

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA(S) FARMACÊUTICA(S), DOSAGEM(NS), VIA(S)
DE ADMINISTRAÇÃO DO(S) MEDICAMENTO(S), TITULAR(ES) DA(S)
AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Áustria	Roche Austria GmbH Engelhorn gasse 3 1211 Vienna Austria	Cymevene "Roche" 500 mg - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	500 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	50 mg/ml
Bélgica	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 B-1070 Brussels Belgium	Cymevene	500 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	50 mg/ml
Bulgária	Roche Bulgaria EOOD 16, Byalo pole Str. 1618 Sofia, Bulgaria	Симевен 500 mg прах за инфузионен разтвор	500 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	50 mg/ml
Croácia	Roche d.o.o. Ulica grada Vukovara 269a 10 000 Zagreb Croatia	Cymevene 500 mg prašak za otopinu za infuziju	500 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	50 mg/ml
Chipre	G. A. Stamatis & Co. Ltd. 27, Andreas Araouzos P.O. Box 21305 1506 Nicosia Cyprus	Cymevene	500 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	50 mg/ml
República Checa	Roche s.r.o. Dukelských hrdinů 567/52, 170 00 Praha 7 Czech Republic	Cymevene	500 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	50 mg/ml

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Dinamarca	Roche A/S Industriholmen 59 2650 Hvidovre Denmark	Cymevene	500 mg	Pó para concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa	50 mg/ml
Estónia	Roche Eesti OÜ Lõõtsa 2, 11415 Tallinn, Estonia	Cymevene	500 mg	Pó para concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa	50 mg/ml
Finlândia	Roche Oy Klovinpellontie 3 P.O. Box 12 02181 Espoo Finland	Cymevene	500 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	50 mg/ml
França	Roche 30, cours de l'Ile Seguin 92650 Boulogne Billancourt Cedex France	CYMEVAN 500 mg, lyophilisat pour usage parentéral (perfusion)	500 mg	Liofilizado para uso parentérico (Perfusão)	Via intravenosa	50 mg/ml
Alemanha	Roche Pharma AG Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen Germany	Cymeven® i. v.	500 mg	Pó para concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa	50 mg/ml
Grécia	Roche Hellas A.E. 4, Alamanas & Delfon str. 151 25 Maroussi Greece	Cymevene	500 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	50 mg/ml

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Hungria	Roche (Hungary) Ltd. Edison str 1. Budaörs H-2040 Hungary	Cymevene	500 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	50 mg/ml
Islândia	Roche A/S Industriholmen 59 2650 Hvidovre Denmark	Cymevene	500 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	50 mg/ml
Irlanda	Roche Products Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, United Kingdom	Cymevene 500 mg Powder for Concentrate for Solution for Infusion	500 mg	Pó para concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa	50 mg/ml
Itália	Roche S.p.A., Piazza Durante 11 Milan Italy	Citovirax	500 mg	Pó para concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa	50 mg/ml
Lituânia	UAB “Roche Lietuva” J.Jasinskio str. 16B LT-03163 Vilnius Lithuania	Cymevene	500 mg	Pó para concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa	50 mg/ml
Luxemburgo	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 B-1070 Brussels Belgium	Cymevene	500 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	50 mg/ml
Holanda	Roche Nederland B.V. Beneluxlaan 2a 3446 GR Woerden The Netherlands	Cymevene	500 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	50 mg/ml

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Noruega	Roche Norge AS Brynsengfaret 6B Postboks 6610 Etterstad 0607 Oslo Norway	Cymevene	500 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	50 mg/ml
Polónia	Roche Polska Sp. z o.o. ul. Domaniewska 39 B 02-672 Warsaw, Poland	Cymevene	500 mg	Pó para concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa	50 mg/ml
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 Amadora Portugal	Cymevene	500 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	50 mg/ml
Roménia	Roche România SRL Piata Presei Libere , Nr. 3-5, Clădirea City Gate -Turnul de Sud, Etajele 4A, 5 și 6, Sector 1, București, România	Cymevene 500 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă	500 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	50 mg/ml
Eslováquia	Roche Slovensko s.r.o. Cintorínska 3/A Bratislava 811 08 Slovak Republic	Cymevene	500 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	50 mg/ml
Espanha	Roche Farma, S.A. Eucalipto nº 33, 28016 Madrid Spain	Cymevene 500 mg polvo para solución para perfusión	500 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	50 mg/ml

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Suécia	Roche AB Liljeholmsstranden 5 Box 47327 100 74 Stockholm Sweden	Cymevene	500 mg	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	50 mg/ml
Reino Unido	Roche Products Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, United Kingdom	Cymevene powder for infusion	500 mg	Pó para perfusão	Via intravenosa	50 mg/ml

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de Cymevene i.v. e nomes associados (ver Anexo I)

Em 15 de setembro de 2014, a Comissão Europeia, em nome de todos os titulares das autorizações de introdução no mercado, apresentou à Agência Europeia de Medicamentos uma consulta nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, tendo em vista a harmonização dos resumos das características dos medicamentos, da rotulagem e dos folhetos informativos nacionais dos medicamentos Cymevene i.v. e nomes associados, para os quais o titular da AIM é a F. Hoffman – La Roche Ltd. O procedimento de consulta foi iniciado na reunião de dezembro de 2014.

Cymevene i.v. foi aprovado pela primeira vez no Reino Unido em 15 de junho de 1988, data que assinala a sua Data de Nascimento Internacional (DNI). Em seguida, obteve aprovação nacional na maioria dos países europeus. Cymevene i.v. está aprovado em todos os Estados-Membros da UE, à exceção da Letónia, de Malta e da Eslovénia.

Cymevene i.v. contém ganciclovir, um análogo sintético da 2'-desoxiguanosina que inibe a replicação dos vírus herpes. Os vírus humanos sensíveis incluem o citomegalovírus humano (CMVH), os vírus herpes simplex 1 e 2 (VHS-1 e VHS-2), os vírus herpes humano 6, 7 e 8 (VHH-6, VHH-7, VHH-8), o vírus Epstein-Barr (VEB), o vírus varicela zoster (VVZ) e o vírus da hepatite B.

Cymevene i.v. é administrado por via parentérica por perfusão intravenosa com a duração de 1 hora. O medicamento está disponível em frascos de 10 ml sob a forma de pó para concentrado para solução para perfusão. Está disponível a dosagem única de 500 mg.

Resumo das Características do Medicamento (RCM)

Secção 4.1 - Indicações terapêuticas

O titular da AIM apresentou documentação para sustentar tanto a indicação de tratamento como a de prevenção da doença por CMV.

Para o tratamento em adultos, os estudos foram realizados pelo titular da AIM em doentes com SIDA. Foram realizados dez estudos clínicos no período compreendido entre 1986 e 1996 em doentes com SIDA. Na sua maioria, esses estudos foram estudos abertos controlados. Na maioria dos estudos foi avaliada a eficácia de ganciclovir no tratamento da retinite por CMV em doentes com SIDA, com doses de 2,5 mg/kg, 5 mg/kg e 6 mg/kg i.v. 2x/dia utilizadas durante 2 semanas (tratamento de indução) e, posteriormente, doses de manutenção de 5 mg/kg ou 6 mg/kg. Os resultados destes estudos mostraram um efeito benéfico na progressão da doença, nas recidivas de infeções por CMV e na incidência da doença.

O tratamento da doença por CMV em recetores de transplantes de células estaminais (TCE) e de transplantes de órgãos sólidos (TOS) é recomendado pelas diretrizes, sendo os dados que sustentam a indicação proposta obtidos a partir da literatura publicada.

Não existem estudos promovidos pelo titular da AIM sobre o tratamento do CMV em recetores de transplantes de células estaminais. Várias diretrizes de tratamento clínico aconselham o tratamento e a prevenção apropriados da doença por CMV em recetores de transplantes de células estaminais. Foi realizada uma revisão não sistemática do diagnóstico, da prevenção e do tratamento da doença por CMV em recetores de transplantes de células estaminais hematopoiéticas (TCEH). Em recetores de TCEH alogénicos, a revisão concluiu que a doença por CMV deve ser tratada com agentes antivirais como o ganciclovir ou o foscarnet, com terapia de indução de 2-3 semanas seguida por 3-4 semanas de terapia de manutenção.

Não existem estudos promovidos pelo titular da AIM sobre o tratamento do CMV em doentes oncológicos. As diretrizes de tratamento¹ recomendam a utilização de ganciclovir para profilaxia do CMV em recetores de transplantes de células estaminais alogénicos e em doentes a receber tratamento com alemtuzumab.

Não existem estudos promovidos pelo titular da AIM sobre o tratamento do CMV em recetores de transplantes de células estaminais, embora várias diretrizes de tratamento clínico preconizem o tratamento e a prevenção apropriados da doença por CMV nesses doentes.

