41$), otroci, zdravljeni po letu 2004, pa so prejeli valganciklovir do 900 mg enkrat na dan ($n = 51$). Celotna incidenca CMV je bila 16 % (15/92 bolnikov). Čas do začetka okužbe s CMV je bil med skupinama podoben.

V randomizirani, kontrolirani študiji je 100 novorojenčkov (starih ≤ 1 mesec) s simptomatsko kongenitalno citomegalovirusno boleznijo z zajetostjo osrednjega živčevja 6 tednov prejelo intravenski ganciklovir 6 mg/kg na 12 ur ali nobenega zdravljenja. Od 100 vključenih bolnikov jih je 42 izpolnjevalo vsa merila študije in so imeli avdiometrično oceno opravljeno izhodiščno in po 6 mesecih. Od teh jih je 25 prejelo ganciklovir, 17 pa nobenega zdravila. Po 6 mesecih se je v primerjavi z izhodiščem sluh izboljšal ali je ostal normalen pri 21 od 25 prejemnikov ganciklovirja (84 %) in pri 10 od 17 kontrolnih bolnikov (59 %) ($p = 0,06$). Sluh se od izhodišča do 6. meseca ni poslabšal pri nobenem prejemniku ganciklovirja, poslabšal pa se je pri 7 kontrolnih bolnikih ($p < 0,01$). Do enega leta po izhodišču je imelo poslabšanje sluha 5 od 24 prejemnikov ganciklovirja in 13 od 19 kontrolnih bolnikov ($p < 0,01$). Med študijo se je nevtropenija pojavila pri 29 od 46 bolnikov, zdravljenih z ganciklovirjem, in pri 9 od 43 kontrolnih bolnikov ($p < 0,1$). Med študijo je bilo 9 smrti: 3 v skupini z ganciklovirjem in 6 v kontrolni skupini. Nobena smrt ni bila povezana z raziskovanim zdravilom.

V randomizirani, kontrolirani študiji III. faze je 100 novorojenčkov (starih od 3 do 33 dni, mediana starost 12 dni), ki so imeli hudo, simptomatsko kongenitalno citomegalovirusno bolezen z zajetostjo osrednjega živčevja, prejelo bodisi intravenski ganciklovir 6 mg/kg dvakrat na dan 6 tednov ($n = 48$) bodisi ni prejelo nobenega protivirusnega zdravljenja ($n = 52$). Pri dojenčkih, ki so prejeli ganciklovir, so po 6 in 12 mesecih ugotavljali boljše nevrorazvojne izide kot pri tistih, ki

niso prejeli protivirusnega zdravljenja. Čeprav so imeli prejemniki ganciklovirja manj zamud in več normalnih nevroloških izidov, pa jih je bila večina pri 6 tednih, 6 mesecih in 12 mesecih starosti še vedno v zaostanku v primerjavi s tistimi, kar velja za normalen razvoj. Varnosti v tej študiji niso ocenjevali.

Retrospektivna študija je raziskovala vpliv protivirusnega zdravljenja na pozno nastalo poslabšanje sluha pri dojenčkih s kongenitalno okužbo s CMV (starost od 4 do 34 mesecev, povprečna starost $10,3 \pm 7,8$ meseca, mediana starost 8 mesecev). Študija je zajela 21 dojenčkov, ki so imeli ob rojstvu normalen sluh in se jim je pojavilo pozno poslabšanje sluha. Protivirusno zdravljenje je obsegalo bodisi:

- intravenski ganciklovir 5 mg/kg na dan 6 tednov, nato peroralni valganciklovir 17 mg/kg dvakrat na dan 6 tednov in potem enkrat na dan do 1 leta starosti, ali
- peroralni valganciklovir 17 mg/kg dvakrat na dan 12 tednov, nato enkrat na dan 9 mesecev.

