

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Cymevene 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

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. LÄKEMEDELFORM

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 ≥ 12 års ålder för:

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

Cymevene är också indicerat från födseln:

- som universellt 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

Vuxna och pediatrik population ≥ 12 års ålder med normal njurfunktion:

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

Pediatrik population från födseln till < 12 års ålder:

Tillgänglig pediatrik information finns i avsnitt 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Profylax mot CMV-sjukdom via preemtiv behandling

Vuxna och pediatrik population ≥ 12 års ålder med normal njurfunktion:

Induktionsbehandling: 5 mg/kg ges som en intravenös infusion under en timme, var 12:e timme i 7 till 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. Underhållsbehandlingsens längd baseras på risken för CMV-sjukdom och lokala behandlingsriktlinjer ska tas i beaktande.

Pediatrik population från födseln till < 12 års ålder:

Tillgänglig pediatrik information finns i avsnitt 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Universellt profylax mot CMV sjukdom

Vuxna och pediatrik population > 16 års ålder:

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. Behandlingsens längd baseras på risken för CMV-sjukdom och lokala behandlingsriktlinjer ska tas i beaktande.

Pediatrik population från födseln till ≤ 16 års ålder:

Den rekommenderade dosen av ganciklovir, given som en intravenös infusion under en timme en gång dagligen, baseras på kroppsytan (BSA) med hjälp av Mostellers BSA-formel och kreatininclearance som erhålls från Schwartz formel (ClcrS) och räknas ut med ekvationerna nedan. Hur länge profylax ska ges baseras på risken för CMV-sjukdom och beslutas på individuell basis.

Pediatrik dos (mg) = 3 x BSA x ClcrS (se Mostellers BSA formel och Schwartz kreatininclearance-formel nedan).

Om beräknat kreatininclearance (Schwartz) överstiger 150 ml/min/1,73 m², ska ett maximalt värde på 150 ml/min/1,73 m² användas i ekvationen:

$$\text{Mosteller BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Längd (cm)} \times \text{Vikt (kg)}}{3600}}$$

$$\text{Schwartz kreatininclearance (ml / min / 1,73m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{Längd (cm)}}{\text{Serumkreatinin (mg / dl)}}$$

där k = 0,33 för patienter i åldern < 1 år med låg födelsevikt; 0,45 för patienter i åldern < 2 år; 0,55 för pojkar i åldern 2 till < 13 år och flickor i åldern 2 till 16 år och 0,7 för pojkar i åldern 13 till 16 år. Se dosering för vuxna för patienter äldre än 16 år.

K-värdena som ges ovan är baserade på Jaffe-metoden för mätning av serumkreatinin och kan kräva korrigering när enzymatiska metoder används.

Det rekommenderas att serumkreatininnivåer, längd och vikt kontrolleras regelbundet med tillämpliga dosjusteringar.

Särskilda doseringsföreskrifter

Nedsatt njurfunktion

Pediatriska patienter (från födseln till ≤ 16 års ålder) med nedsatt njurfunktion som får en profylaktisk dos med ganciklovir som räknats ut med hjälp av doseringsalgoritmen $3 \times \text{BSA} \times \text{ClcrS}$ kräver inte ytterligare dosanpassning eftersom denna dos redan är anpassad till kreatininclearance.

För patienter som är 12 år eller äldre med nedsatt njurfunktion och som får behandling baserat på mg/kg kroppsvikt för preemtiv behandling och behandling av CMV-sjukdom ska mg/kg-dosen av ganciklovir justeras utifrån kreatininclearance enligt nedanstående tabell (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion som får mg/kg-dosering:

Kreatininclearance	Induktionsdos	Underhållsdos
> 70 ml/min	5,0 mg/kg var 12:e timme	5,0 mg/kg/dag
50 till 69 ml/min	2,5 mg/kg var 12:e timme	2,5 mg/kg/dag
25 till 49 ml/min	2,5 mg/kg/dag	1,25 mg/kg/dag
10 till 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: $(140 - \text{ålder [år]}) \times (\text{kroppsvikt [kg]})$
 $(72) \times (0,011 \times \text{serumkreatinin [mikromol/l]})$

För kvinnor: $0,85 \times \text{värdet för män}$

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

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt för Cymevene har inte studerats på patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

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 5.2).

Administreringssätt

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet:

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

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.