Na prevenção da doença por CMV, o ganciclovir está indicado apenas em recetores de transplantes e em doentes a receber quimioterapia para o cancro. Os ensaios clínicos só incluíram doentes com doenças hematológicas malignas. O titular da AIM afirma que os outros tipos de doentes oncológicos a receber quimioterapia não necessitam rotineiramente de profilaxia do CMV, mas certos doentes de alto risco, tais como os doentes de origem asiática, em especial os que estejam a receber rituximab ou quimioterapia hiper-CVAD, podem beneficiar.

Em doentes com SIDA, a prevenção da doença por CMV já não é recomendada, pois a terapia antirretroviral de alta eficácia (HAART) reduziu o risco de doença por CMV em doentes com SIDA. Antes da introdução da HAART, aproximadamente 30 % dos doentes com SIDA sofriam de retinite por CMV, tornando necessária a profilaxia do CMV.

O titular da AIM não realizou estudos formais na população de doentes pediátricos. A indicação terapêutica (e a posologia) alterada para adolescentes a partir dos 12 anos de idade baseia-se em estudos do ganciclovir não promovidos pela empresa e em diretrizes de tratamento². Os critérios de inclusão relativos à idade dos doentes elegíveis nos estudos do ganciclovir são variáveis. Alguns dos estudos foram realizados predominantemente em adultos, mas também incluíram crianças. Embora os dados sejam escassos, a conclusão relativa à relação benefício-risco e à posologia pode, na opinião do CHMP, ser extrapolada para adolescentes de 12 ou mais anos de idade, considerando a natureza muito grave da doença para o qual é indicado.

O uso de ganciclovir em recetores de transplantes e em doentes com VIH/SIDA pediátricos é recomendado nas atuais diretrizes de tratamento oficiais. A segurança e eficácia de ganciclovir em crianças com idade inferior a 12 anos não foram estabelecidas. É necessário apresentar dados adicionais sobre esta população no futuro através do procedimento regulamentar apropriado.

O CHMP, tendo avaliado todos os dados atualmente disponíveis, concluiu que a indicação terapêutica harmonizada para Cymevene i.v. deve ser alterada do seguinte modo:

Cymevene é indicado em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade para:

- *tratamento da doença por citomegalovírus (CMV) em doentes imunocomprometidos;*
- *prevenção da doença por CMV em doentes com imunossupressão induzida por medicamentos (por exemplo, após transplante de órgãos ou quimioterapia para o cancro).*

Devem ser tidas em consideração as diretrizes oficiais sobre a utilização adequada de agentes antivirais.

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

A informação harmonizada sobre a posologia foi apresentada pelo titular da AIM por indicação, ou seja, dosagem padrão para o tratamento da doença por CMV em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade com função renal normal e dosagem padrão para a prevenção da doença por

¹ https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatrics.pdf

² Department of Health and Human Services. Panel on Opportunistic Infections in HIV-exposed and HIV-Infected Children). 2013 [citado em abril de 2014].

CMV em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade com função renal normal utilizando profilaxia ou terapia preventiva.

São fornecidas instruções posológicas especiais para doentes com insuficiência renal, pessoas idosas e doentes pediátricos. As recomendações posológicas propostas pelo titular da AIM estão em consonância com as indicações. Cymevene é indicado para utilização em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade. São fornecidos estudos clínicos, dados de farmacodinâmica e diretrizes de tratamento para sustentar o uso da mesma dose em adultos e adolescentes para o tratamento e a prevenção da doença por CMV.

Cymevene só deve ser administrado através de perfusão intravenosa com a duração de 1 hora. O pH elevado de ganciclovir pode resultar em irritação tecidular grave se o medicamento for administrado através de injeção intramuscular ou subcutânea e a toxicidade poderá ser aumentada se a administração intravenosa for rápida. Foi recomendada precaução relativamente à necessidade de administrar Cymevene através de perfusão intravenosa com a duração de 1 hora e os riscos associados a outras vias ou velocidades de administração. Além disso, a redação sobre as precauções de uso do medicamento foi harmonizada.

Secção 4.3 – Contraindicações

Não existiam discrepâncias significativas entre os textos existentes nos diferentes Estados-Membros. Nesta secção foram introduzidas duas contraindicações relativas à hipersensibilidade cruzada e ao aleitamento.

Secção 4.6 - Fertilidade, gravidez e aleitamento

A informação sobre a gravidez e a amamentação era diferente nos diversos Estados-Membros. O CHMP estabeleceu uma redação comum.

Não foi estabelecida a segurança do ganciclovir em mulheres grávidas. Contudo, o ganciclovir difunde-se rapidamente através da placenta humana. Em estudos em animais, o ganciclovir foi associado a toxicidade reprodutiva e teratogenicidade. Por conseguinte, o ganciclovir não deve ser utilizado em mulheres grávidas, exceto se a necessidade clínica de tratamento da mulher superar o potencial risco teratogénico para o feto.

Não se sabe se o ganciclovir é excretado no leite materno humano; no entanto, a possibilidade de o ganciclovir ser excretado no leite materno e provocar reações adversas graves no lactente não pode ser excluída. Por conseguinte, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com ganciclovir.

Secção 4.8 – Acontecimentos adversos

Os dados de segurança e eficácia de estudos do valganciclovir realizados em crianças foram também apresentados como relevantes para a segurança e eficácia do ganciclovir (o uso clínico do valganciclovir, o pró-fármaco do ganciclovir, foi aprovado na UE para recetores pediátricos de TOS para prevenção da doença por CMV). Estas adições à informação de segurança foram consideradas relevantes e foram aceites pelo CHMP.

Rotulagem

A rotulagem foi revista durante este procedimento e foram introduzidas alterações principalmente para alinhamento com o modelo QRD.

Folheto Informativo

Na sequência de todas as alterações introduzidas no RCM, o Folheto Informativo (FI) foi também alterado. O CHMP adotou a redação final do Folheto Informativo.

QUALIDADE – MÓDULO 3

O titular da AIM apresentou uma proposta para a harmonização do módulo de Qualidade.

Com base na análise dos dados, o CHMP adotou um Módulo 3 harmonizado.

Fundamentos para a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de Introdução no mercado

Em conclusão, com base na avaliação das propostas e respostas do titular da AIM, bem como nas discussões em sede do Comité, o CHMP adotou conjuntos harmonizados de documentos relativos à informação do medicamento Cymevene i.v. e nomes associados.

Considerando que:

- o Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE,
- o âmbito da consulta foi a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo,
- o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo propostos pelos titulares das autorizações de introdução no mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP concluiu que a relação benefício-risco de Cymevene i.v. e nomes associados é favorável. O CHMP emitiu um parecer positivo recomendando a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III do parecer do CHMP relativo a Cymevene i.v. e nomes associados (ver Anexo I).

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Nota:

Estes Resumo das Características do Medicamento, Rotulagem e Folheto Informativo são o resultado do procedimento de arbitragem a que esta decisão da Comissão se refere.

A informação sobre o produto pode ser subsequentemente adaptada pelas autoridades competentes dos Estados Membro, em articulação com o Estado Membro de Referência, se aplicável, de acordo com o estabelecido no Capítulo 4 do Título III da Directiva 2001/83/EC.

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO,
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cymevene e nomes associados (ver Anexo I) 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão.
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 500 de ganciclovir (como ganciclovir sódico).

Após reconstituição com 10 mL de água para preparações injetáveis, cada mL contém 50 mg de ganciclovir.

Excipiente(s) com efeito conhecido: aproximadamente 43 mg (2 mEq) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

Aglomerado sólido branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cymevene é indicado em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade para:

- o tratamento de doença por citomegalovírus (CMV) em doentes imunocomprometidos.
- a prevenção da doença por CMV em doentes com imunossupressão induzida por fármacos (por exemplo, após transplante de órgãos ou quimioterapia oncológica).

Devem ser consideradas as normas orientadoras sobre a utilização de agentes antivíricos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Tratamento de doença por CMV em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade com função renal normal

- Tratamento de indução: 5 mg/kg administrados por perfusão intravenosa ao longo de uma hora, a cada 12 horas durante 14 - 21 dias,
- Tratamento de manutenção: para doentes imunocomprometidos em risco de recaída, pode ser administrado terapêutica de manutenção. 5 mg/kg administrados por perfusão intravenosa ao longo de uma hora, uma vez ao dia durante 7 dias por semana ou 6 mg/kg, uma vez ao dia durante 5 dias por semana. A duração do tratamento de manutenção deve ser determinada com base no indivíduo, devendo ser consultadas as normas orientadoras de tratamento locais.
- Tratamento de doença em progressão: qualquer doente, no qual a doença por CMV progride, quer durante tratamento de manutenção quer devido à descontinuação do tratamento com ganciclovir, pode ser novamente tratado através do esquema de tratamento de indução.

Prevenção de doença por CMV em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade com função renal normal através de profilaxia ou tratamento preventivo

-Profilaxia:

5 mg/kg administrados por perfusão intravenosa ao longo de uma hora, uma vez ao dia durante 7 dias por semana ou 6 mg/kg uma vez ao dia durante 5 dias por semana. A duração da profilaxia baseia-se no risco de infecção por CMV, devendo ser consultadas a normas orientadoras de tratamento locais.

