

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Observera:

Denna produktresumé, märkning och bipacksedel är resultatet av referral-proceduren som detta kommissionsbeslut avser.

Produktinformationen kan i förekommande fall senare uppdateras av myndigheterna i medlemsländerna i samarbete med referenslandet (RMS) i enlighet med förfarandet som fastställts i kapitel 4, avdelning III i direktiv 2001/83/EC.

PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cymevene och associerade namn (se bilaga I) 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 500 mg ganciklovir (som ganciklovirnatrium).

Efter beredning med 10 ml vatten för injektionsvätskor, innehåller varje ml 50 mg ganciklovir.

Hjälpämne(n) med känd effekt: cirka 43 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Vit till benvit fast kaka.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cymevene är indicerat hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder för:

- behandling av cytomegalovirus (CMV) sjukdom hos patienter med nedsatt immunförsvar;
- profylax mot CMV-sjukdom hos patienter med läkemedelsinducerad immunsuppression (till exempel efter organtransplantation eller kemoterapi mot cancer).

Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer avseende lämplig användning av antivirala medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandling av CMV-sjukdom hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder med normal njurfunktion

- Induktionsbehandling: 5 mg/kg ges som en intravenös infusion under en timme, var 12:e timme i 14 - 21 dagar.
- Underhållsbehandling: Hos patienter med nedsatt immunförsvar med risk för återfall kan underhållsbehandling ges. 5 mg/kg ges som en intravenös infusion under en timme, en gång dagligen 7 dagar i veckan eller 6 mg/kg en gång dagligen 5 dagar i veckan. Underhållsbehandlingsens längd ska bestämmas individuellt och lokala behandlingsriktlinjer ska tas i beaktande.
- Behandling vid sjukdomsprogression: Alla patienter, hos vilka CMV-sjukdomen progredierar, antingen under pågående underhållsbehandling eller efter att behandling med ganciklovir har avslutats, kan återinsättas på behandling med samma dosering som vid induktionsbehandling.

Prevention av CMV-sjukdom hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder med normal njurfunktion vid profylax eller preemptiv behandling

- Profylax:

5 mg/kg ges som en intravenös infusion under en timme, en gång dagligen 7 dagar i veckan eller 6 mg/kg en gång dagligen 5 dagar i veckan. Profylaxbehandlingens längd baseras på risken för CMV-sjukdom och lokala behandlingsriktlinjer ska tas i beaktande.

- Preemptiv behandling:

Induktionsbehandling: 5 mg/kg ges som en intravenös infusion under en timme, var 12:e timme i 7 - 14 dagar.

Underhållsbehandling: 5 mg/kg ges som en intravenös infusion under en timme, en gång dagligen 7 dagar i veckan eller 6 mg/kg en gång dagligen 5 dagar i veckan. Underhållsbehandlingens längd baseras på risken för CMV-sjukdom och lokala behandlingsriktlinjer ska tas i beaktande.

Nedsatt njurfunktion

För patienter med nedsatt njurfunktion ska ganciklovirdosen justeras utifrån kreatininclearance enligt nedanstående tabell (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion:

Kreatininclearance	Induktionsdos	Underhållsdos
> 70 ml/min	5,0 mg/kg var 12:e timme	5,0 mg/kg/dag
50 – 69 ml/min	2,5 mg/kg var 12:e timme	2,5 mg/kg/dag
25 – 49 ml/min	2,5 mg/kg/dag	1,25 mg/kg/dag
10 – 24 ml/min	1,25 mg/kg/dag	0,625 mg/kg/dag
< 10 ml/min	1,25 mg/kg 3 gånger/vecka efter hemodialys	0,625 mg/kg 3 gånger/vecka efter hemodialys

Uppskattat kreatininclearance kan beräknas från serumkreatinin enligt följande formel:

För män:
$$\frac{(140 - \text{ålder [år]}) \times (\text{kroppsvikt [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{serumkreatinin [mikromol/l]})}$$

För kvinnor: 0,85 x värdet för män

Eftersom dosjustering rekommenderas hos patienter med nedsatt njurfunktion bör serumkreatinin eller uppskattade kreatininclearancenivåer följas.

Svår leukopeni, neutropeni, anemi, trombocytopeni och pancytopeni

Se avsnitt 4.4 innan behandling påbörjas.

Om antalet blodkroppar minskar markant under behandling med ganciklovir, bör behandling med hematopoetiska tillväxtfaktorer och/eller avbrott i behandlingen övervägas (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Äldre

Inga studier avseende effekt och säkerhet för ganciklovir för äldre har genomförts. Eftersom njurfunktionen minskar med åldern, ska ganciklovir administreras till äldre med särskild hänsyn till deras njurstatus (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Information om säkerhet och effekt för ganciklovir för barn under 12 års ålder, inklusive nyfödda, är begränsad (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1). Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas. Behandlingsriktlinjer ska tas i beaktande.

Administreringssätt

Försiktighet:

Ganciklovir ska administreras som intravenös infusion under 1 timme med en koncentration som inte överstiger 10 mg/ml. Får inte administreras som snabb eller bolus intravenös injektion eftersom toxiciteten av ganciklovir kan öka på grund av för höga plasmanivåer.

Får inte administreras som intramuskulär eller subkutan injektion då detta kan leda till allvarlig vävnadsirritation på grund av ganciklovirlösningens höga pH-värde (~11) (se avsnitt 4.8).

Den rekommenderade dosen, behandlingstidens längd och infusionshastigheten får inte överstigas.

Cymevene är ett pulver till infusionsvätska, lösning. Efter beredning är Cymevene en färglös till lätt gulaktig lösning, i stort sett fri från synliga partiklar.

Infusionen ska ges i en ven med tillräckligt blodflöde, helst via en plastkanyl.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Eftersom ganciklovir bör betraktas som potentiellt teratogent och karcinogent hos människa, ska försiktighet iaktas vid hantering (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller valganciklovir eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Korsöverkänslighet

På grund av likheter i den kemiska strukturen av ganciklovir och den för aciklovir och penciklovir, är en korsöverkänslighetsreaktion mellan dessa läkemedel möjlig. Försiktighet bör därför iaktas när Cymevene förskrivs till patienter med känd överkänslighet mot aciklovir och penciklovir (eller mot deras prodrugs, valaciklovir respektive famciklovir).

Mutagenicitet, teratogenicitet, karcinogenicitet, fertilitet och preventivmedel

Innan behandling med ganciklovir påbörjas, ska patienterna informeras om de potentiella riskerna för fostret. I djurstudier har ganciklovir visat sig vara mutagent, teratogent, aspermatogent, karcinogent och minska fertiliteten. Det anses sannolikt att ganciklovir orsakar temporär eller permanent hämning av spermatogenesis (se avsnitt 4.6, 4.8 och 5.3).

