Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Cymevene 500 mg/10 ml polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione

ganciclovir

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

- 1. Che cos'è Cymevene e a cosa serve
- 2. Cosa deve sapere prima di usare Cymevene
- 3. Come usare Cymevene
- 4. Possibili effetti indesiderati
- 5. Come conservare Cymevene
- 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Cymevene e a cosa serve

Cymevene contiene il principio attivo ganciclovir.

Appartiene a un gruppo di medicinali chiamati "antivirali" che combattono le infezioni causate da virus.

Cymevene si usa:

- per la prevenzione e il trattamento delle infezioni gravi causate da un virus chiamato Citomegalovirus, che mettono a rischio la vita o la vista dei pazienti che hanno una funzione immunitaria debole (pazienti immunocompromessi)
- per la prevenzione delle infezioni causate da Citomegalovirus in pazienti che hanno ricevuto un trapianto di organo.

2. Cosa deve sapere prima di usare Cymevene

Non usi Cymevene

- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se è allergico al valganciclovir
- se è allergico all'aciclovir o al valaciclovir (medicinali utilizzati per trattare altre infezioni virali), poiché sono sostanze dalla struttura chimica simile al ganciclovir
- se sta allattando al seno (vedere paragrafo "Gravidanza, allattamento e fertilità").

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Cymevene:

- se è in gravidanza o è una donna in età fertile, oppure se lei è un uomo e la sua partner può iniziare una gravidanza. L'uso di Cymevene può essere dannoso per il feto (vedere paragrafo "Gravidanza, allattamento e fertilità")
- se ha problemi a carico del sangue (basso numero di globuli bianchi, globuli rossi e piastrine). Il medico le farà eseguire degli esami del sangue prima di iniziare il trattamento e

- altri esami durante il periodo in cui usa Cymevene (vedere paragrafo "Come usare Cymevene" e "Possibili effetti indesiderati")
- se ha già sofferto in passato di problemi a carico del sangue (emocitopenia preesistente) anche correlati all'uso di medicinali o se sta eseguendo trattamenti di radioterapia
- se ha problemi ai reni. Il medico le può prescrivere una dose ridotta e potrebbe sottoporla con frequenza ad esami del sangue durante il trattamento (vedere paragrafo "Come usare Cymevene")
- se è già in terapia con imipenem-cilastatina, didanosina, medicinali mielosoppressivi (es. zidovudina) o altri medicinali che interferiscono con la funzionalità dei reni (vedere paragrafo "Cymevene e altri medicinali").

Bambini e adolescenti

Cymevene deve essere usato con estrema cautela, dopo che il medico si sia accertato che i benefici attesi dal trattamento superano i rischi.

Altri medicinali e Cymeyene

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gli effetti di Cymevene possono essere influenzati o influenzare i seguenti medicinali:

- probenecid poiché somministrato insieme a ganciclovir determina un aumento della concentrazione di ganciclovir nel sangue e quindi il medico la terrà sotto stretto controllo per la tossicità da ganciclovir
- zidovudina poichè si è osservato un lieve incremento della sua concentrazione nel sangue quando somministrata in presenza di ganciclovir. Inoltre, poiché sia ganciclovir che zidovudina possono causare la riduzione di alcune cellule del sangue (neutropenia ed anemia), può non tollerare la somministrazione concomitante di entrambi i medicinali a dosaggio pieno
- didanosina poiché la sua concentrazione nel sangue è risultata costantemente aumentata quando somministrata contemporaneamente a ganciclovir e quindi il medico la terrà sotto stretto controllo per l'eventuale comparsa di tossicità da didanosina
- imipenem-cilastatina poiché possono causare convulsioni quando sono somministrati contemporaneamente a ganciclovir. Non usi questi medicinali contemporaneamente a meno che il medico abbia accertato che i potenziali benefici superano i potenziali rischi
- micofenolato mofetile (MMF) poiché somministrato insieme a ganciclovir può dar luogo ad un aumento di un derivato del MMF (MPAG ossia glicuronato dell'acido micofenolico) e delle concentrazioni di ganciclovir. Se lei ha la funzionalità dei reni alterata il medico le prescriverà una dose adatta di ganciclovir e la controllerà attentamente
- zalcitabina poiché può causare, come ganciclovir, perdita di sensibilità nelle mani e nei piedi (neuropatia periferica) e quindi se lei assume contemporaneamente questi medicinali il medico la controllerà attentamente
- trimetoprim poiché somministrato insieme a ganciclovir può aumentare la tossicità per il midollo osseo (mielosoppressione) e quindi entrambi i medicinali le saranno somministrati contemporaneamente solo se il medico ha accertato che i potenziali benefici superano i rischi
- medicinali che contrastano la replicazione delle cellule in rapida divisione (ad esempio dapsone, pentamidina, flucitosina, vincristina, vinblastina, adriamicina, anfotericina B, trimetoprim/sulfamidici, analoghi nucleosidici e idrossiurea) poiché la tossicità può essere aumentata quando ganciclovir è somministrato contemporaneamente o assunto immediatamente prima o dopo tali medicinali
- medicinali che agiscono sui reni (ad esempio_cidofovir, foscarnet e altri medicinali chiamati analoghi nucleosidici) poiché, riducendo l'eliminazione di ganciclovir, ne aumentano la concentrazione nel sangue e quindi la tossicità. Perciò questi medicinali le saranno somministrati contemporaneamente a ganciclovir solo se il medico ha accertato che i potenziali benefici superano i rischi.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con

latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

Gravidanza

Non usi Cymevene se è in gravidanza, a meno che non sia il medico a raccomandarlo, solo se i benefici per lei superano i potenziali rischi per il feto.

L'uso di Cymevene durante la gravidanza può essere dannoso per il nascituro.

Allattamento

Non usi Cymevene se sta allattando. Se il medico decide di farle iniziare il trattamento con Cymevene, deve smettere di allattare prima di usare questo medicinale, in quanto non si può escludere la possibilità che ganciclovir passi nel latte materno e causi gravi reazioni avverse nel bambino.

Fertilità

Se è una donna in età fertile, durante il trattamento con Cymevene deve usare un metodo anticoncezionale efficace.

Se è un uomo e la sua partner può iniziare una gravidanza, deve usare il preservativo durante il trattamento con Cymevene e per 90 giorni dopo la fine del trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Cymevene può causare convulsioni, diminuzione del livello di coscienza (sedazione), capogiri, perdita della coordinazione dei muscoli (atassia) e/o confusione. Tali effetti, se si manifestano, possono disturbare le attività che richiedono vigilanza come la guida di veicoli e l'uso di macchinari.

3. Come usare Cymevene

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il trattamento con Cymevene sarà stabilito dal medico in base alle sue specifiche condizioni cliniche. Cymevene le sarà somministrato solo da personale sanitario mediante infusione in vena.

Pazienti con problemi ai reni

Se ha problemi ai reni, il medico le prescriverà un dosaggio adeguato alla sua condizione.

Pazienti con problemi a carico del sangue

Se ha problemi a carico del sangue, il medico le prescriverà un dosaggio adeguato alla sua condizione.

Pazienti anziani

Se è anziano, il medico stabilirà con particolare cura il dosaggio.

Uso nei bambini e negli adolescenti

Se è un bambino o un adolescente, il medico stabilirà con particolare cura il dosaggio.

Se usa più Cymevene di quanto deve

In caso di assunzione di una dose eccessiva di Cymevene avverta immediatamente il medico o si rechi al più vicino ospedale poiché si possono verificare gravi effetti indesiderati.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati segnalati con l'uso di ganciclovir sono riportati di seguito. Alcuni di essi possono essere causati da malattie preesistenti.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- grave riduzione del numero di globuli bianchi nel sangue (grave neutropenia), riduzione delle particelle del sangue che trasportano l'ossigeno (anemia)
- sensazione di mancanza di respiro o di difficoltà a respirare (dispnea)
- diarrea

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- infezione diffusa causata da batteri o virus nel sangue (sepsi), infiammazione del tessuto cellulare (cellulite), infezioni delle vie urinarie, infezione della bocca causata da un tipo di fungo (candidosi orale)
- riduzione del numero di alcuni tipi di cellule del sangue (grave trombocitopenia, grave leucopenia, pancitopenia)
- diminuzione dell'appetito, perdita dell'appetito (anoressia)
- depressione, ansia, confusione, alterazioni del pensiero
- mal di testa (cefalea), insonnia, alterazione del gusto (disgeusia), ridotta sensibilità al tatto (ipoestesia), sensazione di spilli o formicolio alla pelle (parestesia), perdità di sensibilità nelle mani e nei piedi (neuropatia periferica), convulsioni, capogiri (ad esclusione di vertigini)
- accumulo di liquidi nell'occhio (edema maculare), distacco della retina, macchie nere flottanti, dolore agli occhi
- dolore alle orecchie
- tosse
- nausea, vomito, dolore all'addome, dolore alla parte superiore dell'addome, stitichezza (costipazione), fuoriuscita di gas dall'ano (flatulenza), difficoltà a deglutire (disfagia), difficoltà a digerire (dispepsia)
- alterazione della normale funzione del fegato, aumento nel sangue di alcune sostanze prodotte dal fegato chiamate fosfatasi alcalina e aspartato aminotransferasi
- infiammazione della pelle (dermatite), sudorazione durante la notte, prurito
- mal di schiena, dolore ai muscoli (mialgia), dolore alle articolazioni (artralgia), crampi ai muscoli
- alterazione della funzionalità dei reni
- affaticabilità, febbre, rigidità, dolore, dolore al petto (dolore toracico), malessere, debolezza muscolare (astenia), reazione in sede di iniezione
- perdita di peso, aumento della concentrazione di creatinina nel sangue (creatininemia)