-Tratamento preventivo:

Tratamento de indução: 5 mg/kg administrados por perfusão intravenosa ao longo de uma hora, a cada 12 horas durante 7-14 dias.

Tratamento de manutenção: 5 mg/kg administrados por perfusão intravenosa ao longo de uma hora, uma vez ao dia durante 7 dias por semana ou 6 mg/kg uma vez ao dia durante 5 dias por semana. A duração da profilaxia baseia-se no risco de infecção por CMV, devendo ser consultadas a normas orientadoras de tratamento locais.

Compromisso renal

Para doentes com compromisso renal, a dose de ganciclovir deve ser modificada de acordo com a depuração da creatinina, conforme indicado na tabela abaixo (ver secções 4.4 e 5.2).

Modificações da dose para doentes com compromisso renal:

CrCl	Dose de indução	Dose de manutenção
>70 mL/min	5,0 mg/kg q12h	5,0 mg/kg/dia
50-69 mL/min	2,5 mg/kg q12h	2,5 mg/kg/dia
25-49 mL/min	2,5 mg/kg/dia	1,25 mg/kg/dia
10-24 mL/min	1,25mg/kg/dia	0,625 mg/kg/dia
<10 mL/min	1,25 mg/kg 3x/semana após hemodiálise	0,625 mg/kg 3x/semana após hemodiálise

A depuração da creatinina estimada pode ser calculada a partir da creatinina sérica de acordo com a seguinte fórmula:

Indivíduos do sexo masculino: $(140 - \text{idade [anos]}) \times (\text{peso do corpo [kg]}) / (72) \times (0,011 \times \text{creatinina sérica [micromol/L]})$

Indivíduos do sexo feminino: 0,85 x valor para indivíduos do sexo masculino

Como são recomendadas modificações da dose em doentes com compromisso renal, os valores de creatinina sérica ou a depuração da creatinina estimada devem ser cuidadosamente monitorizados.

Leucopenia grave, neutropenia, anemia, trombocitopenia e pancitopenia

Ver secção 4.4 antes de iniciar o tratamento.

Se houver uma diminuição significativa na contagem de células sanguíneas durante a terapêutica com ganciclovir, deve considerar-se o tratamento com fatores de crescimento hematopoético e/ou a interrupção da dose (ver secção 4.4 e secção 4.8).

Idosos

Não foram efetuados estudos de eficácia e segurança de ganciclovir em idosos. Como a função renal diminui com idade, o ganciclovir deve ser administrado aos idosos com tendo em consideração o estado da sua função renal (ver secção 4.2).

População pediátrica

A informação sobre a segurança e eficácia de ganciclovir em crianças com menos de 12 anos de idade, incluindo recém-nascidos, é limitada (ver secções 4.4, 4.8 e 5.1). Os dados pediátricos atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Devem ser consultadas as normas orientadoras terapêuticas.

Modo de administração

Atenção:

O ganciclovir tem que ser administrado por perfusão intravenosa ao longo de 1 hora numa concentração que não exceda 10 mg/mL. Não administrar por injeção intravenosa rápida ou em bólus porque os níveis plasmáticos excessivos resultantes podem aumentar a toxicidade do ganciclovir. Não administrar por injeção intramuscular ou subcutânea pois pode provocar irritação grave dos tecidos devido ao pH elevado (~11) das soluções de ganciclovir (ver secção 4.8). Não deve ser excedida a posologia, a frequência e a velocidade de perfusão recomendadas.

Cymevene é um pó para solução para perfusão. Após reconstituição, Cymevene é uma solução incolor a ligeiramente amarelada, praticamente livre de partículas visíveis. A perfusão deve ser administrada numa veia com fluxo sanguíneo adequado, preferencialmente através de uma cânula de plástico. Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento:

Como ganciclovir é considerado potencialmente teratogénico e cancerígeno em humanos, devem ser tomadas precauções no seu manuseamento (ver secção 6.6).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou valganciclovir ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Amamentação (ver secção 4.6)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade cruzada

Devido à semelhança entre a estrutura química do ganciclovir e a do aciclovir e penciclovir, é possível uma reação de hipersensibilidade cruzada entre estes fármacos. Portanto, deve ter-se precaução ao prescrever Cymevene a doentes com hipersensibilidade conhecida ao aciclovir ou penciclovir (ou aos seus pró-fármacos, valaciclovir ou famciclovir respetivamente).

Mutagenicidade, teratogenicidade, carcinogenicidade, fertilidade e contraceção

Antes do início do tratamento com ganciclovir, os doentes devem ser advertidos sobre os potenciais riscos para o feto. Em estudos com animais, verificou-se que o ganciclovir foi mutagénico, teratogénico, inibidor da espermatogénese, carcinogénico e comprometeu a fertilidade. Considera-se provável que ganciclovir cause inibição temporária ou permanente da espermatogénese (ver secções 4.6, 4.8 e 5.3).

Portanto, o ganciclovir deve ser considerado um potencial teratógeno e cancerígeno em humanos com potencial para causar defeitos congénitos e cancros. Portanto, mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a usar contraceção eficaz durante o tratamento e durante pelo menos 30 dias após o mesmo. Os homens devem ser aconselhados a utilizar métodos contraceptivos de barreira durante o tratamento e durante pelo menos 90 dias após o mesmo, a menos que seja certo que a parceira não está em risco de gravidez (ver secções 4.6, 4.8 e 5.3).

A utilização de ganciclovir requer extrema precaução, especialmente na população pediátrica, devido ao potencial de ocorrência de carcinogenicidade a longo prazo e toxicidade reprodutiva. Os benefícios do tratamento devem ser cuidadosamente considerados em cada caso e devem compensar claramente os riscos (ver secção 4.2). Consulte as normas de tratamento.

Mielossupressão

Cymevene deve ser usado com precaução em doentes com citopenia hematológica pré-existente ou antecedentes de citopenia hematológica relacionada com fármacos e em doentes que receberam radioterapia.

Têm sido observados casos graves de leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia e depressão da medula óssea em doentes tratados com ganciclovir. A terapêutica não deve ser iniciada se a contagem absoluta de neutrófilos for inferior a 500 células/ μ l ou a contagem de plaquetas for inferior a 25.000 células/ μ l, ou se o valor de hemoglobina for inferior a 8 g/dl (ver secções 4.2 e 4.8).

Durante a terapêutica recomenda-se a monitorização de hemogramas completos incluindo contagem de plaquetas. Em doentes com compromisso renal pode ser necessário um aumento da monitorização hematológica. Durante os primeiros 14 dias de administração, recomenda-se que seja efetuada uma contagem de células brancas do sangue (de preferência como um teste diferencial) a cada segundo dia; nos doentes com baixos níveis basais de neutrófilos (<1000 neutrófilos/ μ l), nos que desenvolveram leucopenia durante a terapêutica anterior com outras substâncias mielotóxicas, e naqueles com insuficiência renal, esta monitorização deve ser realizada diariamente.

Para os doentes com casos graves de leucopenia, neutropenia, anemia e/ou trombocitopenia é recomendado considerar o uso de tratamento com fatores de crescimento hematopoiéticos e/ou a interrupção da terapêutica com ganciclovir (ver secções 4.2 e 4.8).

Compromisso renal

Doentes com insuficiência renal têm maior risco de toxicidade (especialmente toxicidade hematológica). É necessária a redução da dose (ver secções 4.2 e 5.2).

Utilização com outros medicamentos

Foram notificadas convulsões em doentes a tomar imipenem-cilastatina e ganciclovir. O ganciclovir não deve ser utilizado concomitantemente com imipenem-cilastatina, a menos que os benefícios potenciais superem os riscos potenciais (ver secção 4.5).

Os doentes tratados com o ganciclovir e didanosina, medicamentos conhecidos por serem mielossupressores ou por afetarem a função renal, devem ser cuidadosamente monitorizados para sinais de acréscimo de toxicidade (ver secção 4.5).

Excipientes

Este medicamento contém 2 mmol de sódio (43 mg) por cada dose de 500 mg. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacocinéticas

Probenecida

Probenecida administrada com ganciclovir oral resultou numa redução estatisticamente significativa da depuração renal de ganciclovir, e levou a aumento clinicamente significativo da exposição. Este efeito também é antecipado durante a administração concomitante de ganciclovir por via intravenosa e probenecida. Assim, os doentes que tomam probenecida e Cymevene devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à toxicidade do ganciclovir.

Didanosina

Verificou-se que as concentrações plasmáticas de didanosina aumentam consistentemente quando esta é administrada com o ganciclovir. Para doses intravenosas de 5 e 10 mg/ kg/dia, foi observado um aumento na AUC da didanosina que variou de 38 % a 67 %. Não se verificou um efeito clinicamente significativo nas concentrações de ganciclovir. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente à toxicidade da didanosina (ver secção 4.4).