Ganciklovir ska därför betraktas som en potentiell teratogen och karcinogen hos människa med potential att orsaka fosterskador och cancer. Därför måste kvinnor i fertil ålder rådas att använda effektivt preventivmedel under behandling och i minst 30 dagar efter avslutad behandling. Män måste rådas att använda kondom under behandlingen, och i minst 90 dagar efter avslutad behandling, om det inte är säkert att den kvinnliga partnern inte riskerar att bli gravid (se avsnitt 4.6, 4.8 och 5.3).

Användning av ganciklovir kräver största försiktighet, särskilt i den pediatrika populationen beroende på dess potential att på lång sikt orsaka karcinogenicitet och reproduktionstoxicitet. Fördelarna av behandlingen ska då noggrant övervägas i varje enskilt fall och ska klart överväga riskerna (se avsnitt 4.2). Se behandlingsriktlinjer.

Myelosuppression

Cymevene bör användas med försiktighet på patienter med tidigare hematologisk cytopeni eller en sjukdomshistoria med läkemedelsrelaterad hematologisk cytopeni och på patienter som får strålbehandling.

Svår leukopeni, neutropeni, anemi, trombocytopeni, pancytopeni och benmärgsdepression har observerats hos patienter som behandlats med ganciklovir. Behandling skall inte starta om det absoluta neutrofilantalet är färre än 500 celler/mikroliter eller om antalet trombocyter är färre än 25000 celler/mikroliter eller om hemoglobinvärdet är lägre än 8 g/dl (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Det rekommenderas att komplett blodstatus inklusive trombocytvärden kontrolleras under behandlingen. Ytterligare hematologisk monitorering kan vara befogad för patienter med nedsatt njurfunktion. Under de 14 första dagarna av behandlingen rekommenderas att räkning av vita blodkroppar (företrädesvis som ett differentialtest) görs varannan dag. Hos patienter med låga neutrofilvärden vid behandlingsstart (<1000 neutrofiler/mikroliter), hos patienter som utvecklat leukopeni vid tidigare behandling med andra myelotoxiska substanser och hos patienter med nedsatt njurfunktion ska denna kontroll göras varje dag.

Hos patienter med svår leukopeni, neutropeni, anemi och/eller trombocytopeni rekommenderas att behandling med hematopoetiska tillväxtfaktorer och/eller dosuppehåll av ganciklovirbehandlingen övervägs (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion löper en ökad risk för toxicitet (särskilt hematologisk toxicitet). Dosreduktion krävs (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Användning med andra läkemedel

Kramper har rapporterats hos patienter som tar imipenem-cilastatin och ganciklovir. Ganciklovir ska inte användas tillsammans med imipenem-cilastatin såvida inte de förväntade fördelarna överväger de eventuella riskerna (se avsnitt 4.5).

Patienter som behandlas med ganciklovir och didanosin, läkemedel som är kända för att vara myelosuppressiva eller påverkar njurfunktionen, ska kontrolleras noga avseende tecken på ökad toxicitet (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 2 mmol (43 mg) natrium per 500 mg-dos. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Probenecid

Probenecid som gavs tillsammans med oralt ganciklovir resulterade i en statistisk minskning i njurclearance av ganciklovir, vilket ledde till en kliniskt signifikant ökad exponering. Sådan effekt förväntas också vid samtidig administrering av intravenöst ganciklovir och probenecid. Därför ska patienter som tar probenecid och Cymevene kontrolleras noggrant för ganciklovirtoxicitet.

Didanosin

Plasmakoncentrationerna av didanosin visade sig konsekvent öka när det gavs tillsammans med ganciklovir. Vid intravenösa doser om 5 och 10 mg/kg/dag observerades en ökning av AUC för didanosin med mellan 38% - 67%. Det var ingen kliniskt signifikant effekt på ganciklovirkoncentrationerna. Patienterna ska kontrolleras regelbundet för didanosintoxicitet (se avsnitt 4.4).

Mykofenolatmofetil, stavudin, trimetoprim och zidovudin

Inga signifikanta farmakokinetiska interaktioner observerades när ganciklovir administrerades i kombination med antingen mykofenolatmofetil, stavudin, trimetoprim eller zidovudin.

Andra antivirala läkemedel

Cytokrom P450 isoenzymer är inte inblandat i ganciklovirs farmakokinetik. Därför förväntas inga farmakokinetiska interaktioner med proteashämmare och icke-nukleosid omvänt transkriptas hämmare.

Farmakodynamiska interaktioner

Imipenem-cilastatin

Kramper har rapporterats hos patienter som tar ganciklovir och imipenem-cilastatin samtidigt. Dessa läkemedel ska inte användas samtidigt såvida inte de förväntade fördelarna överväger de eventuella riskerna (se avsnitt 4.4).

Andra eventuella läkemedelsinteraktioner

Toxiciteten kan öka när ganciklovir administreras samtidigt med andra läkemedel som är kända för att vara myelosuppressiva eller förknippas med nedsatt njurfunktion (såsom dapson, pentamidin, flucytosin, vinkristin, vinblastin, doxorubicin, amfotericin B, mykofenolatmofetil, trimetoprim/sulfametoxazol och hydroxiurea) så väl som nukleosidanaloger (inklusive zidovudin). Därför bör samtidig användning av dessa läkemedel och ganciklovir endast övervägas om den möjliga nyttan överväger möjliga risker (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

I djurstudier orsakade ganciklovir nedsatt fertilitet hos hanmöss och honmöss. Baserat på förekomsten av aspermatogenes vid exponering för ganciklovir vid terapeutiska nivåer i djurstudier, anses det sannolikt att ganciklovir kan orsaka temporär eller permanent hämning av human spermatogenes (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Säkerhet för användning av ganciklovir på gravida kvinnor har inte fastställts. Ganciklovir diffunderar emellertid lätt genom den humana placentan. I djurstudier förknippades ganciklovir med reproduktionstoxicitet och teratogenicitet (se avsnitt 4.4 och 5.3). Därför ska ganciklovir inte användas till gravida kvinnor om inte det kliniska behovet för att behandla kvinnan överväger den potentiella teratogena risken för fostret.

Användning av preventivmedel hos män och kvinnor

Som en följd av den potentiella risken för reproduktionstoxicitet och teratogenicitet måste fertila kvinnor rådas att använda effektivt preventivmedel under behandlingen och i minst 30 dagar efter avslutad behandling. Manliga patienter måste rådas att använda kondom under behandlingen och i minst 90 dagar efter avslutad behandling med ganciklovir såvida det inte är säkert att den kvinnliga partnern inte riskerar att bli gravid (se avsnitt 4.4 och 5.3).

Amning

Det är okänt om ganciklovir utsöndras i human bröstmjolk, men möjligheten att ganciklovir utsöndras i bröstmjolk och orsakar allvarliga biverkningar hos det ammande barnet kan inte uteslutas. Därför måste amningen avbrytas under behandling med ganciklovir (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ganciklovir kan ha en påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Hos patienter som behandlas med ganciklovir är de allvarligaste och vanligaste biverkningarna hematologiska reaktioner och inkluderar neutropeni, anemi och trombocytopeni. Övriga biverkningar presenteras i tabellen nedan.