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 iakttas 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, karcinogent och minska fertiliteten. Baserat på kliniska och prekliniska studier anses det sannolikt att ganciklovir orsakar temporär eller permanent hämning av spermatogenesisen (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 benmargssvikt 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 25 000 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 och hos nyfödda och spädbarn (se avsnitt 4.8). 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 (< 1 000 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 43 mg natrium per 500 mg-injektionsflaska, motsvarande 2% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

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% till 67%. Det var ingen kliniskt signifikant effekt på

ganciklovirkoncentrationerna. Patienterna ska kontrolleras regelbundet för didanosintoxicitet (se avsnitt 4.4).

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).

Zidovudin

Både zidovudin och ganciklovir har potential att orsaka neutropeni och anemi. En farmakodynamisk interaktion kan uppkomma vid samtidig administrering av dessa läkemedel. Det kan hända att vissa patienter inte tolererar samtidig behandling med full dos (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. Detta inkluderar antiinfektiva läkemedel (såsom dapson, pentamidin, flucytosin, amfotericin B, trimetoprim/sulfametoxazol), immunsuppressiva läkemedel (t.ex. ciklosporin, takrolimus, mykofenolatmofetil), antineoplastiska läkemedel (t.ex. vinkristin, vinblastin, doxorubicin och hydroxiurea) så väl som nukleosider (inklusive zidovudin, stavudin och didanosin) och nukleotidanaloger (inklusive tenofovir, adefovir). 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

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.

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. Djurstudier tyder på att ganciklovir utsöndras i mjölk hos diande råttor. Därför måste amningen avbrytas under behandling med ganciklovir (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

En mindre klinisk studie med njurtransplanterade patienter som fick Valcyte för CMV-profylax i upp till 200 dagar visade att valganciklovir / ganciklovir påverkade spermatogenesisen med minskad spermiedensitet och spermierörlighet. Mätningarna gjordes efter att behandlingen avslutats. Denna effekt verkade vara reversibel och cirka sex månader efter att Valcyte avslutats återgick spermiedensiteten och spermierörligheten till nivåer jämförbara med de som observerats hos obehandlade kontrollpersoner.

I djurstudier med ganciklovir minskade fertiliteten hos han och honmöss och har visats hämma spermatogenesisen och inducera testikelatrofi hos möss, råttor och hundar vid doser som anses kliniskt relevanta.

Baserat på kliniska och pre-kliniska studier, anses det sannolikt att ganciklovir kan orsaka temporär eller permanent hämning av human spermatogenes (se avsnitt 4.4 och 5.3).

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).

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

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.

Hos patienter som behandlas med ganciklovir/valganciklovir är de allvarligaste och vanligaste biverkningarna hematologiska reaktioner och inkluderar neutropeni, anemi och trombocytopeni (se avsnitt 4.4). Övriga biverkningar presenteras i tabellen nedan.

Frekvenserna som presenteras i tabellen över biverkningar härrör från en poolad population av HIV-infekterade patienter (n=1 704) som fått underhållsbehandling med ganciklovir eller valganciklovir. Undantaget är agranulocytos, granulocytopeni och anafylaktisk reaktion, där frekvenserna härrör från erfarenhet efter marknadsintroduktionen. Biverkningarna är listade enligt MedDRAs klassificering av organsystem. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Den övergripande säkerhetsprofilen för ganciklovir/valganciklovir överensstämmer mellan HIV-populationen och populationen som fått transplantat, förutom att näthinneavlossning endast rapporterats hos HIV-patienter med CMV-retinit. Det föreligger emellertid vissa skillnader i frekvens för vissa biverkningar. Intravenöst ganciklovir förknippas med en lägre risk för diarré jämfört med oralt valganciklovir. Feber, candidainfektioner, depression, svår neutropeni ($ANC < 500/\mu l$) och hudreaktioner har rapporterats oftare hos patienter med HIV. Njur- och leverrubbingar rapporteras oftare hos patienter som fått organtransplantat.