Micofenolato de mofetil, estavudina, trimetoprim e zidovudina

Não foram observadas interações farmacocinéticas significativas quando o ganciclovir foi administrado em combinação com: micofenolato mofetil, estavudina, trimetoprim ou zidovudina .

Outros antirretrovirais

As isoenzimas do citocromo P450 não desempenham qualquer papel na farmacocinética do ganciclovir. Consequentemente, não são esperadas interações farmacocinéticas com inibidores da protease e inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa.

Interações farmacocinéticas

Imipenem-cilastatina

Foram notificadas convulsões em doentes a tomar concomitantemente ganciclovir e imipenem-cilastatina. Estes fármacos não devem ser utilizados concomitantemente, exceto se os benefícios potenciais superam os riscos potenciais.

Outras interações medicamentosas potenciais

A toxicidade pode ser aumentada quando o ganciclovir é coadministrado com outros fármacos que se sabe serem mielossupressores ou associado com compromisso renal (tais como dapsona, pentamidina, flucitosina, vincristina, vinblastina, doxorubicina, anfotericina B, micofenolato de mofetil, trimetoprim/sulfametoxazol e hidroxiureia) bem como análogos de nucleosídeo (incluindo zidovudina). Portanto, esses fármacos apenas devem ser considerados para uso concomitante com ganciclovir somente se os benefícios potenciais superam os riscos potenciais (ver secção 4.4).

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Fertilidade

Em estudos com animais, o ganciclovir comprometeu a fertilidade em ratinhos macho e fêmea. Com base na ocorrência de inibição da espermatogénese com exposições a ganciclovir abaixo dos níveis terapêuticos em estudos com animais, considera-se provável que ganciclovir possa causar a inibição temporária ou permanente da espermatogénese humana (ver secção 4.4).

Gravidez

A segurança do ganciclovir para utilização em mulheres grávidas não foi estabelecida. No entanto, o ganciclovir difunde-se facilmente através da placenta humana. Nos estudos em animais, ganciclovir foi associado a toxicidade reprodutiva e teratogenicidade (ver secções 4.4 e 5.3). Portanto, o ganciclovir não deve ser utilizado em mulheres grávidas, a menos que a necessidade clínica para o tratamento da mulher supere o potencial risco de teratogenicidade para o feto.

Contraceção em homens e mulheres

Devido ao potencial de toxicidade reprodutiva e teratogenicidade, as mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a utilizar um método contraceptivo eficaz durante e até pelo menos 30 dias após o tratamento. Os doentes do sexo masculino devem ser aconselhados a praticar contraceção de barreira durante e até pelo menos 90 dias após o tratamento com ganciclovir a menos, exceto se for tiver a certeza que a parceira não está em risco de gravidez (ver secções 4.4 e 5.3).

Amamentação

Não se sabe se o ganciclovir é excretado no leite materno humano, mas a possibilidade de ganciclovir ser excretado no leite materno e causar reações adversas graves no lactente não pode ser excluída. Portanto, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com ganciclovir (ver secção 4.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O ganciclovir pode ter uma grande influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em doentes tratados com ganciclovir as reações adversas mais graves e frequentes são reações hematológicas e incluem neutropenia, anemia e trombocitopenia. Outras reações adversas medicamentosas são apresentadas na tabela abaixo.

Lista tabelada de reações adversas

<i>Infeções e infestações:</i> Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Sepsis Celulite Infeção do trato urinário Infeções por Candida, incluindo candidíase oral.
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático:</i> Muito frequentes ($\geq 1/10$): Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Neutropenia Anemia. Trombocitopenia Leucopenia Pancitopenia Falência da medula óssea Agranulocitose* Anemia aplásica* Granulocitopenia*
<i>Doenças do sistema imunitário:</i> Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Reação anafilática
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição:</i> Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Diminuição do apetite Anorexia Diminuição de peso
<i>Perturbações do foro psiquiátrico:</i>	

Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Depressão Ansiedade Estado confusional Pensar anormalmente
Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Agitação Perturbação psicótica
Raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$):	Alucinações*
<i>Doenças do sistema nervoso :</i>	
Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Cefaleia Insónia Disgeusia (alteração do paladar) Hipostesia Parestesia Neuropatia periférica Convulsão Tonturas
Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Tremor
<i>Afeções oculares:</i>	
Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Edema macular Descolamento da retina Moscas volantes Dor ocular
Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Insuficiência visualConjuntivite
<i>Afeções do ouvido e do labirinto:</i>	
Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Dor de ouvidos
Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Surdez
<i>Doenças cardíacas:</i>	
Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Arritmias cardíacas
<i>Vasculopatias:</i>	
Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Hipotensão
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:</i>	
Muito frequentes ($\geq 1/10$):	Dispneia
Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Tosse
<i>Doenças gastrointestinais:</i>	
Muito frequentes ($\geq 1/10$):	Diarreia
Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Náuseas Vômito Dor abdominal Dor abdominal alta Obstipação Flatulência Disfagia Dispepsia
Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Distensão abdominal Ulceração da boca Pancreatite
<i>Afeções hepatobiliares:</i>	
Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Função hepática anormal Fosfatase alcalina no sangue aumentada Aspartataminotransferase aumentada
Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Alaninaminotransferase aumentada

<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas:</i>	
Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Dermatite Suores noturnos Prurido
Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Alopecia Urticária Xerose cutânea
Raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$):	Erupção cutânea*
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:</i>	
Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Dorsalgia Mialgia Artralgia Espasmos musculares
<i>Doenças renais e urinárias:</i>	
Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Diminuição da depuração renal da creatinina Compromisso renal Creatininemia aumentada
Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Hematuria Insuficiência renal
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama:</i>	
Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Infertilidade masculina
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>	
Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Fatiga Pirexia Arrepios Dor Dor torácica Mal-estar geral Astenia Reação no local da injeção

Nota: O valganciclovir é um pró-fármaco do ganciclovir e as reações adversas associadas ao valganciclovir podem-se esperar que ocorram com o ganciclovir. O ganciclovir oral já não se encontra disponível, mas as reações adversas notificadas com a sua utilização também podem ser expectadas que ocorram em doentes que receberam ganciclovir intravenoso. Portanto, as reações adversas medicamentosas notificadas com ganciclovir intravenoso ou oral ou com valganciclovir estão incluídas na tabela de reações adversas.

* As frequências destas reações adversas são derivadas da experiência pós-comercialização, todas as outras categorias de frequência baseiam-se na frequência registrada em ensaios clínicos.

Descrição de reações adversas selecionadas

Neutropenia

O risco de neutropenia não é previsível com base no número de neutrófilos antes do tratamento. A neutropenia normalmente ocorre durante a primeira ou a segunda semana do tratamento de indução e após a administração de uma dose cumulativa de ≤ 200 mg/kg. A contagem de células normalmente normaliza dentro de 2 a 5 dias após a interrupção ou redução da dose do fármaco (ver secção 4.4).

Trombocitopenia

Os doentes com linha basal baixa de contagem de plaquetas ($<100.000/\text{mL}$) têm um risco aumentado de desenvolver trombocitopenia. Os doentes com imunossupressão iatrogénica devido ao tratamento com fármacos imunossupressores estão em maior risco de trombocitopenia do que doentes com SIDA (ver secção 4.4). A trombocitopenia grave pode estar associada a hemorragia potencialmente fatal.

Convulsões

Foram notificadas convulsões em doentes que tomam imipenem-cilastatina e ganciclovir (ver secções 4.4 e 4.5).

Descolamento da retina

Esta reação adversa foi apenas notificada em estudos em doentes com SIDA tratados com Cymevene para retinite por CMV.

Reações no local da injeção

Reações no local da injeção ocorrem frequentemente em doentes que receberam ganciclovir. Cymevene deve ser administrado conforme recomendado na secção 4.2 para reduzir o risco de irritação tecidual local.

População pediátrica

Não foram efetuados estudos de segurança formais com ganciclovir em crianças com idade inferior a 12 anos de idade, mas com base na experiência com valganciclovir, um pró-fármaco do ganciclovir, o perfil de segurança global do fármaco ativo é similar em doentes pediátricos e adultos. No entanto, as taxas de certas reações adversas, tais como *pirexia* e dor abdominal, que podem ser característica da população pediátrica, ocorrem mais frequentemente em doentes pediátricos do que em doentes adultos. A neutropenia também ocorre mais frequentemente em doentes pediátricos, mas não há nenhuma correlação entre a neutropenia e reações adversas infecciosas na população pediátrica.