Tabell över biverkningar

<i>Infektioner och infestationer:</i> Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Sepsis Cellulit Urinvägsinfektion Candidainfektion inklusive oral candidainfektion.
<i>Blodet och lymfsystemet:</i> Mycket vanliga ($\geq 1/10$): Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Neutropeni Anemi Trombocytopeni Leukopeni Pancytopeni Benmärgsdepression Agranulocytos* Aplastisk anemi* Granulocytopeni*
<i>Immunsystemet:</i> Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Anafylaktisk reaktion
<i>Metabolism och nutrition:</i> Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Aptitlöshet Anorexi Viktninskning
<i>Psykiska störningar:</i>	

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Depression Oro Förvirring Abnorma tankar
Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Agitation Psykos
Sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$):	Hallucinationer*
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	
Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Huvudvärk Sömnlöshet Dysgeusi (smakstörning) Hypestesi Parestesi Perifer neuropati Kramper Yrsel
Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Tremor
<i>Ögon:</i>	
Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Makulaödem Näthinneavlossning Glaskroppsstörning Ögonvärk
Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Synrubbning Konjunktivit
<i>Öron och balansorgan:</i>	
Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Öronvärk
Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Dövhet
<i>Hjärtat:</i>	
Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Hjärtarytmi
<i>Blodkär:</i>	
Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Hypotoni
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i>	
Mycket vanliga ($\geq 1/10$):	Dyspné
Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Hosta
<i>Magtarmkanalen:</i>	
Mycket vanliga ($\geq 1/10$):	Diarré Illamående Kräkningar Buksmärtor Övre buksmärtor
Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Förstopning Gasbildning Dysfagi Dyspepsi
Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Utspänd buk Munsår Pankreatit
<i>Lever och gallvägar:</i>	
Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Onormal leverfunktion Förhöjda alkaliska fosfataser i blod Förhöjt aspartat-aminotransferas
Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Förhöjt alanin-aminotransferas
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	
Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Dermatit Nattliga svettningar Klåda

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Alopeci Urtikaria Torr hud
Sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Hudutslag*
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i> Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Ryggsmärta Myalgi Artralgi Muskelkramper
<i>Njurar och urinvägar:</i> Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Minskat renalt kreatininclearance Nedsatt njurfunktion Ökat blodkreatinin
Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Hematuri Njursvikt
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i> Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Manlig infertilitet
<i>Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället:</i> Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Trötthet Feber Frossa Smärta Bröstmärta Sjukdomskänsla Asteni Reaktion vid injektionsstället

Notera: Valganciklovir är en pro-drug till ganciklovir och biverkningar som förknippas med valganciklovir kan förväntas att förekomma med ganciklovir. Oralt ganciklovir är inte längre tillgängligt men biverkningar som rapporterats vid användning av oralt ganciklovir kan också förväntas att förekomma hos patienter som får ganciklovir intravenöst. Därför är biverkningar som rapporterats med intravenöst eller oralt ganciklovir eller valganciklovir inkluderade i biverkningstabellen.

*Frekvenserna av dessa biverkningar härrör från erfarenheter efter marknadsintroduktionen, alla andra frekvenskategorier är baserade på frekvensen som rapporterats i kliniska prövningar.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Neutropeni

Risken för neutropeni är inte förutsägbar baserat på antalet neutrofiler före behandling. Neutropeni förekommer vanligtvis under den första eller andra veckan med induktionsbehandling och efter administrering av en kumulativ dos av ≤ 200 mg/kg. Antalet blodkroppar normaliseras vanligtvis inom 2 till 5 dagar efter avslutad behandling eller dosreduktion (se avsnitt 4.4).

Trombocytopeni

Patienter med lågt antal blodplättar vid behandlingsstart ($< 100\ 000/\text{ml}$) har en ökad risk för att utveckla trombocytopeni. Patienter med iatrogen immunsuppression på grund av behandling med immunsuppressiva läkemedel löper en högre risk för trombocytopeni än patienter med AIDS (se avsnitt 4.4). Svår trombocytopeni kan förknippas med potentiellt livshotande blödning.

Kramper

Kramper har rapporterats hos patienter som tar imipenem-cilastatin och ganciklovir (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Näthinneavlossning

Denna biverkning har endast rapporterats i studier med AIDS-patienter som behandlats med Cymevene för CMV-retinit.

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället är vanligt förekommande hos patienter som får ganciklovir. Cymevene ska administreras enligt rekommendationen i avsnitt 4.2 för att minska risken för lokal vävnadsirritation.

Pediatrik population

Formella säkerhetsstudier med ganciklovir har inte genomförts på barn under 12 år men baserat på erfarenhet med valganciklovir, en pro-drug till ganciklovir, är den övergripande säkerhetsprofilen av det aktiva läkemedlet likvärdig hos pediatrika patienter och vuxna patienter. Frekvensen av vissa biverkningar såsom feber och buksmärta, vilka kan vara karaktäristiska för den pediatrika populationen, förekommer emellertid oftare hos pediatrika patienter än hos vuxna patienter. Neutropeni förekommer också oftare hos pediatrika patienter, men det finns ingen korrelation mellan neutropeni och infektiösa biverkningar hos den pediatrika populationen.

Endast begränsade uppgifter finns tillgängliga för nyfödda och spädbarn med HIV/AIDS eller symtomatisk kongenital CMV-infektion som behandlats med valganciklovir eller ganciklovir. Säkerhetsprofilen tycks emellertid vara överensstämmande med den kända säkerhetsprofilen för valganciklovir/ganciklovir.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).*

4.9 Överdoser

Symtom

Rapporter om överdosering med i.v. ganciklovir, vissa med dödlig utgång, har inkommit från kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen. Majoriteten av rapporterna var antingen inte förknippade med någon biverkning, eller inkluderade en eller flera av biverkningarna som listas nedan:

- Hematologisk toxicitet: myelosuppression inkluderande pancytopeni, medullär aplasi, leukopeni, neutropeni, granulocytopeni
- Hepatotoxicitet: hepatit, leverfunktionsrubbnig
- Njurtoxicitet: försämring av hematuri hos en patient med tidigare njurfunktionsnedsättning, akut njursvikt, förhöjt kreatinin
- Gastrointestinal toxicitet: buksmärta, diarré, kräkningar
- Neurotoxicitet: generaliserad tremor, kramper

Behandling

Ganciklovir avlägsnas genom hemodialys, därför kan hemodialys vara till nytta för att reducera läkemedelsexponeringen hos patienter som får en överdos av ganciklovir (se avsnitt 5.2).

Ytterligare information om särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion: Det förväntas att en överdos av ganciklovir kan resultera i ökad njurtoxicitet hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Ingen specifik information finns tillgänglig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, direktverkande virushämmande medel, nukleosider och nukleotider exkluderande omvänt transkriptashämmare, ATC-kod: J05AB06.

Verkningsmekanism

Ganciklovir är en syntetisk analog av 2'-deoxiguanosin som hämmar replikation av herpesvirus både *in vitro* och *in vivo*. Känsliga humanvirus inkluderar humant cytomegalovirus (HCMV), herpes simplex-virus-1 och -2 (HSV-1 och HSV-2), humant herpesvirus-6, -7 och -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barr-virus (EBV), varicella-zoster-virus (VZV) och hepatit B-virus. Kliniska studier har begränsats till utvärdering av effekt hos patienter med CMV-infektion.