Noben od teh otrok ni potreboval kohearnega vsadka in poslabšanje sluha se je izboljšalo pri 83 % ušes, izhodiščno prizadetih s poslabšanjem sluha. Edini zabeleženi neželeni učinek je bila nevtropenija in zdravljenje ni bilo treba prenehati pri nobenem bolniku.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti ganciklovirja so ocenili pri HIV- in CMV-seropozitivnih bolnikih, bolnikih z AIDSom in citomegalovirusnim retinitisom ter prejemnikih presajenih solidnih organov.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve intravensko uporabljenega ganciklovirja korelira s telesno maso. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je od 0,54 do 0,87 l/kg. Vezava na beljakovine v plazmi je bila ob koncentracijah ganciklovirja od 0,5 do 51 µg/ml od 1 do 2 %. Ganciklovir prodira v cerebrospinalno tekočino, v kateri opažena koncentracija dosega od 24 do 67 % koncentracije v plazmi.

Biotransformacija

Ganciklovir se ne presnovi v pomembni meri.

Izločanje

Ganciklovir se pretežno odstrani z izločanjem skozi ledvice z glomerularno filtracijo in aktivno tubularno sekrecijo nespremenjenega ganciklovirja. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic se več kot 90 % intravensko uporabljenega odmerka ganciklovirja v 24 urah pojavi nespremenjenega v urinu. Povprečni sistemski očistek je segal od $2,64 \pm 0,38$ ml/min/kg ($n = 15$) do $4,52 \pm 2,79$ ml/min/kg ($n = 6$) in ledvični očistek je segal od $2,57 \pm 0,69$ ml/min/kg ($n = 15$) do $3,48 \pm 0,68$ ml/min/kg ($n = 20$); to ustreza 90–101 % uporabljenega ganciklovirja. Razpolovni časi pri bolnikih brez okvare ledvic so segali od $2,73 \pm 1,29$ ($n = 6$) do $3,98 \pm 1,78$ ($n = 8$).

Linearnost/nelinearnost

Intravenski ganciklovir ima v območju od 1,6 do 5,0 mg/kg linearno farmakokinetiko.

Bolniki z okvaro ledvic

Celotni plazemski očistek ganciklovirja linearno korelira z očistkom kreatinina. Povprečni sistemski očistek je bil pri bolnikih z blago okvaro ledvic 2,1 ml/min/kg, z zmerno okvaro ledvic 1 ml/min/kg in s hudo okvaro ledvic 0,3 ml/min/kg. Bolniki z okvaro ledvic imajo podaljšan eliminacijski razpolovni čas, ki – odvisno od delovanja ledvic – sega od približno 6 do 17 ur (za prilagoditev odmerka, potrebno pri bolnikih z okvaro ledvic, glejte poglavje 4.2).

Kreatinin v serumu (μmol/l)	Očistek kreatinina (ml/min)	Povprečni sistemski plazemski očistek ganciklovirja (ml/min)	Povprečni plazemski razpolovni čas ganciklovirja (ure)
< 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

Bolniki z okvaro ledvic, zdravljeni s hemodializo

Hemodializa zniža koncentracijo ganciklovirja v plazmi za približno 50 % po intravenski uporabi med 4-urno hemodializo.

Med intermitentno hemodializo so ocene očistka ganciklovirja segale od 42–92 ml/min, tako da je bil intradializni razpolovni čas 3,3–4,5 ure. Delež ganciklovirja, ki se je odstranil med eno dializo, je bil od 50 do 63 %. Ocene očistka ganciklovirja pri kontinuirani dializi so bile nižje (4,0–29,6 ml/min), a so povzročile večjo odstranitev ganciklovirja v odmernem intervalu.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko intravenskega ganciklovirja so raziskali pri novorojenčkih, starih od 2 do 49 dni, po uporabi odmerkov 4 mg/kg (n = 14) in 6 mg/kg (n = 13). Povprečna C_{max} je bila $5,5 \pm 6 \mu\text{g/ml}$ ob odmerku 4 mg/kg in $7,0 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$ ob odmerku 6 mg/kg. Povprečne vrednosti volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja ($0,7 \text{ l/kg}$) in sistemskega očistka ($3,15 \pm 0,47 \text{ ml/min/kg}$ ob 4 mg/kg in $3,55 \pm 0,35 \text{ ml/min/kg}$ ob 6 mg/kg) so bile podobne kot pri odraslih z normalnim delovanjem ledvic.