Tabell över biverkningar

Biverkning (MedDRA) Klassificering av organsystem	Frekvenskategori
Infektioner och infestationer:	
Candidainfektion inklusive oral candidainfektion	Mycket vanliga
Övre luftvägsinfektion	
Sepsis	Vanliga
Influensa	
Urinvägsinfektion	
Cellulit	
Blodet och lymfsystemet:	
Neutropeni	Mycket vanliga
Anemi	Vanliga
Trombocytopeni	
Leukopeni	
Pancytopeni	
Benmärgssvikt	Mindre vanliga
Aplastisk anemi	Sällsynta
Agranulocytos*	
Granulocytopeni*	
Immunsystemet:	
Överkänslighet	Vanliga
Anafylaktisk reaktion*	Sällsynta
Metabolism och nutrition:	
Aptitlöshet	Mycket vanliga
Viktminskning	Vanliga
Psykiska störningar:	
Depression	Vanliga
Förvirringstillstånd	
Oro	
Agitation	Mindre vanliga
Psykotisk sjukdom	
Onormala tankar	
Hallucinationer	
Centrala och perifera nervsystemet:	
Huvudvärk	Mycket vanliga
Sömnlöshet	Vanliga
Perifer neuropati	
Yrsel	
Parestesi	
Hypestesi	
Kramper	
Dysgeusi (smakstörning)	
Tremor	Mindre vanliga
Ögon:	
Synrubbing	Vanliga
Näthinneavlossning	
Glaskroppsstörning	
Ögonvärk	

Biverkning (MedDRA) Klassificering av organsystem	Frekvenskategori
Konjunktivit	
Makulaödem	
Öron och balansorgan:	
Öronvärk	Vanliga
Dövhet	Mindre vanliga
Hjärtat:	
Arytmier	Mindre vanliga
Blodkärl:	
Hypotoni	Vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:	
Hosta	Mycket vanliga
Dyspné	
Magtarmkanalen:	
Diarré	Mycket vanliga
Illamående	
Kräkning	
Buksmäta	
Dyspepsi	Vanliga
Gasbildning	
Övre buksmäta	
Förstoppning	
Munsår	
Dysfagi	
Utspänd buk	
Pankreatit	
Lever och gallvägar:	
Förhöjt alkaliskt fosfatas i blod	Vanliga
Onormal leverfunktion	
Förhöjt aspartataminotransferas	
Förhöjt alaninaminotransferas	
Hud och subkutan bindväv:	
Dermatit	Mycket vanliga
Nattliga svettningar	Vanliga
Klåda	
Hudutslag	
Alopeci	
Torr hud	Mindre vanliga
Urtikaria	
Muskuloskeletala systemet och bindväv:	
Ryggsmärta	Vanliga
Myalgi	
Artralgi	
Muskelkramper	
Njurar och urinvägar:	
Njurfunktionsnedsättning	Vanliga
Minskat renalt kreatininclearance	
Ökat kreatinin i blod	

Biverkning (MedDRA) Klassificering av organsystem	Frekvenskategori
Njursvikt	Mindre vanliga
Hematuri	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel:	
Manlig infertilitet	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:	
Pyrexia	Mycket vanliga
Trötthet	
Reaktion vid injektionsstället	
Smärta	Vanliga
Frossa	
Sjukdomskänsla	
Asteni	
Bröstsmärta	Mindre vanliga

**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).

Svår neutropeni

Svår neutropeni rapporterades oftare hos HIV-patienter (14%) som fick underhållsbehandling med valganciklovir, oralt eller intravenöst ganciklovir (n=1 704) än hos organtransplanterade patienter som fick valganciklovir eller oralt ganciklovir. Hos patienter som fick valganciklovir eller oralt ganciklovir till och med dag 100 efter transplantationen var incidensen av svår neutropeni 5% för valganciklovir och 3% för ganciklovir. Hos patienter som fick valganciklovir till och med dag 200 efter transplantationen var incidensen av svår neutropeni 10%.

Trombocytopeni

Patienter med lågt antal blodplättar vid behandlingsstart ($<100\ 000/\mu\text{l}$) 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 HIV-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.

Pediatrisk population

Formella säkerhetsstudier med ganciklovir har inte genomförts på barn < 12 år men baserat på erfarenhet med valganciklovir, en pro-drug till ganciklovir, är den övergripande säkerhetsprofilen av den aktiva substansen likvärdig hos pediatrika patienter och vuxna patienter. Neutropeni förekommer oftare hos pediatrika patienter, men det finns ingen korrelation mellan neutropeni och infektiösa biverkningar hos den pediatrika populationen. En högre risk för cytopenier hos nyfödda och spädbarn motiverar att blodvärdena ska kontrolleras noggrant i dessa åldersgrupper (se avsnitt 4.4).