Hos CMV-infekterade celler fosforyleras ganciklovir initialt till ganciklovirmonofosfat av virusproteinkinase, UL97. Ytterligare fosforylering sker med hjälp av flera cellulära kinaser till ganciklovirtrifosfat, som sedan långsamt metaboliseras intracellulärt. Metabolism av trifosfat har visat sig förekomma i HSV- och HCMV-infekterade celler med halveringstider på 18 respektive 6 - 24 timmar efter avlägsnande av extracellulärt ganciklovir. Eftersom fosforyleringen i hög grad är beroende av viruskinas, sker fosforylering av ganciklovir huvudsakligen hos virusinfekterade celler. Ganciklovirs virostatiska aktivitet beror på hämningen av syntesen av virus-DNA genom: (1) kompetitiv hämning av inkorporering av deoxiguanosintrifosfat i DNA genom DNA-polymeras, och (2) inkorporering av ganciklovirtrifosfat i virus-DNA, vilket medför att ytterligare förlängning av virus-DNA avbryts, eller blir mycket begränsad.

Antiviral aktivitet

Den antivirala aktiviteten *in vitro* mätt som IC₅₀ för ganciklovir mot CMV är inom området 0,08 mikromol (0,02 mikrogram/ml) till 14 mikromol (3,57 mikrogram/ml).

Klinisk effekt och säkerhet

Virusresistens

Möjligheten av virusresistens bör övervägas hos patienter som upprepat visar svagt kliniskt svar eller har ihållande viral utsöndring under behandling.

Virusresistens mot ganciklovir kan uppkomma genom selektion av mutationer i viruskinasgenen (UL97), som svarar för monofosforylering av ganciklovir och/eller genom viruspolymerasgenen (UL54). Virus som innehåller mutationer i UL97-genen är endast resistent mot ganciklovir, medan virus med mutationer i UL54-genen är resistent mot ganciklovir men kan visa korsresistens till andra antivirala medel som också verkar på viruspolymeras.

Pediatrisk population

I en prospektiv studie fick 36 pediatriska patienter (i åldern 6 månader – 16 år) med gravt nedsatt immunförsvar med HIV och CMV-infektion intravenöst ganciklovir i en dos om 5 mg/kg per dag i 2 dagar följt av oralt ganciklovir i medeltal i 32 veckor. Ganciklovir var effektivt med en toxicitetsprofil som liknar den som sågs hos vuxna. Ganciklovir förknippades med en minskad detektion av CMV genom odling eller polymeraskedjereaktion. Neutropeni var den enda svåra biverkningen som observerades under studien och trots att behandlingen inte behövde avbrytas hos något av barnen,

behövde 4 behandling med granulocytkoloni-stimulerande faktor (G-CSF) för att bibehålla absolut neutrofilantal >400 celler/mm³.

I en retrospektiv studie fick 122 pediatrika levertransplanterade patienter (i åldern 16 dagar – 18 år, medianålder 2,5 år) intravenöst ganciklovir 5 mg/kg två gånger dagligen i minst 14 dagar följt av preemtiv CMV PCR monitorering. Fyrtiotre patienter bedömdes ha hög risk för CMV och 79 ha normal risk. Asymtomatisk CMV-infektion detekterades genom PCR hos 34,4% av patienterna och var mer sannolikt hos högriskpatienterna jämfört med normalriskpatienterna (58,1% jämfört med 21,8%, $p = 0,0001$). Tolv patienter (9,8%) utvecklade CMV-sjukdom (8 högrisk jämfört med 4 normalrisk, $p = 0,03$). Tre patienter utvecklade akut avstötning inom 6 månader efter detektion av CMV, men CMV föregicks av avstötning hos 13 patienter. Det var inga dödsfall till följd av CMV. Totalt 38,5% av patienterna fick inte antivirala läkemedel efter den initiala postoperativa profylaxen.

I en retrospektiv analys jämfördes säkerhet och effekt av ganciklovir med valganciklovir hos 92 njur- och/eller levertransplanterade pediatrika patienter (i åldern 7 månader – 18 år, medianålder 9 år). Alla barn fick intravenöst ganciklovir 5 mg/kg två gånger dagligen i 2 veckor efter transplantationen. Barnen som behandlades före år 2004 fick oralt ganciklovir 30 mg/kg/dos upp till 1 g/dos tre gånger dagligen ($n = 41$), medan barnen som behandlades efter 2004 fick valganciklovir upp till 900 mg en gång dagligen ($n = 51$). Den övergripande incidensen av CMV var 16% (15/92 patienter). Tiden till att CMV-infektion inträffade var jämförbar i båda grupperna.

I en randomiserad, kontrollerad studie fick 100 nyfödda (≤ 1 månads ålder) med asymtomatisk kongenital CMV-sjukdom med CNS-påverkan intravenöst ganciklovir 6 mg/kg var 12:e timme i 6 veckor eller ingen behandling alls. Av de 100 patienterna som inkluderades uppfyllde 42 alla studiekriterier och hade audiometrisk utvärdering både vid studiestart och vid uppföljning efter 6 månader. Av dessa fick 25 patienter ganciklovir och 17 fick ingen behandling. Tjugoen av 25 patienter som fick ganciklovir fick förbättrad hörsel eller bibehöll normal hörsel från studiestart till 6 månader jämfört med 10/17 kontrollpatienter (84% respektive 59%, $p = 0,06$). Ingen av patienterna som fick ganciklovir fick försämrad hörsel från studiestart till 6 månader, jämfört med 7 kontrollpatienter ($p < 0,01$). Vid ett år efter studiestart hade 5/24 patienter som fått ganciklovir och 13/19 kontrollpatienter fått försämrad hörsel ($p < 0,01$). Under studiens gång fick 29/46 patienter som behandlats med ganciklovir neutropeni, jämfört med 9/43 kontrollpatienter ($p < 0,1$). Det var 9 dödsfall under studien, 3 i ganciklovirgruppen och 6 i kontrollgruppen. Inget dödsfall var relaterat till studieläkemedlet.

I en fas III, randomiserad, kontrollerad studie med 100 nyfödda barn (i åldern 3 - 33 dagar, medianålder 12 dagar) med svår symtomatisk kongenital CMV med CNS påverkan fick patienterna antingen intravenöst ganciklovir 6 mg/kg två gånger dagligen i 6 veckor ($n = 48$) eller ingen antiviral behandling ($n = 52$). Spädbarnen som fick ganciklovir fick förbättrad utveckling av nervsystemet vid 6 och 12 månader jämfört med de som inte fick antiviral behandling. Trots att de som fick ganciklovir hade mindre försenad utveckling och mer normal neurologisk utveckling, var de flesta fortfarande efter i vad som anses vara normal utveckling vid 6 veckor, 6 månader och 12 månaders ålder. Säkerheten utvärderades inte i den här studien.