Farmakokinetiko intravenskega ganciklovirja so raziskali tudi pri dojenčkih in otrocih z normalnim delovanjem ledvic, starih od 9 mesecev do 12 let. Farmakokinetične značilnosti ganciklovirja so bile po enkratnem in večkratnih (na 12 ur) intravenskih odmerkih 5 mg/kg enake. Izpostavljenost, merjena s povprečno $AUC_{0-\infty}$ 1. oziroma 14. dan, je bila $19,4 \pm 7,1$ in $24,1 \pm 14,6 \mu\text{g.h/ml}$, ustrezni vrednosti C_{max} pa sta bili $7,59 \pm 3,21 \mu\text{g/ml}$ (1. dan) in $8,31 \pm 4,9 \mu\text{g/ml}$ (14. dan). Razpon izpostavljenosti je bil podoben kot pri odraslih. Ustrezna vrednost povprečnega sistemskega očistka je bila $4,66 \pm 1,72 \text{ ml/min/kg}$, povprečnega ledvičnega očistka $3,49 \pm 2,40 \text{ ml/min/kg}$ in povprečnega eliminacijskega razpolovnega časa $2,49 \pm 0,57$ ure. Farmakokinetika intravenskega ganciklovirja se je pri dojenčkih in otrocih skladala s farmakokinetiko, ugotovljeno pri novorojenčkih in odraslih.

Starejši bolniki

Študij pri odraslih, starejših od 65 let, niso izvedli.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ganciklovir je bil mutagen v celicah mišjega limfoma in klastogen v celicah sesalcev. Ti rezultati se skladajo s pozitivno študijo kancerogenosti ganciklovirja pri miših. Ganciklovir je potencialen kancerogen.

Ganciklovir pri živalih poslabša plodnost in je teratogen. Glede na študije na živalih, v katerih se je aspermatogeneza pojavila ob sistemski izpostavljenosti ganciklovirju, nižji od terapevtske, je verjetno, da ganciklovir zavre spermatogenezo pri človeku.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)
Klorovodikova kislina (za prilagoditev pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti se zdravila ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6. Ne uporabljajte bakteriostatske vode za injekcije, ki vsebuje parabene (parahidroksibenzoate), ker ti niso inkompatibilni z zdravilom Cymevene in lahko povzročijo precipitacijo.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

Po pripravi:

Kemijska in fizikalna stabilnost rekonstituiranega zdravila med uporabo sta dokazani za 12 ur pri temperaturi 25 °C po raztapljanju z vodo za injekcije. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte. Z mikrobiološkega stališča je treba rekonstituirano raztopino uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika.

Po razredčenju:

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C (ne zamrzujte).

Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino zdravila Cymevene za infundiranje uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če sta priprava in razredčenje opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Posebna navodila za shranjevanje niso potrebna.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in razredčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10-ml steklene viala z enim odmerkom, ki imajo gumijast zamašek, laminiran s fluorosmolo, in aluminijsko zaporo s snemno zaporko.

Zdravilo je na voljo v pakiranjih z 1 ali 5 vialami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pri ravnanju z zdravilom Cymevene je potrebna previdnost.

Ker velja zdravilo Cymevene pri človeku za potencialno teratogeno in kancerogeno, je pri ravnanju z njim potrebna previdnost. Izogibajte se vdihavanju praška ali neposrednemu stiku s praškom v viali in neposrednemu stiku rekonstituirane raztopine s kožo ali sluznicami. Raztopine zdravila Cymevene so alkalne (pH ~11). Če pride do takšnega stika, kožo temeljito umijte z milom in vodo; oko temeljito izperite s čisto vodo.

Priprava rekonstituiranega koncentrata

Med celotnim postopkom rekonstitucije liofiliziranega zdravila Cymevene je treba uporabljati aseptično tehniko.

1. Snemno zaporko je treba odstraniti, da se izpostavi osrednji del gumijastega zamaška. Izvlecite 10 ml vode za injekcije v brizgo, nato počasi injicirajte skozi osrednji del gumijastega zamaška v vialo; igla naj bo pri tem usmerjena v steno viala. **Ne uporabljajte bakteriostatske vode za injekcije, ki vsebuje parabene (parahidroksibenzoate), ker ti niso kompatibilni z zdravilom Cymevene.**
2. Vialo je treba previdno sukati, da je zagotovljeno popolno omočenje zdravila.
3. Vialo je treba nekaj minut previdno vrteti/sukati, da nastane bistra rekonstituirana raztopina.
4. Rekonstituirano raztopino je treba skrbno pregledati za zagotovitev, da je zdravilo raztopljeno in praktično brez vidnih delcev pred razredčenjem s kompatibilnim vehiklom. Barva rekonstituirane raztopine zdravila Cymevene je od brezbarvne do rumenkaste.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega koncentrata glejte poglavje 6.3.