Apenas estão disponíveis dados limitados em recém-nascidos ou lactentes com VIH/SIDA ou infeção congénita sintomática por CMV tratado com valganciclovir ou ganciclovir, no entanto, o perfil de segurança parece ser consistente com o perfil de segurança conhecido do valganciclovir/ganciclovir.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Foram recebidas notificações de sobredosagem com ganciclovir i.v., algumas com resultados fatais, a partir de ensaios clínicos e durante a experiência pós-comercialização. A maioria das notificações foram ou não associadas a quaisquer reações adversas, ou incluíram uma ou mais das reações adversas abaixo indicadas:

- Toxicidade hematológica: mielossupressão, incluindo pancitopenia, aplasia medular, leucopenia, neutropenia, granulocitopenia
- Hepatotoxicidade: hepatite, alteração da função hepática
- Toxicidade renal: agravamento da hematúria num doente com compromisso renal pré-existente, insuficiência renal aguda, creatinina elevada.
- Toxicidade gastrointestinal: dor abdominal, diarreia, vômitos
- Neurotoxicidade: tremor generalizado, convulsão

Tratamento

Ganciclovir é removido por hemodiálise, portanto, a hemodiálise pode ser benéfica na redução da exposição ao fármaco em doentes que recebam uma sobredosagem de ganciclovir (ver secção 5.2).

Informação adicional em populações especiais

Compromisso renal: É expectável que uma sobredosagem de ganciclovir possa resultar num aumento da toxicidade renal em doentes com compromisso renal (ver secção 4.4).

População pediátrica

Não há informação específica disponível.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivíricos para uso sistémico, antivíricos de ação direta, nucleosídeos e nucleotídeos excluindo inibidores da transcriptase reversa, código ATC: J05AB06.

Mecanismo de ação

O ganciclovir é um análogo sintético da 2-desoxiguanosina que inibe a replicação dos vírus herpes tanto *in vitro* como *in vivo*. Os vírus humanos sensíveis incluem citomegalovírus humano (CMVH), vírus *herpes simplex* tipo 1 e tipo 2 (HSV-1 e HSV-2), herpes - vírus humano tipo 6, tipo 7 e tipo 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), vírus Epstein-Barr (EBV), vírus varicela zoster (VZV) e vírus da hepatite B. Os estudos clínicos limitaram-se à avaliação da eficácia nos doentes com infeção pelo CMV.

Em células infetadas pelo CMV, o ganciclovir é inicialmente fosforilado a monofosfato de ganciclovir, pela cinase proteica viral, UL97. Ocorre fosforilação adicional por várias cinases celulares para produzir o trifosfato de ganciclovir, que é lentamente metabolizado a intracelularmente. Demonstrou-se que isto ocorre em células infetadas por HSV e CMVH, com semividas de 18 e 6-24 horas, respetivamente, após remoção do ganciclovir extracelular. Como a fosforilação depende largamente da cinase viral, a fosforilação do ganciclovir ocorre preferencialmente nas células infetadas por vírus.

A atividade virustática do ganciclovir é o resultado da inibição da síntese do ADN viral por: (1) inibição competitiva da incorporação do trifosfato de desoxiguanosina no ADN pela polimerase do ADN e (2) incorporação do trifosfato de ganciclovir no ADN viral, causando a interrupção do alongamento do ADN viral, ou este seja muito limitado.

Atividade antiviral

O valor da atividade antiviral *in vitro*, determinado pelo CI_{50} do ganciclovir contra o CMV, está no intervalo de 0,08 μ M (0,02 μ g/mL) a 14 μ M (3,5 μ g/mL).

Eficácia e segurança clínicas

Resistência viral

A possibilidade de ocorrer resistência viral deve ser considerada nos doentes que demonstraram, repetidamente, uma resposta clínica pouco significativa ou excreção viral contínua durante o tratamento.

A resistência viral ao ganciclovir pode surgir por seleção de mutações no gene da cinase viral (UL97) responsável pela monofosforilação do ganciclovir e/ou no gene da polimerase viral (UL54). Os vírus que contêm mutações no gene UL97 são resistentes apenas ao ganciclovir, enquanto que os vírus com mutações no gene UL54 são resistentes ao ganciclovir, mas podem mostrar uma resistência cruzada a outros antivíricos que também alvo da polimerase viral.

População pediátrica

Num estudo prospetivo, 36 doentes pediátricos gravemente imunocomprometidos (6 meses - 16 anos de idade) com infeção pelo VIH e CMV receberam ganciclovir intravenoso na dose de 5 mg/kg por

dia durante 2 dias, seguido de ganciclovir oral durante uma mediana de 32 semanas. O ganciclovir foi eficaz com um perfil de toxicidade semelhante ao observado em adultos. O ganciclovir foi associado a uma diminuição na detecção de CMV por cultura ou por reação em cadeia da polimerase. A neutropenia foi a única reação adversa grave observada durante o estudo e, embora nenhuma das crianças tenha necessitado de interromper o tratamento, 4 necessitaram de tratamento com fator estimulante das colônias de granulócitos (G-CSF) para manter a contagem absoluta de neutrófilos > 400 células/mm³.

Num estudo retrospectivo, 122 recetores pediátricos de transplante hepático (16 dias - 18 anos de idade, mediana de idades de 2,5 anos) receberam no mínimo durante 14 dias 5 mg/kg de ganciclovir intravenoso, duas vezes por dia, seguido de monitorização preventiva de CMV por PCR. Quarenta e três doentes foram considerados de alto risco para CMV e 79 de risco de rotina. Foi detetada infeção assintomática de CMV por PCR em 34,4% dos indivíduos, sendo mais provável nos recetores de alto risco do que nos de risco de rotina (58,1% vs 21,8%, $p = 0,0001$). Doze indivíduos (9,8%) desenvolveram doença por CMV (8 alto risco *versus* 4 risco de rotina, $p = 0,03$). Três indivíduos desenvolveram rejeição aguda no prazo de 6 meses de detecção de CMV, mas CMV foi precedido de rejeição em 13 indivíduos. Não houve mortes secundárias a CMV. Um total de 38,5% dos indivíduos foram poupados a medicamentos antivíricos para além das suas profilaxias pós-operatórias iniciais.

Numa análise retrospectiva, a segurança e eficácia de ganciclovir foi comparada com valganciclovir em 92 doentes pediátrico transplantados renais e/ou hepáticos (7 meses -18 anos de idade, mediana de idades de 9 anos). Todas as crianças receberam 5 mg/kg de ganciclovir intravenoso, duas vezes por dia, durante 2 semanas após o transplante. As crianças tratadas antes de 2004, em seguida, receberam ganciclovir por via oral, 30 mg/kg/dose até 1 g/dose, três vezes por dia ($n=41$), enquanto que as crianças tratadas depois de 2004 receberam valganciclovir até 900 mg uma vez ao dia ($n=51$). A incidência global de CMV foi de 16% (15/92 doentes). O tempo até ao início da infeção por CMV foi comparável em ambos os grupos.

Num estudo controlado, aleatorizado, 100 recém-nascidos (≤ 1 mês de idade) com doença congénita sintomática por CMV com envolvimento do SNC receberam durante 6 semanas 6 mg/kg de ganciclovir intravenoso a cada 12 horas ou nenhum tratamento. Dos 100 doentes inscritos, 42 preencheram todos os critérios do estudo e tiveram avaliações audiométricas iniciais e de seguimento após 6 meses. Destes, 25 receberam ganciclovir e 17 não receberam nenhum tratamento. Vinte e um dos 25 tratados com ganciclovir melhoraram a audição ou mantiveram a audição normal desde o início até aos 6 meses em comparação com 10/17 doentes do grupo controlo (84% e 59%, respetivamente $p = 0,06$). Nenhum dos doentes tratados com ganciclovir teve deterioração da audição desde o início até aos 6 meses, em comparação com 7 doentes do grupo controlo ($p < 0,01$). Um ano após início do estudo, 5/24 dos tratados com ganciclovir e 13/19 doentes do grupo controlo tiveram uma deterioração da audição ($p < 0,01$). Durante o decorrer do estudo, 29/46 dos doentes tratados com ganciclovir tiveram neutropenia, em comparação com 9/43 doentes do grupo controlo ($p < 0,1$). Ocorreram 9 mortes durante o estudo, 3 no grupo do ganciclovir e 6 no grupo de controlo. Nenhuma morte foi relacionada o medicamento em estudo.

Num estudo controlado, aleatorizado de Fase III, 100 recém-nascidos (3-33 dias de idade, mediana de idade de 12 dias) com infeção congénita sintomática grave por CMV, com envolvimento do SNC, receberam 6 mg/kg de ganciclovir intravenoso duas vezes por dia durante 6 semanas ($n=48$) ou não receberam tratamento antivírico ($n=52$). Os lactentes que receberam ganciclovir tiveram melhoria nos resultados do neurodesenvolvimento aos 6 e 12 meses, em comparação com aqueles que não receberam tratamento antivírico. Embora os tratados com ganciclovir tenham tido menos atrasos e mais resultados neurológicos normais, a maioria ainda estavam aquém do desenvolvimento considerado normal às 6 semanas, 6 meses ou 12 meses de idade. A segurança não foi avaliada neste estudo.