En retrospektiv studie undersökte effekten av antiviral behandling hos spädbarn med sent debuterande hörselnedsättning och kongenital CMV-infektion (i åldern 4 - 34 månader, medelålder $10,3 \pm 7,8$ månader, medianålder 8 månader). I studien ingick 21 spädbarn med normal hörsel vid födseln men som senare utvecklade hörselnedsättning. Den antivirala behandlingen bestod antingen av:

- Intravenöst ganciklovir 5 mg/kg dagligen i 6 veckor följt av oralt valganciklovir 17 mg/kg två gånger dagligen i 6 veckor och därefter dagligen tills 1 års ålder, eller
- Oralt valganciklovir 17 mg/kg två gånger dagligen i 12 veckor och därefter dagligen i 9 månader

Ingen av barnen behövde kokleaimplantat och hörselnedsättningen förbättrades i 83% av öronen som hade hörselnedsättning vid studiestart. Neutropeni var den enda biverkningen som rapporterades och ingen patient behövde avbryta behandlingen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska egenskaper av ganciklovir har utvärderats på HIV- och CMV-seropositiva patienter, patienter med AIDS och CMV-retinit samt hos patienter med organtransplantat.

Distribution

Distributionsvolymen av intravenöst administrerat ganciklovir är korrelerat till kroppsvikt. Distributionsvolymen vid steady state är mellan 0,54 - 0,87 l/kg. Bindningen till plasmaproteriner var 1% - 2% vid ganciklovirkoncentrationerna på 0,5 och 51 mikrog/ml. Ganciklovir penetrerar cerebrospinalvätskan, där koncentrationerna som observerades nådde 24% - 67% av plasmakoncentrationerna.

Metabolism

Ganciklovir metaboliseras inte i någon större utsträckning.

Eliminering

Ganciklovir elimineras huvudsakligen genom renal utsöndring via glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion av oförändrat ganciklovir. Hos patienter med normal njurfunktion återfanns mer än 90% av intravenöst administrerat ganciklovir oförändrat i urinen inom 24 timmar. Medelvärde för systemiskt clearance varierade mellan $2,64 \pm 0,38$ ml/min/kg (n = 15) till $4,52 \pm 2,79$ ml/min/kg (n = 6) och renalt clearance varierade mellan $2,57 \pm 0,69$ ml/min/kg (n = 15) till $3,48 \pm 0,68$ ml/min/kg (n = 20) som motsvarade 90% - 101% av administrerat ganciklovir. Halveringstiden hos patienter utan nedsatt njurfunktion varierade mellan $2,73 \pm 1,29$ (n = 6) till $3,98 \pm 1,78$ timmar (n = 8).

Linjäritet/icke-linjäritet

Intravenöst ganciklovir uppvisar linjär farmakokinetik inom intervallet 1,6 – 5,0 mg/kg.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Totalt plasmaclearance av ganciklovir är linjärt korrelerat med kreatininclearance. Hos patienter med mild, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion var medelvärdet för systemisk clearance 2,1, 1 och 0,3 ml/min/kg. Patienter med nedsatt njurfunktion har en ökad elimineringshalveringstid och, beroende på njurfunktion, varierar den från cirka 6 till 17 timmar (se avsnitt 4.2 för dosjustering hos patienter med nedsatt njurfunktion).

Serumkreatinin (µmol/l)	Kreatininclearance (ml/min)	Medelvärdet för systemisk plasmaclearance för ganciklovir (ml/min)	Medelvärdet för halveringstid i plasma för ganciklovir (timmar)
< 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

Patienter med nedsatt njurfunktion som genomgår hemodialys

Hemodialys minskar plasmakoncentrationerna av ganciklovir med cirka 50% efter intravenös administrering under en 4 timmar lång hemodialysbehandling.

Under intermittent hemodialys uppskattades clearance för ganciklovir ligga mellan 42 - 92 ml/min, som gav en halveringstid mellan 3,3 - 4,5 timmar under dialys. Fraktionen av ganciklovir som avlägsnades vid ett dialystillfälle varierade mellan 50% till 63%. En uppskattning av clearance för ganciklovir vid kontinuerlig dialys var lägre (4,0 - 29,6 ml/min) men resulterade i ett större avlägsnande av ganciklovir över ett dosintervall.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken av intravenöst ganciklovir undersöktes hos spädbarn i åldrarna 2 - 49 dagar efter doser på 4 mg/kg (n = 14) och 6 mg/kg (n = 13). Medelvärde för $C_{\max}$ var $5,5 \pm 6$ mikrog/ml vid 4 mg/kg och $7,0 \pm 1,6$ mikrog/ml vid 6 mg/kg. Medelvärden för steady state distributionsvolym (0,7 l/kg) och systemisk clearance ($3,15 \pm 0,47$ ml/min/kg vid 4 mg/kg och $3,55 \pm 0,35$ ml/min/kg vid 6 mg/kg) var jämförbara med de som sågs hos vuxna med normal njurfunktion.

Farmakokinetiken av intravenöst ganciklovir studerades också på spädbarn och barn med normal njurfunktion i åldrarna 9 månader – 12 år. De farmakokinetiska egenskaperna av ganciklovir var desamma efter en singeldos som vid upprepade (var 12:e tim) intravenösa doser med 5 mg/kg. Exponeringen mätt som medelvärdet för $AUC_{0-\infty}$ på dag 1 och dag 14 var $19,4 \pm 7,1$ respektive $24,1 \pm 14,6$ mikrog tim/ml och motsvarande värden för $C_{\max}$ var $7,59 \pm 3,21$ mikrog/ml (dag 1) och $8,31 \pm 4,9$ mikrog/ml (dag 14). Denna variationsbredd av exponeringsvärden var jämförbara med de som observerats hos vuxna. Motsvarande medelvärde för systemisk clearance, medelvärde för renalt clearance och medelvärde för elimineringshalveringstiden var $4,66 \pm 1,72$ ml/min/kg, $3,49 \pm 2,40$ ml/min/kg respektive $2,49 \pm 0,57$ timmar. Farmakokinetiken för intravenöst ganciklovir hos spädbarn och barn var jämförbar med den hos nyfödda barn och vuxna.

Äldre

Inga studier har genomförts på vuxna över 65 års ålder.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ganciklovir var mutagent i lymfomceller från mus och klastogent i mammalieceller. Resultaten stämmer överens med den positiva karcinogenicitetsstudien på mus med ganciklovir. Ganciklovir är en potentiell karcinogen.

Ganciklovir orsakar nedsatt fertilitet och är teratogent i djur. Baserat på djurstudier, där aspermatogenes inducerats vid systemexponering av ganciklovir under terapeutisk nivå, anses det sannolikt att ganciklovir kan orsaka en hämning av human spermiebildning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som anges i avsnitt 6.6. Använd inte bakteriostatiskt vatten för injektionsvätskor som innehåller parabener (parahydroxibensoater) eftersom dessa är inkompatibla med Cymevene och kan orsaka utfällning.