Priprava končne razredčene raztopine za infundiranje

Glede na bolnikovo telesno maso je treba z brizgo izvleči ustrezno količino iz viala in dodatno razredčiti za ustrezno raztopino za infundiranje. Rekonstituirani raztopini dodajte 100 ml vehikla. Koncentracija infuzije nad 10 mg/ml ni priporočljiva.

Ugotovljeno je, da so z zdravilom Cymevene kemijsko oz. fizikalno kompatibilne raztopina natrijevega klorida, 5 % raztopina dekstroze, Ringerjeva ali Ringer-laktatna raztopina.

Zdravila Cymevene se ne sme mešati z drugimi intravenskimi zdravili.

Razredčeno raztopino je nato treba infundirati intravensko v teku 1 ure, kot je navedeno v poglavju 4.2. Raztopine ne dajajte kot intramuskularno ali subkutano injekcijo, ker lahko to zaradi visokega pH (~11) raztopin ganciklovirja povzroči hudo draženje tkiva.

Za pogoje shranjevanja razredčene raztopine za infundiranje glejte poglavje 6.3.

Odlaganje

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Glejte Prilogo I – Izpolni država članica]

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: {DD. mesec LLLL}

Datum zadnjega podaljšanja: {DD. mesec LLLL}

[Izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{DD. mesec LLLL}

[Izpolni država članica]

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

{(Izmišljeno) ime in povezana imena (glejte Prilogo I) jakost farmacevtska oblika}
[Glejte Prilogo I – Izpolni država članica]

ganciklovir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje natrijev ganciklovirat v količini, ki ustreza 500 mg ganciklovirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje natrij. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala

5 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo po rekonstituciji in razredčenju

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Izogibajte se neposrednemu stiku ali vdihavanju praška v viali in neposrednemu stiku raztopine s kožo ali sluznicami.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

[Glejte Prilogo I – Izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

[Izpolni država članica]

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

[Izpolni država članica]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

{(Izmišljeno) ime in povezana imena (glejte Prilogo I) jakost farmacevtska oblika}
[Glejte Prilogo I – Izpolni država članica]

ganciklovir
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

500 mg

6. DRUGI PODATKI

NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Zdravilo Cymevene in povezana imena (glejte Prilogo I) 500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

[Glejte Prilogo I – Izpolni država članica]
ganciklovir

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Cymevene in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Cymevene
3. Kako uporabljati zdravilo Cymevene
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Cymevene
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Cymevene in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Cymevene

Zdravilo Cymevene vsebuje zdravilno učinkovino ganciklovir. Ta učinkovina spada v skupino protivirusnih zdravil.

Za kaj uporabljamo zdravilo Cymevene

Zdravilo Cymevene uporabljamo za zdravljenje bolezni, ki jo povzroča virus, imenovan citomegalovirus (CMV), pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom. Uporabljamo ga tudi za preprečevanje okužbe s CMV po presaditvi organa ali med kemoterapijo.

Zdravilo je namenjeno uporabi pri odraslih in otrocih, starih 12 let ali več.

- Virus lahko prizadene kateri koli del telesa. Med drugim tudi mrežnico na zadnjem delu očesa – to pomeni, da lahko ta virus povzroči težave z vidom.
- Virus lahko prizadene vsakogar, a posebno težavo pomeni za osebe z oslabeлим imunskim sistemom. Pri takšnih osebah lahko virus CMV povzroči resno bolezen. Oslabljenost imunskega sistema lahko povzročijo druge bolezni (npr. AIDS) ali zdravila (npr. zdravila za kemoterapijo ali imunosupresivna zdravila).

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Cymevene

Ne uporabljajte zdravila Cymevene:

- če ste alergični na ganciklovir, valganciklovir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če dojite (glejte podpoglavje Dojenje).