Um estudo retrospectivo investigou o efeito do tratamento antivírico sobre a perda de audição de início tardio em lactentes com infeção congénita por CMV (4-34 meses de idade, com idade média de $10,3 \pm 7,8$ meses, mediana de idade de 8 meses). O estudo incluiu 21 lactentes com audição normal no nascimento, que desenvolveram perda auditiva de início tardio. O tratamento antivírico consistiu em:

-5 mg/ kg de Ganciclovir intravenoso, por dia durante 6 semanas, seguidos por 17 mg / kg de valganciclovir por via oral, duas vezes por dia durante 6 semanas e depois diariamente até 1 ano de idade, ou
- 17 mg/kg de Valganciclovir oral, duas vezes por dia durante 12 semanas e em seguida diariamente durante 9 meses.

Nenhuma das crianças necessitou de um implante coclear e perda auditiva melhorou em 83% dos ouvidos afetados pela perda auditiva no início do estudo. A neutropenia foi o único efeito secundário notificado e não foi necessário interromper o tratamento em qualquer doente.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas do ganciclovir foram avaliadas em doentes seropositivos ao VIH e CMV, doentes com SIDA e com retinite por CMV e em doentes com transplante de órgãos sólidos.

Distribuição

O volume de distribuição do ganciclovir administrado por via intravenosa é correlacionado com o peso do corpo. O volume de distribuição em estado estacionário varia entre 0,54-0,87 l/kg. A ligação às proteínas plasmáticas foi de 1%-2% sobre as concentrações de ganciclovir de 0,5 e 51 µg/mL. O ganciclovir penetra no fluido cerebrospinal, onde as concentrações observadas atingem 24% -67% das concentrações plasmáticas.

Biotransformação

O ganciclovir não é metabolizado numa extensão significativa.

Eliminação

O ganciclovir é predominantemente eliminado por excreção renal através de filtração glomerular e secreção tubular ativa do ganciclovir inalterado. Em doentes com função renal normal, mais do que 90% da dose de ganciclovir administrada intravenosamente é recuperada inalterada na urina em 24 horas. A depuração sistémica média variou entre $2,64 \pm 0,38$ mL/min/kg (N=15) e $4,52 \pm 2,79$ mL/min/kg (N=6) e a depuração renal variou entre $2,57 \pm 0,69$ mL/min/kg (N=15) e $3,48 \pm 0,68$ mL/min/kg (N=20), correspondendo a 90% - 101% do ganciclovir administrado. Em doentes sem insuficiência renal as semividas variaram de $2,73 \pm 1,29$ (N=6) a $3,98 \pm 1,78$ horas (N=8).

Linearidade/não linearidade

O ganciclovir intravenoso exhibe uma farmacocinética linear em todo o intervalo de 1.6-5.0 mg/kg.

Doentes com compromisso renal

A depuração plasmática total do ganciclovir está linearmente correlacionada com a depuração da creatinina. Em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, foram observadas médias sistémicas de depuração de 2,1, 1 e 0,3 mL/min/kg. Os doentes com compromisso renal têm um aumento da semivida de eliminação e, dependendo da função renal, varia entre cerca de 6 a 17 horas (ver secção 4.2 para modificações de dose necessárias em doentes com compromisso renal).

Creatinina sérica (μmol/L)	Depuração da creatinina (mL/min)	Depuração plasmática sistémica média de ganciclovir (mL/min)	Semivida plasmática média de ganciclovir (horas)
< 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

Doentes com compromisso renal em hemodiálise

A hemodiálise reduz as concentrações plasmáticas de ganciclovir em cerca de 50% após administração intravenosa durante uma sessão de 4 horas de hemodiálise.

Durante uma hemodiálise intermitente, a depuração do ganciclovir estimada variou entre 42-92 mL/min, originando semividas intradialíticas de 3,3-4,5 horas. A fração de ganciclovir eliminada numa única sessão de diálise variou de 50% a 63%. A depuração estimada do ganciclovir para uma diálise contínua foi mais baixa (4,0-29,6 mL/min), mas originou uma maior eliminação de ganciclovir durante o intervalo de dose.

População pediátrica

A farmacocinética do ganciclovir intravenoso foi estudada em 27 recém-nascidos com idade entre os 2-49 dias, após doses de 4 mg/kg (N=14) e 6 mg/kg (N=13). A C_{max} média foi de $5,5 \pm 1,6$ μg/mL com 4 mg/kg e $7,0 \pm 1,6$ μg/mL com 6 mg/kg. Os valores médios do volume de distribuição do estado estacionário ($0,7$ l/kg) e da depuração sistémica ($3,15 \pm 0,47$ mL/min/kg com 4mg/Kg e $3,55 \pm 0,35$ mL/min/kg com 6 mg/mL) foram comparáveis aos observados nos adultos com função renal normal.

A farmacocinética do ganciclovir intravenoso também foi estudada em lactentes e crianças com função renal normal e com idades entre os 9 meses-12 anos. As características farmacocinéticas do ganciclovir foram as mesmas após administração intravenosa de 5mg/kg em dose única e em dose múltipla (q12h). As exposições, medidas através da $AUC_{0-\infty}$ média, nos Dias 1 e 14, foram $19,4 \pm 7,1$ e $24,1 \pm 14,6$ μg.h/mL, respetivamente, e os valores de C_{max} correspondentes foram $7,59 \pm 3,21$ (Dia 1) e $8,31 \pm 4,9$ μg/mL (Dia 14). Estes intervalos de exposição foram comparáveis aos observados nos adultos. Os valores correspondentes à depuração sistémica média, depuração renal média e semivida de eliminação média foram de $4,66 \pm 1,72$ mL/min/kg, $3,49 \pm 2,40$ mL/min/kg e $2,49 \pm 0,57$ h, respetivamente. A farmacocinética do ganciclovir intravenoso em lactentes e crianças foi consistente com a observada em recém-nascidos e adultos.

Idosos

Não foram realizados estudos em adultos com mais de 65 anos de idade.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O ganciclovir foi mutagénico em células de linfoma de ratinho e clastogénico em células de mamíferos. Estes resultados são consistentes com resultados positivos obtidos em estudos de carcinogenicidade no ratinho, com ganciclovir. O ganciclovir é um potencial cancerígeno.

O ganciclovir causa diminuição da fertilidade e teratogenicidade em animais. Tendo por base estudos realizados no animal onde a inibição da espermatogénese foi induzida por exposição a concentrações sistémicas de ganciclovir abaixo dos níveis terapêuticos, considera-se provável que o ganciclovir possa causar inibição da espermatogénese no homem.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6. Não utilize água para preparações injetáveis bacteriostática contendo parabenos (para-hidroxibenzoatos) uma vez que estes são incompatíveis com Cymevene e podem causar precipitação

6.3 Prazo de validade

3 anos

Após reconstituição:

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada para o produto reconstituído durante 12 horas a 25°C após dissolução com água para preparações injetáveis. Não refrigerar ou congelar.

Do ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos de conservação e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

Após diluição:

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 24 horas a 2-8 ° C (não congelar).

Do ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão de Cymevene deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos de conservação e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ser superiores a 24 horas a 2 ° C a 8 ° C, a menos que a reconstituição e diluição tenham sido realizadas em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de conservação.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis de vidro de dose única de 10 mL, com rolha de borracha laminada de fluoro-resina e fecho de alumínio com tampa *flip-off*.

Disponível em embalagens de 1 frasco para injetáveis ou 5 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Deve ter-se cuidado na manipulação do Cymevene.

Uma vez que Cymevene é considerado um potencial teratogénico e cancerígeno em humanos, deve ser manuseado com cuidado. Evitar a inalação ou contacto direto do pó contido nos frascos para injetáveis ou contacto direto da solução reconstituída com a pele e membranas mucosas. As soluções do Cymevene são alcalinas (pH~11). Em caso de contacto, lavar abundantemente com água e sabão e lavar os olhos abundantemente com água corrente.

Preparação do concentrado reconstituído:

Deve ser utilizada uma técnica asséptica em toda a reconstituição do liofilizado de Cymevene.

1. A tampa *flip-off* deve ser removida para expor a porção central da tampa de borracha. Retirar 10 mL de água para preparações injetáveis com uma seringa e em seguida injetar lentamente através do centro da rolha de borracha para o interior do frasco para injetáveis apontando a agulha na direção da parede do frasco para injetáveis. **Não utilize água para preparações injetáveis bacteriostática contendo parabenos (para-hidroxibenzoatos), uma vez que estes são incompatíveis com Cymevene.**
2. O frasco para injetáveis deve ser rodado suavemente, a fim de assegurar o humedecimento completo do produto.
3. O frasco para injetáveis deve ser girado/rodado suavemente durante alguns minutos para se obter uma solução reconstituída transparente.
4. A solução reconstituída deve ser verificada cuidadosamente para garantir que o produto está em solução e praticamente livre de partículas visíveis antes da diluição com solvente compatível. As soluções reconstituídas de Cymevene variam na cor desde incolores a amarelo claro.