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter beredning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för den beredda produkten i 12 timmar vid 25°C efter upplösning i vatten för injektionsvätskor. Får ej förvaras i kylskåp eller frys.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör den beredda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstiden och förvaringsbetingelserna före användning.

Efter spädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 24 timmar vid 2 - 8°C (får ej frysas).

Ur mikrobiologisk synvinkel ska Cymevene infusionsvätska användas omedelbart. Om det inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstiden och förvaringsbetingelserna före användning och ska inte vara längre än 24 timmar vid 2 - 8°C, såvida inte beredning och spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringsbetingelser efter beredning och efter spädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Singeldos injektionsflaskor i glas på 10 ml med fluororessin-laminerad gummipropp och aluminiumförslutning med snäpplock.

Tillgänglig i förpackningar med 1 injektionsflaska eller 5 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Försiktighet ska iakttas vid handhavandet av Cymevene.

Eftersom Cymevene anses vara en potentiell teratogen och karcinogen i människa ska försiktighet iakttas vid handhavandet. Undvik inandning och att pulvret i injektionsflaskan eller färdigberedd lösning kommer i direkt kontakt med hud eller slemhinnor. Cymevene lösningar är basiska (pH~11). Om kontakt med hud och slemhinnor skulle inträffa tvätta noggrant med tvål och vatten, skölj ögonen noggrant med vanligt vatten.

Beredning av koncentrat

Aseptisk teknik ska genomgående användas vid beredning av frystorkat Cymevene.

1. Ta bort snäpplocket så att den centrala delen av gummiproppen blir synlig. Dra upp 10 ml vatten för injektionsvätskor i en spruta och injicera därefter innehållet långsamt i injektionsflaskan genom mitten av gummiproppen med nålen pekande mot injektionsflaskans vägg. **Använd inte bakteriostatiskt vatten för injektionsvätskor som innehåller parabener (parahydroxibensoat) eftersom dessa är inkompatibla med Cymevene.**
2. Snurra injektionsflaskan försiktigt för att säkerställa att pulvret blir ordentligt uppblött.
3. Roter/snurra injektionsflaskan försiktigt i några minuter för att erhålla en klar lösning.
4. Det färdigberedda koncentratet ska undersökas noggrant för att säkerställa att pulvret är upplöst och att koncentratet praktiskt taget är fritt från synliga partiklar innan spädning med kompatibel spädningsvätska. Berett koncentrat av Cymevene varierar i färg från färglös till ljusgul.

För förvaringsanvisningar av berett koncentrat, se avsnitt 6.3.

Beredning av färdigspädd infusionsvätska

Baserat på patientens vikt ska lämplig volym av koncentrat dras upp med en spruta från injektionsflaskan och spädas ytterligare med en lämplig infusionsvätska. Tillsätt 100 ml spädningsvätska till den beredda lösningen. Infusionskoncentrationer högre än 10 mg/ml rekommenderas inte.

Natriumklorid, glukos 5%, Ringer lösning eller Ringer Laktat lösning har fastställts vara kemiskt och fysikaliskt blandbara med Cymevene.

Cymevene ska inte blandas med andra intravenösa produkter.

Den spädda infusionsvätskan ska därefter infunderas intravenöst under 1 timme enligt anvisningar i avsnitt 4.2. Får inte administreras som intramuskulär eller subkutan injektion eftersom det kan leda till allvarlig vävnadsirritation på grund av det höga pH-värdet (~11) på ganciklovir lösning.

För förvaringsanvisningar av spädd infusionsvätska, se avsnitt 6.3.

Destruktion

Endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

<{tfn}>

<{fax}>

<{e-post}>

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: {DD månad ÅÅÅÅ}

Datum för den senaste förnyelsen: {DD månad ÅÅÅÅ}

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

<{MM/ÅÅÅÅ}>

<{DD/MM/ÅÅÅÅ}>

<{DD månad ÅÅÅÅ}>

[Kompletteras nationellt]

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats

www.lakemedelsverket.se

MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

{Läkemedlets namn och associerade namn (se bilaga I) styrka läkemedelsform}
[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

Ganciklovir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller ganciklovirnatrium motsvarande 500 mg ganciklovir

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Detta läkemedel innehåller natrium. Läs bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska
5 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning efter beredning och spädning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Undvik direkt kontakt eller inandning av pulvret i injektionsflaskan.
Undvik att hud eller slemhinnor kommer i direkt kontakt med lösningen.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

<{tfn}>

<{fax}>

<{e-post}>

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

[Kompletteras nationellt]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT TILL INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

{Läkemedlets namn och associerade namn (se bilaga I) styrka läkemedelsform}
[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

Ganciklovir
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

500 mg

6. ÖVRIGT

BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Cymevene och associerade namn (se bilaga I) 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]
ganciklovir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Cymevene är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Cymevene
3. Hur du använder Cymevene
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Cymevene ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Cymevene är och vad det används för

Vad Cymevene är

Cymevene innehåller det aktiva innehållsämnet ganciklovir. Det tillhör en grupp av läkemedel som kallas antivirala läkemedel.

Vad Cymevene används för

Cymevene används för att behandla sjukdomar som orsakats av ett virus som kallas cytomegalovirus (CMV) hos patienter som har ett nedsatt immunförsvar. Det används också för att förhindra CMV-infektion efter organtransplantation eller vid behandling med kemoterapi.

Det används hos vuxna och ungdomar som är 12 år eller äldre.

- Viruset kan påverka alla delar av kroppen. Det inkluderar näthinnan längst bak i ögat – det innebär att viruset kan orsaka synproblem.
- Viruset kan påverka vem som helst, men det är ett särskilt problem hos personer med ett nedsatt immunförsvar. Hos dessa personer kan CMV-viruset leda till en allvarlig sjukdom. Ett nedsatt immunförsvar kan orsakas av andra sjukdomar (såsom AIDS) eller av läkemedel (såsom kemoterapi eller läkemedel som påverkar immunförsvaret).

2. Vad du behöver veta innan du använder Cymevene

Använd inte Cymevene om:

- du är allergisk mot ganciklovir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- du ammar (se avsnitt Amning nedan).

Använd inte Cymevene om något av ovanstående gäller för dig. Om du är osäker, tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Cymevene.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Cymevene om:

- du är allergisk mot aciklovir, valaciklovir, penciklovir eller famciklovir – det är andra läkemedel som används mot virusinfektioner.
- du har ett lågt antal vita blodkroppar, röda blodkroppar eller blodplättar – din läkare kommer att ta blodprover innan du börjar din behandling samt under behandlingen
- du tidigare haft problem med antalet blodkroppar som orsakats av läkemedel
- du har nedsatt njurfunktion – din läkare kommer att ge dig en lägre dos och kontrollera dina blodvärden oftare under behandlingen
- du genomgår strålbehandling.

Om något av ovanstående gäller för dig (eller om du är osäker), tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Cymevene.