Ne uporabljajte zdravila Cymevene, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se pred začetkom uporabe zdravila Cymevene posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Cymevene se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če ste alergični na aciklovir, valaciklovir, penciklovir ali famciklovir – to so druga zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje virusnih okužb.
- če imate majhno število belih krvnih celic, rdečih krvnih celic ali krvnih ploščic – zdravnik bo opravljal preiskave krvi pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem.
- če ste imeli težave s številom krvnih celic med zdravljenjem z zdravili v preteklosti.
- če imate težave z ledvicami – zdravnik vam bo moral dati manjši odmerek in med zdravljenjem pogosteje kontrolirati krvno sliko.
- če imate obsevanje (radioterapijo).

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se pred začetkom uporabe zdravila Cymevene posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Bodite pozorni na neželene učinke

Zdravilo Cymevene lahko povzroči nekatere resne neželene učinke, o katerih morate nemudoma obvestiti zdravnika. Med jemanjem zdravila Cymevene bodite pozorni na naslednje – zdravnik vam bo morda naročil, da nehati uporabljati zdravilo Cymevene, in morda boste potrebovali nujno zdravljenje:

- majhno število belih krvnih celic – z znaki okužbe, npr. vnetjem žrela, razjedami v ustih ali zvišano telesno temperaturo,
- majhno število rdečih krvnih celic – med znaki so občutek kratke sape ali utrujenost, razbijanje srca (palpitacije) ali bledica kože,
- majhno število trombocitov (krvnih ploščic) – med znaki so večja nagnjenost h krvavitvam ali podplutbam kot po navadi, kri v urinu ali blatu ali krvavitev iz dlesni; krvavitev je lahko huda,
- alergijska reakcija – med znaki so lahko rdeča, srbeča koža, oteklost žrela, obraza, ustnic ali ust, težave s požiranjem ali dihanjem.

Zdravnika morate nemudoma obvestiti, če opazite katerega od zgoraj naštetih resnih neželenih učinkov. Za več informacij glejte Resni neželeni učinki na začetku poglavja 4.

Preiskave in kontrole

Med uporabo zdravila Cymevene vam bo zdravnik redno opravljal preiskave krvi. Namen tega je preveriti, ali je odmerek, ki ga prejimate, pravi za vas. Prva 2 tedna bo zdravnik te preiskave opravljal pogosto. Pozneje bodo preiskave manj pogoste.

Otroci in mladostniki

Podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila Cymevene pri otrocih, mlajših od 12 let, je malo.

Druga zdravila in zdravilo Cymevene

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti morate zdravniku ali farmacevtu povedati, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- imipenem/cilastatin – uporabljata se za zdravljenje bakterijskih okužb,
- pentamidin – uporablja se za zdravljenje zajedalskih (parazitskih) ali pljučnih okužb,
- flucitozin, amfotericin B – uporabljata se za zdravljenje glivičnih okužb,
- trimetoprim, trimetoprim/sulfametoksazol, dapson – uporabljajo se za zdravljenje bakterijskih okužb,
- probenecid – uporablja se za zdravljenje protina,
- mofetilmikofenolat – uporablja se po presaditvah organov,
- vinkristin, vinblastin, doksorubicin – uporabljajo se za zdravljenje raka,
- hidroksisečnina – uporablja se za zdravljenje policitemije, bolezni srpastih celic in raka,
- didanozin, stavudin, zidovudin ali katero koli drugo zdravilo proti HIV.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se pred začetkom uporabe zdravila Cymevene posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Nosečnost

Zdravila Cymevene se pri nosečnicah ne sme uporabljati, razen če koristi za mater odtehtajo možna tveganja za nerojenega otroka.

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, ne uporabljajte tega zdravila, razen če vam tako naroči zdravnik. Zdravilo Cymevene namreč lahko škoduje nerojenemu otroku.

Kontracepcija

Med uporabo tega zdravila ne smete zanositi. To zdravilo namreč lahko škoduje nerojenemu otroku.

Ženske

Če ste ženska v rodni dobi (tj. bi lahko zanosili), morate med zdravljenjem z zdravilom Cymevene uporabljati kontracepcijo. Kontracepcijo morate uporabljati tudi še vsaj 30 dni po koncu zdravljenja z zdravilom Cymevene.