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 till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Rapporter om överdosering med intravenöst 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, benmärgssvikt, leukopeni, neutropeni, granulocytopeni
- Hepatotoxicitet: hepatit, leverfunktionsrubbnings
- Njurtoxicitet: försämring av hematuri hos en patient med tidigare njurfunktionsnedsättning, akut njurskada, 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).

Pediatriisk 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 till 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 resistenta mot ganciklovir, medan virus med mutationer i UL54-genen är resistenta mot ganciklovir men kan visa korsresistens till andra antivirala medel som också verkar på viruspolymeras.

Pediatriisk population

I en prospektiv studie fick 36 pediatriiska patienter (i åldern 6 månader till 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 till 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 till 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 till 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 till 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

Den systemiska exponeringen ($AUC_{0-\infty}$) som rapporterades efter dosering med en enstaka intravenöst infusion med 5 mg/kg ganciklovir under 1 timme till vuxna levertransplanterade patienter var i genomsnitt 50,6 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ (CV% 40). Hos denna patientpopulation var maximal plasmakoncentration (C_{max}) i genomsnitt 12,2 $\mu\text{g/ml}$ (CV% 24).

Distribution

Distributionsvolymen av intravenöst administrerat ganciklovir är korrelerat till kroppsvikt. Distributionsvolymen vid steady state är mellan 0,54 till 0,87 l/kg. Bindningen till plasmaproteriner var 1% till 2% vid ganciklovirkoncentrationerna på 0,5 och 51 mikrog/ml. Ganciklovir penetrerar cerebrospinalvätskan, där koncentrationerna som observerades nådde 24% till 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. Medelvärdet för systemiskt clearance varierade mellan $2,64 \pm 0,38 \text{ ml/min/kg}$ ($n = 15$) till $4,52 \pm 2,79 \text{ ml/min/kg}$ ($n = 6$) och renalt clearance varierade mellan $2,57 \pm 0,69 \text{ ml/min/kg}$ ($n = 15$) till $3,48 \pm 0,68 \text{ ml/min/kg}$ ($n = 20$) som motsvarade 90% till 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 till 5,0 mg/kg.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Totalt kroppsclearance av ganciklovir är linjärt korrelerat med kreatininclearance. Hos patienter med mild, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion var medelvärdet för systemisk clearance 2,1 ml/min/kg, 1 ml/min/kg och 0,3 ml/min/kg. Patienter med nedsatt njurfunktion har en ökad elimineringshalveringstid. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion ökade elimineringshalveringstiden 10-faldigt (se avsnitt 4.2 för dosjustering hos patienter med nedsatt njurfunktion).

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 till 92 ml/min, som gav en halveringstid mellan 3,3 till 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 till 29,6 ml/min) men resulterade i ett större avlägsnande av ganciklovir över ett dosintervall.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt av Cymevene har inte undersökts hos patienter med nedsatt leverfunktion. Nedsatt leverfunktion bör inte påverka farmakokinetiken av ganciklovir eftersom ganciklovir utsöndras via njurarna och därför ges ingen speciell dosrekommendation (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Farmakokinetiken av intravenöst ganciklovir (administrerat med en dos om 200 mg/m²) undersöktes i två studier på pediatrika levertransplanterade patienter (n=18) och njurtransplanterade patienter (n=25) i åldern 3 månader till 16 år och utvärderades med hjälp av en populationsfarmakokinetisk modell. Kreatininclearance (Clcr) identifierades som en statistiskt signifikant kovariat för ganciklovirclearance och patientens längd som statistiskt signifikant kovariat för ganciklovirclearance, distributionsvolym vid steady state samt perifer distributionsvolym. När Clcr och längd inkluderades i modellen var de skenbara skillnaderna i ganciklovirs farmakokinetik över de olika åldersgrupperna inräknade och varken ålder, kön eller typ av organtransplantat var signifikanta kovariater i dessa populationer. Tabell 1 visar de uppskattade farmakokinetiska parametrarna per åldersgrupp.

Tabell 1 Farmakokinetiska parametrar efter att intravenöst ganciklovir givits enligt kroppsytan (BSA) (200 mg/m²) hos njur- och levertransplanterade patienter uttryckt som medianvärde (minimum-maximum).