Var uppmärksam på tecken för biverkningar

Cymevene kan orsaka vissa allvarliga biverkningar som du omedelbart måste tala om för läkare. Var uppmärksam på tecken på biverkningarna nedan när du tar Cymevene – din läkare kan komma att säga till dig att sluta ta Cymevene och du kan behöva akut medicinsk vård:

- lågt antal vita blodkroppar – med tecken på infektion såsom halsont, munsår eller feber
- lågt antal röda blodkroppar – tecken inkluderar andfåddhet eller trötthet, hjärtklappning eller blek hud
- lågt antal blodplättar – tecken inkluderar att du blöder eller får blåmärken lättare än tidigare, blod i urin eller avföring eller blödning från tandköttet. Blödningen kan vara allvarlig
- allergisk reaktion – tecken kan inkludera röd kliande hud, svullnad i halsen, ansiktet, läpparna eller munnen, svårigheter att svälja eller andas.

Kontakta omedelbart läkare om du märker några av de allvarliga biverkningarna som nämns ovan. Se Allvarliga biverkningar i början av avsnitt 4 för ytterligare information.

Prover och kontroller

Under tiden du använder Cymevene kommer din läkare att ta regelbundna blodprover. Det är för att kontrollera att dosen du får är rätt för dig. Under de första två veckorna kommer dessa blodprover att tas ofta. Efter det kommer proverna att tas mer sällan.

Barn och ungdomar

Det finns begränsad information om säkerhet och effektivitet för Cymevene till barn under 12 år.

Andra läkemedel och Cymevene

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala särskilt om för din läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- imipenem/cilastatin – används mot bakterieinfektioner,
- pentamidin – används mot parasitinfektioner eller lunginfektioner,
- flucytosin, amfotericin B – används mot svampinfektioner,
- trimetoprim, trimetoprim/sulfametoxazol, dapson – används mot bakterieinfektioner,
- probenecid – används mot gikt,
- mykofenolatmofetil – används efter organtransplantation,
- vinkristin, vinblastin, doxorubicin – används mot cancer,
- hydroxiurea – används mot en sjukdom som kallas polycytemi, sicklecellsjukdom och cancer,
- didanosin, stavudin, zidovudin eller något annat läkemedel som används vid HIV.

Om något av ovanstående gäller för dig (eller om du är osäker), tala med din läkare eller apotekspersonal innan du använder Cymevene.

Graviditet, amning och fertilitet

Graviditet

Cymevene ska inte användas av gravida kvinnor såvida inte fördelarna för modern överväger de möjliga riskerna för det ofödda barnet.

Om du är gravid eller tror att du kan vara gravid, använd inte detta läkemedel såvida inte din läkare säger till dig att göra det. Det beror på att Cymevene kan skada ditt ofödda barn.

Användning av preventivmedel

Du ska inte bli gravid när du använder detta läkemedel. Det beror på att det kan skada ditt ofödda barn.

Kvinnor

Om du är en kvinna som kan bli gravid – använd preventivmedel under tiden du använder Cymevene. Gör också det under minst 30 dagar efter att behandlingen med Cymevene avslutats.

Män

Om du är man och har en kvinnlig partner som kan bli gravid – använd kondom som preventivmedel under tiden du använder Cymevene. Gör också det under minst 90 dagar efter att behandlingen med Cymevene avslutats.

Om du eller din partner blir gravid under tiden Cymevene används, tala omedelbart om det för din läkare.

Amning

Använd inte Cymevene om du ammar. Om din läkare vill att du börjar använda Cymevene måste du sluta amma innan du börjar använda detta läkemedel. Det beror på att Cymevene kan passera över i bröstmjölken.

Fertilitet

Cymevene kan påverka fertiliteten. Cymevene kan göra så att män tillfälligt eller permanent slutar att producera spermier. Om du planerar att skaffa barn, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du använder Cymevene.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig sömnig, yr, förvirrad eller skakig, eller du kan tappa balansen eller få kramper under tiden du använder Cymevene. Om det händer, kör inte bil eller använd inte verktyg eller maskiner.

Cymevene innehåller natrium

Cymevene innehåller 43 mg natrium i varje 500 mg-dos. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

3. Hur du använder Cymevene

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Att använda detta läkemedel

Cymevene kommer att ges till dig av en läkare eller sjuksköterska. Det kommer att ges i en ven genom en slang. Det kallas intravenös infusion och det tar vanligtvis en timme.

Dosen av Cymevene varierar från patient till patient. Din läkare kommer att beräkna hur mycket du behöver. Det beror på:

- din vikt
- din ålder
- hur bra dina njurar fungerar
- dina blodvärden
- vad du använder läkemedlet för.

Hur ofta du ska få Cymevene och hur länge du ska fortsätta använda det varierar också.

- Du kommer vanligtvis börja med att få en eller två infusioner varje dag.
- Om du får två infusioner per dag, kommer det att fortsätta i upp till 21 dagar.
- Därefter kan läkaren förskriva infusionen en gång per dag.

Personer som har problem med njurarna eller blodet

Om du har några problem med njurarna eller blodet kan din läkare föreslå en lägre dos med Cymevene och kontrollera dina blodvärden oftare under behandlingen.

Om du använt för stor mängd av Cymevene

Om du tror att du har fått för mycket Cymevene, tala med din läkare eller uppsök omedelbart sjukhus.

Du kan få något av följande symtom om du har fått för mycket:

- magvärk, diarré eller illamående
- skakningar eller kramper
- blod i urinen
- problem med njurarna eller levern
- förändrade blodvärden.

Om du slutar att använda Cymevene

Sluta inte använda Cymevene utan att först tala med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar kan förekomma med detta läkemedel:

Allvarliga biverkningar

Tala omedelbart om för din läkare om du märker någon av följande allvarliga biverkningar – din läkare kan tala om för dig att sluta ta Cymevene och du kan behöva akut medicinsk vård:

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- lågt antal vita blodkroppar – med tecken på infektion såsom ont i halsen, munsår eller feber
- lågt antal röda blodkroppar – tecken inkluderar andfåddhet eller trötthet, hjärtklappning eller blek hud.

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- lågt antal blodplättar – tecken inkluderar blödning eller att du lättare får blåmärken, blod i urin eller avföring eller blödning från tandköttet, blödningen kan vara allvarlig.

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- allergisk reaktion – tecken kan inkludera röd kliande hud, svullnad i halsen, ansiktet, läpparna eller munnen, svårigheter att svälja eller andas.

Kontakta omedelbart läkare om du märker någon av ovanstående biverkningar.

Övriga biverkningar

Tala om för din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du märker någon av följande biverkningar:

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- diarré
- andfåddhet.