Moški

Če ste moški, čigar partnerka bi lahko zanosila, morate med zdravljenjem z zdravilom Cymevene uporabljati pregradno kontracepcijo (npr. kondome). Kontracepcijo morate uporabljati tudi še vsaj 90 dni po koncu zdravljenja z zdravilom Cymevene.

Če bolnica ali partnerka bolnika med zdravljenjem z zdravilom Cymevene zanosi, se morate takoj posvetovati z zdravnikom.

Dojenje

Ne uporabljajte zdravila Cymevene, če dojite. Če zdravnik želi, da začnete uporabljati zdravilo Cymevene, morate nehati dojit, preden začnete uporabljati to zdravilo. Zdravilo Cymevene namreč lahko prehaja v materino mleko.

Plodnost

Zdravilo Cymevene lahko neugodno vpliva na plodnost. Pri moških lahko začasno ali trajno prekine nastajanje semenčic. Če načrtujete, da bi imeli otroka, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete uporabljati zdravilo Cymevene.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med uporabo zdravila Cymevene se vam lahko pojavijo zaspanost, omotica, zmedenost ali tresenje, izgubite lahko ravnotežje ali se vam pojavijo napadi krčev. Če se vam to zgodi, ne upravljajte vozil, orodij ali strojev.

Zdravilo Cymevene vsebuje natrij

En 500-mg odmerek zdravila Cymevene vsebuje 43 mg natrija. To morajo upoštevati bolniki, ki uživajo dieto z omejitvijo natrija.

3. Kako uporabljati zdravilo Cymevene

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Uporaba tega zdravila

Zdravilo Cymevene vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra. Dobili ga boste po cevki v veno. To imenujemo intravenska infuzija in po navadi traja eno uro.

Odmerek zdravila Cymevene se od bolnika do bolnika razlikuje. Zdravnik bo določil, koliko zdravila potrebujete. To bo odvisno od:

- vaše telesne mase,
- vaše starosti,
- tega, kako dobro vam delujejo ledvice,

- vaše krvne slike,
- tega, zakaj dobivate to zdravilo.

Različna je tudi pogostnost uporabe zdravila Cymevene in trajanje zdravljenja z njim.

- Na začetku boste po navadi dobivali eno ali dve infuziji vsak dan.
- Če boste dobivali dve infuziji na dan, boste zdravilo prejemali do 21 dni.
- Potem vam bo zdravnik morda predpisal infuzijo enkrat na dan.

Osebe, ki imajo težave z ledvicami ali krvjo

Če imate kakršne koli težave z ledvicami ali krvjo, vam bo zdravnik morda predlagal manjši odmerek zdravila Cymevene in vam bo med zdravljenjem pogosteje kontroliral krvno sliko.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Cymevene, kot bi smeli

Če menite, da ste dobili preveč zdravila Cymevene, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pojdite v bolnišnico. V primeru prevelikega odmerka se vam lahko pojavijo naslednji simptomi:

- bolečine v trebuhu, driska ali slabost v želodcu
- tresenje ali napadi krčev
- kri v urinu
- težave z ledvicami ali jetri
- spremembe krvne slike.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Cymevene

Ne prenehajte uporabljati zdravila Cymevene, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Med uporabo tega zdravila se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Resni neželeni učinki

Zdravnika morate nemudoma obvestiti, če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov – zdravnik vam lahko naroči, da prenehate jemati zdravilo Cymevene; morda boste potrebovali nujno zdravljenje:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- majhno število belih krvnih celic – z znaki okužbe, npr. vnetjem žrela, razjedami v ustih ali zvišano telesno temperaturo
- majhno število rdečih krvnih celic – med znaki so občutek kratke sape ali utrujenost, razbijanje srca (palpitacije) ali bledica kože.

Pogosti: pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov

- majhno število trombocitov (krvnih ploščic) – med znaki so večja nagnjenost h krvavitvam ali podplutbam kot po navadi, kri v urinu ali blatu ali krvavitev iz dlesni; krvavitev je lahko huda.

Občasni: pojavijo se lahko pri do 1 od 100 bolnikov

- alergijska reakcija – med znaki so lahko rdeča, srbeča koža, oteklost žrela, obraza, ustnic ali ust, težave s požiranjem ali dihanjem.