Para condições de conservação do concentrado reconstituído, ver secções 6.3

Preparação da solução final diluída para perfusão

Com base no peso do doente deve retirar-se do frasco para injetável o volume adequado com uma seringa e diluir posteriormente numa solução de perfusão adequada. Adicionar um volume de 100 mL de solvente à solução reconstituída. Não são recomendadas concentrações de perfusão superiores a 10 mg/mL. As soluções de cloreto de sódio, dextrose a 5%, soluções de Ringer ou lactato de Ringer são consideradas química ou fisicamente compatíveis com Cymevene.

Cymevene não deve ser misturado com outros produtos de administração intravenosa.

A solução diluída deve então ser administrada por perfusão intravenosa durante 1 hora, conforme indicado na secção 4.2. Não administrar por injeção intramuscular ou subcutânea pois pode causar irritação do tecido grave devido ao pH elevado (~11) da solução de ganciclovir.

Para condições de conservação da solução diluída para perfusão, ver secção 6.3.

Eliminação

Para utilização única. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: {DD de mês de AAAA}

Data da última renovação: {DD de mês de AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

<{MM/AAAA}>

<{DD/MM/AAAA}>

<{DD de mês de AAAA}>

<[A ser completado nacionalmente]>

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

{Nome (de fantasia) e nomes associados (ver Anexo I) dosagem forma farmacêutica}
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Ganciclovir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA (S)

Cada frasco para injetáveis contém ganciclovir sódico equivalente a 500 mg de ganciclovir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém sódio. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão.

1 frasco para injetáveis

5 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para uso intravenoso após reconstituição e diluição.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Evitar contacto direto ou inalação do pó contido no frasco para injetáveis ou contato direto da solução com a pele ou membranas mucosas.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

{Nome (de fantasia) e nomes associados (ver Anexo I) dosagem forma farmacêutica}
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Ganciclovir
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

500 mg

6. OUTRAS

FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Cymevene e nomes associados (ver Anexo I) 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]
ganciclovir

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Cymevene e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Cymevene
3. Como utilizar Cymevene
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Cymevene
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Cymevene e para que é utilizado

O que é Cymevene

Cymevene contém a substância ativa ganciclovir. Esta pertence a um grupo chamado medicamentos antivíricos.

Para que é utilizado Cymevene

Cymevene é utilizado para tratar doenças causadas por um vírus chamado citomegalovírus (CMV) em doentes que têm um sistema imunitário fraco. É também usado para prevenir a infeção por CMV depois de um transplante de órgão ou durante a quimioterapia.

É utilizado em adultos e adolescentes com 12 anos ou mais anos.

- O vírus pode afetar qualquer parte do corpo. Isto inclui a retina na parte posterior do olho - isto significa que o vírus pode causar problemas de visão.
- O vírus pode afetar qualquer pessoa, mas é um problema particularmente em pessoas com um sistema imunitário fraco. Nestas pessoas o vírus CMV pode provocar uma doença grave. Um sistema imunitário fraco pode ser causado por outras doenças (tais como SIDA) ou medicamentos (tais como quimioterapia e imunossuppressores).

2. O que precisa de saber antes de utilizar Cymevene

Não utilize Cymevene se:

- se tem alergia ao ganciclovir, valganciclovir ou qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se está a amamentar (ver a subsecção \Amamentação)

Não utilize Cymevene se alguma das situações acima se aplicar a si. Se não tiver certeza, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Cymevene

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Cymevene se;

- tem alergia ao aciclovir, valaciclovir, penciclovir ou famciclovir - estes são outros medicamentos utilizados para infeções virais.
- tem uma baixa contagem de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos ou plaquetas - o seu médico irá fazer-lhe análises ao sangue antes de começar o seu tratamento e durante o tratamento
- tem tido problemas com as suas contagens de células sanguíneas causadas por medicamentos no passado
- tem problemas nos rins - o seu médico terá de dar-lhe uma dose mais baixa e verificar as suas contagens de células sanguíneas mais frequentemente durante o tratamento
- está a fazer radioterapia.

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Cymevene.

Esteja atento aos efeitos secundários

Cymevene pode causar alguns efeitos secundários graves sobre os quais precisa de informar imediatamente com o seu médico. Esteja atento a estes enquanto estiver a tomar Cymevene - o seu médico poderá dizer-lhe para parar de tomar Cymevene e pode necessitar de tratamento médico urgente:

- contagens de glóbulos brancos baixas - com sinais de infeção, tais como dor de garganta, úlceras na boca ou febre
- contagens de glóbulos vermelhos baixas - os sinais incluem sentir falta de ar ou cansaço, palpitações ou pele pálida
- nível de plaquetas baixo - os sinais incluem hemorragia ou ter nódos negros mais facilmente do que o habitual, sangue na urina ou fezes ou sangramento nas gengivas, a hemorragia pode ser grave
- reação alérgica - os sinais podem incluir pele vermelha e com comichão, inchaço da garganta, face, lábios ou boca, dificuldade em engolir ou respirar.

Informe o seu médico imediatamente se tiver qualquer um dos efeitos secundários graves acima. Para mais informações, Ver Efeitos secundários graves no topo da secção 4.

Exames e análises

Enquanto estiver a utilizar Cymevene seu médico irá fazer exames ao sangue regulares. Isto é para verificar se a dose que está a utilizar é correta para si. Durante as primeiras 2 semanas, estes exames ao sangue serão feitos com frequência. Depois os exames serão feitos com menos frequência.

Crianças e adolescentes

A informação sobre o Cymevene ser seguro ou eficaz em crianças com menos de 12 anos é limitada

Outros medicamentos e Cymevene

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, ou tiver tomado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- imipenem /cilastatina - usado para infeções bacterianas,
- pentamidina - usado para infeções parasitárias ou pulmonares,
- flucitosina, anfotericina B - usado para infeções fúngicas,
- trimetoprim, trimetoprim/sulfametoxazol, dapsona - usado para infeções bacterianas,
- probenecida - usada para a gota,
- micofenolato mofetil - usado após um transplante de órgão,
- vincristina, vinblastina, doxorubicina – usados para o cancro,
- hidroxiureia - usado para um problema chamado policitemia, anemia falciforme e cancro,
- didanosina, estavudina, zidovudina ou quaisquer outros medicamentos usados para o VIH.

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Cymevene.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Gravidez

Cymevene não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que os benefícios para a mãe superem os possíveis riscos para o feto

Se está grávida ou pensa estar grávida, não utilize este medicamento exceto se o médico lhe indicar. Isto é porque Cymevene pode prejudicar o feto.

Contraceção

Não deve engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento. Isto é porque pode prejudicar o feto.

Mulheres

Se é uma mulher que pode engravidar – utilize contraceção enquanto estiver a utilizar Cymevene.

Faça isso também durante, pelo menos, 30 dias após ter parado de utilizar Cymevene.

Homens

Se é um homem cuja parceira pode engravidar - utilize um método contraceptivo de barreira (como preservativos) enquanto estiver a utilizar Cymevene. Faça isso também durante, pelo menos, 90 dias após ter parado de utilizar Cymevene.

Se você ou a sua parceira engravidar, enquanto estiver a utilizar Cymevene, fale com o seu médico imediatamente.

Amamentação

Não utilize Cymevene se estiver a amamentar. Se o seu médico quer que comece a utilizar Cymevene, deve parar de amamentar antes de começar a utilizar o medicamento. Isto porque o Cymevene pode passar para o leite materno.

Fertilidade

Cymevene pode afetar a fertilidade. Cymevene pode parar temporariamente ou permanentemente a produção de esperma em homens. Se planeia ter filhos, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Cymevene.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir-se sonolento, tonto, confuso e instável, ou pode perder o equilíbrio ou ter convulsões durante a utilização de Cymevene. Se isto acontecer, não conduza ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Cymevene contém sódio

Cymevene contém 43 mg de sódio em cada dose de 500 mg. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

3. Como utilizar Cymevene

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Utilizar este medicamento

Cymevene ser-lhe-á administrado por um médico ou enfermeiro. Será administrado através de um tubo na sua veia. Isto é chamado uma perfusão intravenosa e habitualmente demora uma hora.

A dose de Cymevene varia de um doente para outro. O seu médico irá determinar a dose que necessita. Vai depender:

- do seu peso
- da sua idade
- de como os seus rins estão a funcionar
- das suas contagens sanguíneas
- do motivo pelo qual está a utilizar o medicamento.

A frequência com que terá de utilizar Cymevene a duração da sua utilização também irá variar.

- Habitualmente, irá começar por uma ou duas perfusões a cada dia.
- Se tiver duas perfusões por dia, irá continuar por um período até 21 dias.
- Seguidamente, o médico pode prescrever a perfusão, uma vez por dia.

Pessoas com problemas de rins ou de sangue

Se tiver quaisquer problemas de rins ou de sangue o seu médico poderá sugerir uma dose menor de Cymevene e verificar as suas contagens de células sanguíneas mais frequentemente durante o tratamento.