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- huvudvärk
- sömnsvärigheter
- feber, frossa eller nattliga svettningar

- trötthet, yrsel, svaghetskänsla eller allmän sjukdomskänsla
- känna sig nedstämd, ängslig, förvirrad eller ha onormala tankar
- smärta
- öronvärk
- händer eller fötter känns svaga eller avdomnade, vilket kan påverka din balans
- muskelsmärta eller spasmer
- värk i rygg, bröst eller leder
- problem med synen eller värk i ögonen
- eksem, hudproblem, klåda
- känsel förändringar, krypande, stickande eller brännande känsla
- kramper
- hosta
- illamående eller kräkningar
- problem med att svälja
- smakförändringar
- aptitlöshet, anorexi eller viktnedgång
- magvärk, förstoppning, gaser, matsmältningsbesvär
- urinvägsinfektion – tecken inkluderar feber, att du måste urinera oftare, smärta när du urinerar
- svampinfektion eller torsk i munnen
- bakteriell hudinfektion – tecken inkluderar röd, smärtande eller svullen hud
- blodförgiftning (sepsis)
- förändrade blodvärden
- problem med lever och njurar som visas i prover
- en hudreaktion på det ställe där läkemedlet injicerades – såsom inflammation, smärta och svullnad.

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- håravfall
- dövhet
- munsår
- nässelfeber, torr hud
- känna sig upprörd eller nervös
- ögoninfektion (konjunktivit)
- onormala tankar eller känslor, tappa kontakten med verkligheten
- blod i urinen
- diarréer, skakningar
- svullen mage
- oregelbundna hjärtslag
- lågt blodtryck, vilket kan göra att du känner dig yr eller svimmar
- allvarliga problem med njurarna som visas i prover
- lågt antal röda blodkroppar som visas i prover
- infertilitet hos män – se avsnittet "Fertilitet"
- bukspottkörtelinflammation (pankreatit) – tecken är svår magsmärta som sprider sig till ryggen.

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare

- hudutslag
- hallucinationer – höra eller se saker som inte är verkliga.

Biverkningar hos barn och ungdomar

Följande biverkningar är vanligare hos barn:

- feber
- magvärk

- lågt antal vita blodkroppar.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Cymevene ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Pulver: Inga särskilda förvaringsanvisningar. Används före utgångsdatum som anges på kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Efter beredning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för den beredda produkten i 12 timmar vid 25°C efter upplösning i vatten för injektionsvätskor. Får ej förvaras i kylskåp eller frys.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör den beredda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstiden och förvaringsbetingelserna före användning.

Efter spädning i infusionsvätskor (natriumklorid 0,9%, glukos 5%, Ringer eller Ringer Laktat injektionsvätska, lösning):

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 24 timmar vid 2 - 8°C (får ej frysas).

Ur mikrobiologisk synvinkel ska Cymevene infusionsvätska användas omedelbart. Om det inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstiden och förvaringsbetingelserna före användning och ska inte vara längre än 24 timmar vid 2 - 8°C, såvida inte beredning och spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ganciklovir. Varje injektionsflaska i glas innehåller 500 mg ganciklovir som ganciklovirnatrium. Efter beredning av pulvret, innehåller 1 ml koncentrat 50 mg ganciklovir.
- Övriga innehållsämnen är natriumhydroxid och saltsyra.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Cymevene är ett vitt till benvitt pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning som tillhandahålls i endos injektionsflaskor av glas med gummiprop och aluminiumförslutning med snäpplock. Beredd Cymevene-lösning varierar i färg från färglös till ljust gul.

Cymevene tillhandahålls i förpackningar om 1 eller 5 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

<{tfn}>

<{fax}>

<{e-post}>

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

<{Namn på medlemsstat}> <{Läkemedlets namn}>

<{Namn på medlemsstat}> <{Läkemedlets namn}>

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}> <{månad ÅÅÅÅ}.>

<[Kompletteras nationellt]>

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
www.lakemedelsverket.se

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

INSTRUKTIONER FÖR ANVÄNDNING OCH HANTERING

Se produktresumén för fullständig forskrivningsinformation.

Administreringssätt

Försiktighet:

Ganciklovir ska administreras som intravenös infusion under 1 timme med en koncentration som inte överstiger 10 mg/ml. Får inte administreras som snabb eller bolus intravenös injektion eftersom toxiciteten av ganciklovir kan öka på grund av för höga plasmanivåer.

Får inte administreras som intramuskulär eller subkutan injektion då detta kan leda till allvarlig vävnadsirritation på grund av ganciklovirlösningens höga pH-värde (~11).

Den rekommenderade dosen, behandlingstidens längd och infusionshastigheten ska inte överskridas.

Cymevene är ett pulver till infusionsvätska, lösning. Efter beredning är Cymevene en färglös till lätt gulaktig lösning, i stort sett fri från synliga partiklar.

Infusionen ska ges i en ven med tillräckligt blodflöde, helst via en plastkanyl.

Försiktighet ska iakttas vid handhavandet av Cymevene.

Eftersom Cymevene anses vara en potentiell teratogen och karcinogen i människa ska försiktighet iakttas vid handhavandet. Undvik inandning och att pulvret i injektionsflaskan eller färdigberedd lösning kommer i direkt kontakt med hud eller slemhinnor. Cymevene lösningar är basiska (pH~11). Om kontakt med hud och slemhinnor skulle inträffa tvätta noggrant med tvål och vatten, skölj ögonen noggrant med vanligt vatten.

Beredning av koncentrat

Aseptisk teknik ska genomgående användas vid beredning av frystorkat Cymevene.

1. Ta bort snäpplocket så att den centrala delen av gummiproppen blir synlig. Dra upp 10 ml vatten för injektionsvätskor i en spruta och injicera därefter innehållet långsamt i injektionsflaskan genom mitten av gummiproppen med nålen pekande mot injektionsflaskans vägg. **Använd inte bakteriestatiskt vatten för injektionsvätskor som innehåller parabener (parahydroxibensoat) eftersom dessa är inkompatibla med Cymevene.**
2. Snurra injektionsflaskan försiktigt för att säkerställa att pulvret blir ordentligt uppblött.
3. Roter/snurra injektionsflaskan försiktigt i några minuter för att erhålla en klar lösning.
4. Det färdigberedda koncentratet ska undersökas noggrant för att säkerställa att pulvret är upplöst och att koncentratet praktiskt taget är fritt från synliga partiklar innan spädning med kompatibel spädningsvätska. Berett koncentrat av Cymevene varierar i färg från färglös till ljusgul.

Beredning av färdigspädd infusionsvätska

Baserat på patientens vikt ska lämplig volym av koncentrat dras upp med en spruta från injektionsflaskan och spädas ytterligare med en lämplig infusionsvätska. Tillsätt 100 ml spädningsvätska till den beredda lösningen. Infusionskoncentrationer högre än 10 mg/ml rekommenderas inte.

Natriumklorid, glukos 5%, Ringer lösning eller Ringer Laktat lösning har fastställts vara kemiskt och fysikaliskt blandbara med Cymevene.

Cymevene ska inte blandas med andra intravenösa produkter.

Den spädda infusionsvätskan ska därefter infunderas intravenöst under 1 timme enligt anvisningar i avsnitt 4.2 i produktresumén. Får inte administreras som intramuskulär eller subkutan injektion eftersom det kan leda till svår vävnadsirritation på grund av det höga pH-värdet (~11) på ganciklovir lösning.

Destruktion

Endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.