Če opazite katerega od zgoraj naštetih neželenih učinkov, morate o tem nemudoma obvestiti zdravnika.

Drugi neželeni učinki

Zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri morate povedati, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- driska
- občutek kratke sape.

Pogosti: pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov

- glavobol
- težave s spanjem
- zvišana telesna temperatura, mrzlica ali nočno znojenje
- utrujenost, omotica, šibkost ali splošno slabo počutje
- občutek potrtosti, tesnoba, zmedenost ali nenormalne misli
- bolečine
- bolečine v ušesu
- občutek šibkosti ali omrtvičenosti dlani in stopal; to vam lahko poslabša ravnotežje
- mišične bolečine ali krči (spazmi)
- bolečine v hrbtu, prsih ali sklepih
- težave z vidom ali bolečine v očeh
- ekcem, težave s kožo, srbenje
- spremembe v zaznavanju dotika, mravljinčenje, draženje, zbadanje ali pekoč občutek
- napadi krčev
- kašelj
- slabost v želodcu ali bruhanje
- težave s požiranjem
- spremenjeno zaznavanje okusov
- izguba apetita, neješčnost ali hujšanje
- bolečine v trebuhu, zaprtost, vetrovi, težave z želodcem
- okužba sečil – med znaki so zvišana telesna temperatura, pogostejše odvajanje urina, bolečine pri odvajanju urina
- gobice (kandidoza) in gobice v ustih
- bakterijska okužba kože – med znaki so rdeča, boleča ali otekla koža
- zastrupitev krvi (sepsa)
- spremembe v krvni sliki
- težave z jetri in ledvicami, ki se pokažejo na preiskavah
- kožna reakcija na mestu, kjer je bilo injicirano zdravilo – na primer vnetje, bolečine in oteklost.

Občasni: pojavijo se lahko pri do 1 od 100 bolnikov

- izpadanje las
- gluhost
- razjede v ustih
- koprivnica, suha koža
- vznemirjenost ali živčnost
- okužba očesa (konjunktivitis)
- nenormalne misli in občutja, izguba stika z resničnostjo
- kri v urinu
- tremor, tresenje
- oteklost trebuha
- neenakomerno bitje srca
- nizek krvni tlak, ki lahko povzroči omotico ali omedlevico
- resne težave z ledvicami, ki se pokažejo na preiskavah
- majhno število rdečih krvnih celic, ki se pokaže na preiskavah
- neplodnost pri moških – glejte poglavje Plodnost
- pankreatitis – med znaki so hude bolečine v trebuhu, ki se širijo v hrbet.

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- izpuščaj

- halucinacije – slišanje ali videnje stvari, ki niso resnične.

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Naslednji neželeni učinki so verjetnejši pri otrocih:

- zvišana telesna temperatura
- bolečine v trebuhu
- majhno število belih krvnih celic.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Cymevene

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Prašek: Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteku roka uporabnosti, ki je naveden na škatli. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Po pripravi:

Kemijska in fizikalna stabilnost rekonstituiranega zdravila med uporabo sta dokazani za 12 ur pri temperaturi 25 °C po raztapljanju z vodo za injekcije. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte. Z mikrobiološkega stališča je treba rekonstituirano raztopino uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika.

Po razredčenju z raztopinami za infundiranje (0,9-% natrijevim kloridom, 5-% dekstrozo, Ringerjevo ali Ringer-laktatno raztopino za injekcije):

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C (ne zamrzujte).

Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino zdravila Cymevene za infundiranje uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če sta priprava in razredčenje opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Cymevene

- Zdravilna učinkovina je ganciklovir. Ena viala vsebuje 500 mg ganciklovirja v obliki natrijevega ganciklovirata. Po rekonstituciji praška vsebuje 1 ml raztopine 50 mg ganciklovirja.
- Drugi sestavini zdravila sta natrijev klorid in klorovodikova kislina.

Izgled zdravila Cymevene in vsebina pakiranja

Zdravilo Cymevene je bel ali skoraj bel prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje, ki je na voljo v stekleni viali z enim odmerkom; viala ima gumijast zamašek in aluminijско zaporo s snemno zaporko. Rekonstituirane raztopine zdravila Cymevene so brezbarvne do rumenkaste.