Se utilizar mais Cymevene do que deveria

Se pensa que lhe foi administrado demasiado Cymevene fale com o seu médico ou dirija-se ao hospital imediatamente. Pode ter os seguintes sintomas caso utilize demasiado:

- dor de estômago, diarreia e vômitos
- tremores ou convulsões
- sangue na urina
- problemas nos rins ou fígado
- alterações nas contagens das células do sangue.

Se parar de utilizar Cymevene

Não pare de utilizar Cymevene sem falar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos secundários graves

Informe o seu médico imediatamente se tiver qualquer um dos seguintes efeitos secundários graves - o seu médico poderá dizer-lhe para parar de tomar Cymevene e pode necessitar de tratamento médico urgente:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- baixas contagens de glóbulos brancos - com sinais de infeção, tais como dor de garganta, úlceras na boca ou febre
- baixas contagens de glóbulos vermelhos – os sinais incluem a sentir falta de ar ou cansaço, palpitações ou pele pálida.

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- baixo nível de plaquetas - os sinais incluem hemorragia ou ter nódoas negras mais facilmente do que o habitual, sangue na urina ou fezes ou sangramento nas gengivas, a hemorragia pode ser grave.

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- reação alérgica - os sinais podem incluir, pele vermelha e com comichão, inchaço da garganta, face, lábios ou boca, dificuldade em engolir ou respirar.

Informe o seu médico imediatamente se você tiver algum dos efeitos secundários acima.

Outros efeitos secundários

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver qualquer um dos seguintes efeitos secundários:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- diarreia
- sensação de falta de ar.

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- dor de cabeça
- dificuldade em dormir
- febre, arrepios ou suores noturnos
- sensação de cansaço, tonturas, fraqueza ou mal-estar geral
- sentir-se deprimido, ansioso, confuso ou ter pensamentos anormais
- dor
- dor de ouvido
- entorpecimento ou fraqueza nas mãos ou pés, o que pode afetar o seu equilíbrio
- dor muscular ou espasmos
- dor nas costas, peito ou nas articulações
- problemas de visão ou dor nos olhos
- eczema, problemas de pele, comichão
- alterações na sensibilidade ao tato, formigueiro, cócegas, picadas ou sensação de ardor
- convulsões
- tosse
- sentir-se ou estar doente
- problemas a engolir
- alterações no paladar
- perda de apetite, anorexia ou perda de peso
- dor de estômago, obstipação, flatulência, indigestão
- infecção urinária – os sinais incluem febre, urinar com mais frequência, dor ao urinar
- aftas e candidíase oral
- infecção bacteriana na pele – os sinais incluem pele vermelha, inchada e com dor
- septicemia (sepsis)
- alterações na contagem de células sanguíneas
- problemas de fígado e rim verificados em exames
- uma reação na pele onde o medicamento foi injetado - tais como inflamação, dor e inchaço.

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- perda de cabelo
- surdez
- úlceras na boca
- urticária, pele seca
- sentir-se agitado ou nervoso
- infecção no olho (conjuntivite)
- pensamentos ou sentimentos anormais, perder o contato com a realidade
- sangue na urina
- tremor, agitação
- estômago inchado
- batimento cardíaco irregular
- pressão arterial baixa, o que pode fazê-lo sentir tonturas ou desmaios
- problemas graves nos rins renais demonstrados em exames

- contagem do número de glóbulos vermelhos baixa demonstrados em exames
- infertilidade nos homens - consulte a secção "Fertilidade"
- pancreatite - os sinais são dor de estômago grave que se espalha até às costas.

Raros: podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas

- erupção cutânea
- alucinações - ouvir ou ver coisas que não são reais.

Os efeitos secundários em crianças e adolescentes

Os efeitos secundários seguintes são mais prováveis em crianças:

- febre
- dor de estômago
- contagens de glóbulos brancos baixas.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V*](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Cymevene

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Pó: Não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Após reconstituição:

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada para o produto reconstituído durante 12 horas a 25 ° C após dissolução com água para preparações injetáveis. Não refrigerar ou congelar.

Do ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo de conservação e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

Após diluição em soluções de perfusão (cloreto de sódio a 0,9%, dextrose a 5%, solução de Ringer ou solução de lactato de Ringer para injetáveis):

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 24 horas a 2 - 8 ° C (não congelar).

Do ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão de Cymevene deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, o tempo de conservação e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ser superiores a 24 horas a 2°C a 8°C, a menos que a reconstituição e diluição tenham sido realizadas em condições assépticas controladas e validadas. Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o meio ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Cymevene

- A substância ativa é ganciclovir. Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de ganciclovir como ganciclovir sódico. Após reconstituição do pó, 1 mL da solução contém 50 mg de ganciclovir.
- Os outros componentes são água para injetáveis, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.

Qual o aspeto de Cymevene e conteúdo da embalagem

Cymevene é um pó branco a esbranquiçado para concentrado para solução para perfusão, fornecido num frasco de vidro para injetáveis, com rolha de borracha e fecho de alumínio com tampa *flip-off*. As soluções reconstituídas de Cymevene variam na cor de incolores a amarelo claro.

Os frascos para injetáveis de Cymevene são fornecidos em embalagens de 1 ou 5. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) com os seguintes nomes:

<{Nome do Estado Membro}> <{Nome do Medicamento}>

<{Nome do Estado Membro}> <{Nome do Medicamento}>

Este folheto foi revisto pela última vez em <{ MM/AAAA}> <{mês de AAAA}>.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia do Medicamento: <http://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

INSTRUÇÕES PARA UTILIZAÇÃO E MANUSEAMENTO

Por favor consulte o Resumo das Características do Medicamento para a informação completa sobre a prescrição.

Modo de administração

Atenção:

O ganciclovir tem que ser administrado por perfusão intravenosa ao longo de 1 hora numa concentração que não exceda 10 mg/mL. Não administrar por injeção intravenosa rápida ou em bólus porque os níveis plasmáticos excessivos resultantes podem aumentar a toxicidade do ganciclovir.

Não administrar por injeção intramuscular ou subcutânea pois pode provocar irritação grave dos tecidos devido ao pH elevado (~11) das soluções de ganciclovir.

Não deve ser excedida a posologia, a frequência e a velocidade de perfusão recomendadas.

Cymevene é um pó para solução para perfusão. Após reconstituição, Cymevene é uma solução incolor a ligeiramente amarelada, praticamente livre de partículas visíveis.

A perfusão deve ser administrada numa veia com fluxo sanguíneo adequado, preferencialmente através de uma cânula de plástico

Deve ter-se cuidado na manipulação do Cymevene.

Uma vez que Cymevene é considerado um potencial teratígeno e cancerígeno em humanos, deve ser manuseado com cuidado. Evitar a inalação ou contacto direto do pó contido nos frascos pra injetáveis ou contacto direto da solução reconstituída com a pele e membranas mucosas. As soluções do Cymevene são alcalinas (pH~11). Em caso de contacto, lavar abundantemente com água e sabão e lavar os olhos abundantemente com água corrente.

Preparação do concentrado reconstituído:

Deve ser utilizada uma técnica asséptica em toda a reconstituição do liofilizado de Cymevene.

1. A tampa *flip-off* deve ser removida para expor a porção central da tampa de borracha. Retirar 10 mL de água para preparações injetáveis com uma seringa e em seguida injetar lentamente através do centro da rolha de borracha para o interior do frasco para injetáveis apontando a agulha na direção da parede do frasco. **Não utilize água para preparações injetáveis bacteriostática contendo parabenos (para-hidroxibenzoatos), uma vez que estes são incompatíveis com Cymevene.**
2. O frasco para injetáveis deve ser rodado suavemente, a fim de assegurar o humedecimento completo do produto.
3. O frasco para injetáveis deve ser girado/rodado suavemente durante alguns minutos para se obter uma solução reconstituída transparente.
4. A solução reconstituída deve ser verificada cuidadosamente para garantir que o produto está em solução e praticamente livre de partículas visíveis antes da diluição com solvente compatível. As soluções reconstituídas de Cymevene variam na cor desde incolores a amarelo claro.

Preparação da solução final diluída para perfusão

Com base no peso do doente deve retirar-se do frasco para injetável o volume adequado com uma seringa e diluir posteriormente numa solução de perfusão adequada. Adicionar um volume de 100 mL de solvente à solução reconstituída. Não são recomendadas concentrações de perfusão superiores a 10 mg/mL. As soluções de cloreto de sódio, dextrose a 5%, soluções de Ringer ou lactato de Ringer são consideradas química ou fisicamente compatíveis com Cymevene.

Cymevene não deve ser misturado com outros produtos de administração intravenosa.

A solução diluída deve então ser administrada por perfusão intravenosa durante 1 hora, conforme indicado na secção 4.2. Não administrar por injeção intramuscular ou subcutânea pois pode causar irritação do tecido grave devido ao pH elevado (~11) da solução de ganciclovir.

Eliminação

Para utilização única. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.