	< 6 år n=17	6 till < 12 år n=9	≥ 12 till ≤16 år n=17
Clearance (l/tim)	4,23 (2,11-7,92)	4,03 (1,88-7,8)	7,53 (2,89-16,8)
V _{cent} (l)	1,83 (0,45-5,05)	6,48 (3,34-9,95)	12,1 (3,6-18,4)
V _{periph} (l)	5,81 (2,9-11,5)	16,4 (11,3-20,1)	27 (10,6-39,3)
V _{ss} (l)	8,06 (3,35-16,6)	22,1 (14,6-30,1)	37,9 (16,5-57,2)
AUC _{0-24h} (µg x h/ml)	24,3 (14,1-38,9)	40,4 (17,7-48,6)	37,6 (19,2-80,2)
C _{max} (µg/ml)	12,1 (9,17-15)	13,3 (4,73-15)	12,4 (4,57-30,8)

Dessutom har farmakokinetiken av intravenöst ganciklovir givet enligt doseringsregimen som är godkänd för vuxna (5 mg/kg intravenöst infusion administrerat under 1 timme) studerats på en liten grupp med spädbarn och barn med normal njurfunktion i åldrarna 9 månader till 12 år (n=10, genomsnitt 3,1 år). Exponeringen mätt som medelvärdet för AUC_{0-∞} på dag 1 (n=10) var 19,4 ± 7,1 µg x h/ml och AUC₀₋₁₂ på dag 14 (n=7) 24,1 ± 14,6 µg x h/ml. Motsvarande värden för C_{max} var 7,59 ± 3,21 µg/ml (dag 1) och 8,31 ± 4,9 µg/ml (dag 14). En trend mot lägre exponering hos yngre pediatrika patienter observerades med dosering baserad på kroppsvikt i denna studie. Hos pediatrika patienter upp till 5 års ålder var de genomsnittliga värdena för AUC_{0-∞} på dag 1 (n=7) 17,7 ± 5,5 µg x h/ml och AUC_{0-12h} på dag 14 (n=4) 17,1 ± 7,5 µg x h/ml.

Den intravenösa doseringsregimen med ganciklovir som baseras på kroppsytan (BSA) och njurfunktion (3 x BSA x ClcrS), erhållen från den pediatrika doseringsalgoritmen med valganciklovir, leder till liknande exponering för ganciklovir hos den pediatrika populationen från födseln till 16 års ålder (se tabell 2).

Tabell 2 Simulerad* ganciklovir AUC_{0-24h} (µg x h/ml) för pediatrika patienter behandlade med ganciklovidosen (mg) 3 x BSA x ClcrS givet som infusion under 1 timme.

	< 4 månader	≥ 4 månader till ≤ 2 år	> 2 till < 6 år	≥ 6 till < 12 år	≥ 12 till ≤ 16 år	Alla patienter
Antal simulerade patienter	781	384	86	96	126	1 473
Median	55,6	56,9	54,4	51,3	51,4	55,4
Medel	57,1	58,0	55,1	52,6	51,8	56,4
Min	24,9	24,3	16,5	23,9	22,6	16,5
Max	124,1	133,0	105,7	115,2	94,1	133,0
Patienter AUC < 40 µg x h/ml	89 (11%)	38 (10%)	13 (15%)	23 (24%)	28 (22%)	191 (13%)
Patienter AUC 40 till 60 µg x h/ml	398 (51%)	195 (51%)	44 (51%)	41 (43%)	63 (50%)	741 (50%)
Patienter AUC > 60 µg x h/ml	294 (38%)	151 (39%)	29 (34%)	32 (33%)	35 (28%)	541 (37%)

AUC =area under plasmakoncentrationskurvan; BSA =kroppsyta (Body Surface Area);
Clcr =kreatininclearance; max =maximum; min =minimum.

* Simuleringar gjordes med en validerad pediatrik populationsfarmakokinetisk modell och demografiska data från pediatrika patienter som fick behandling med valganciklovir eller ganciklovir i kliniska studier (n=1 473 dataposter)

Äldre

Inga studier har genomförts på vuxna över 65 års ålder (se avsnitt 4.2).

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 hämning av spermatogenes 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 skall 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

5 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 °C till 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 °C till 8 °C, såvida inte beredning och spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Singeldos injektionsflaskor i glas på 10 ml med fluororesin-laminerad/silikoniserad 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 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.

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10934

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 mars 1989

Datum för den senaste förnyelsen: 17 mars 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-09

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