Viale zdravila Cymevene so na voljo v pakiranjih z 1 ali 5 vialami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

To zdravilo je odobreno v državah članicah EGP pod naslednjimi imeni:

{Ime države članice} {Ime zdravila}

{Ime države članice} {Ime zdravila}

Navodilo je bilo nazadnje revidirano {mesec LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

NAVODILA ZA UPORABO IN RAVNANJE Z ZDRAVILOM

Za celotne informacije za predpisovanje zdravila, prosimo, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Način uporabe

Opozorilo:

Ganciklovir je treba dajati v intravenski infuziji v teku ene ure, koncentracija pa ne sme preseči 10 mg/ml. Ganciklovirja ne dajajte v hitri intravenski injekciji ali v bolusu, ker lahko tako nastala prekomerna koncentracija zdravila v plazmi poveča njegovo toksičnost.

Ganciklovirja ne dajajte kot intramuskularno ali subkutano injekcijo, ker lahko to zaradi visokega pH (~11) raztopin ganciklovirja povzroči hudo draženje tkiva.

Priporočenega odmerjanja, pogostnosti uporabe in hitrosti infundiranja se ne sme preseči.

Zdravilo Cymevene je prašek za raztopino za infundiranje. Po rekonstituciji je zdravilo Cymevene brezbarvna do rumenkasta raztopina, ki je skoraj brez vidnih delcev.

Infuzijo je treba dati v veno, ki ima zadosten pretok krvi, po možnosti skozi plastično kanilo.

Pri ravnanju z zdravilom Cymevene je potrebna previdnost.

Ker velja zdravilo Cymevene pri človeku za potencialno teratogeno in kancerogeno, je pri ravnanju z njim potrebna previdnost. Izogibajte se vdihavanju praška ali neposrednemu stiku s praškom v viali in neposrednemu stiku rekonstituirane raztopine s kožo ali sluznicami. Raztopine zdravila Cymevene so alkalne (pH ~11). Če pride do takšnega stika, kožo temeljito umijte z milom in vodo; oko temeljito izperite s čisto vodo.

Priprava rekonstituiranega koncentrata

Med celotnim postopkom rekonstitucije liofiliziranega zdravila Cymevene je treba uporabljati aseptično tehniko.

1. Snemno zaporko je treba odstraniti, da se izpostavi osrednji del gumijastega zamaška. Izvlecite 10 ml vode za injekcije v brizgo, nato počasi injicirajte skozi osrednji del gumijastega zamaška v vialo; igla naj bo pri tem usmerjena v steno viala. **Ne uporabljajte bakteriostatske vode za injekcije, ki vsebuje parabene (parahidroksibenzoate), ker ti niso kompatibilni z zdravilom Cymevene.**
2. Vialo je treba previdno sukati, da je zagotovljeno popolno omočenje zdravila.
3. Vialo je treba nekaj minut previdno vrteti/sukati, da nastane bistra rekonstituirana raztopina.
4. Rekonstituirano raztopino je treba skrbno pregledati za zagotovitev, da je zdravilo raztopljeno in praktično brez vidnih delcev pred razredčenjem s kompatibilnim vehiklom. Barva rekonstituirane raztopine zdravila Cymevene je od brezbarvne do rumenkaste.

Priprava končne razredčene raztopine za infundiranje

Glede na bolnikovo telesno maso je treba z brizgo izvleči ustrezno količino iz viala in dodatno razredčiti za ustrezno raztopino za infundiranje. Rekonstituirani raztopini dodajte 100 ml vehikla. Koncentracija infuzije nad 10 mg/ml ni priporočljiva.

Ugotovljeno je, da so z zdravilom Cymevene kemijsko oz. fizikalno kompatibilne raztopina natrijevega klorida, 5-% raztopina dekstroze, Ringerjeva ali Ringer-laktatna raztopina.

Zdravila Cymevene se ne sme mešati z drugimi intravenskimi zdravili.

Razredčeno raztopino je nato treba infundirati intravensko v teku 1 ure, kot je navedeno v poglavju 4.2. Raztopine ne dajajte kot intramuskularno ali subkutano injekcijo, ker lahko to zaradi visokega pH (~11) raztopin ganciklovirja povzroči hudo draženje tkiva.

Odlaganje

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.