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- riduzione della funzione del midollo osseo (depressione del midollo osseo)
- reazioni allergiche improvvise e gravi (reazioni anafilattiche)
- agitazione, disturbi psicotici
- tremore
- alterazione della visione, infiammazione dell'occhio (congiuntivite)
- sordità
- anomalie del ritmo del cuore (aritmie)
- riduzione della pressione del sangue (ipotensione)
- addome gonfio (distensione addominale), lesioni (ulcerazioni) della bocca, infiammazione del pancreas (pancreatite)
- aumento di una sostanza prodotta dal fegato chiamata alanina aminotransferasi
- perdita di capelli (alopecia), eruzione sulla pelle (orticaria), secchezza della pelle
- presenza di sangue nelle urine (ematuria), problemi ai reni (insufficienza renale)
- sterilità negli uomini.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

<u>www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili</u>. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Cymevene

La soluzione ricostituita, mantenuta nel flaconcino, è stabile per 12 ore a temperatura ambiente; essa non deve essere conservata in frigorifero.

La soluzione diluita per l'infusione deve essere infusa appena possibile entro le 24 ore e deve essere conservata in frigorifero; il congelamento non è consigliato.

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scadenza". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Cymevene

- Il principio attivo è ganciclovir. Ogni flaconcino di polvere contiene 500 mg di ganciclovir.
- Gli altri componenti sono
 - nel flaconcino di polvere: sodio idrossido
 - nella fiala solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Cymevene e contenuto della confezione

Cymevene si presenta sotto forma di polvere e solvente per la preparazione di un concentrato per soluzione per infusione.

La confezione contiene 1 flaconcino di polvere e 1 fiala solvente da 10 ml.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Roche S.p.A Piazza Durante, 11 Milano

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:

Precauzioni per l'impiego e la manipolazione del medicinale

Cymevene deve essere maneggiato con cura. Poiché Cymevene ha evidenziato analogie con medicinali antitumorali (mutagenicità, cancerogenicità) si raccomanda di adottare le precauzioni del caso nelle fasi di utilizzo e smaltimento del prodotto. In particolare devono essere evitati l'inalazione della polvere liofilizzata ed il suo contatto diretto con la pelle. Anche il contatto della soluzione ricostituita con la pelle e le mucose deve essere evitato. Se si verificasse un contatto del genere, lavare accuratamente con acqua e sapone o sciacquare con cura gli occhi con acqua sterilizzata o con acqua corrente in caso l'acqua sterilizzata non sia disponibile.

Le soluzioni di Cymevene sono alcaline con un pH di circa 11.

Posologia

Il dosaggio raccomandato, la frequenza e le modalità di somministrazione devono essere rigorosamente rispettate.

Il trattamento con Cymevene deve essere stabilito in base alle condizioni cliniche dei singoli pazienti, date le variazioni nella risposta terapeutica individuale alle infezioni da Citomegalovirus e la sensibilità individuale agli effetti mielosoppressivi.

Le variazioni posologiche devono essere basate su valutazioni cliniche ed ematologiche regolari.

• Dosaggio standard nel trattamento delle retiniti da Citomegalovirus (in pazienti con funzionalità

renale normale)

<u>Terapia di induzione</u>: 5 mg/kg mediante infusione venosa di 1 ora, ripetuta ogni 12 ore, per una durata di 14 - 21 giorni.

<u>Terapia di mantenimento</u>: 5 mg/kg/die, mediante infusione venosa di 1 ora, per 7 giorni alla settimana oppure 6 mg/kg/die per 5 giorni alla settimana.

• Dosaggio standard per la prevenzione in pazienti sottoposti a trapianto (in pazienti con funzionalità renale normale)

<u>Terapia di induzione</u>: 5 mg/kg mediante infusione venosa di 1 ora, ripetuta ogni 12 ore, per una durata di 7 - 14 giorni.

<u>Terapia di mantenimento</u>: 5 mg/kg/die, mediante infusione venosa di 1 ora, per 7 giorni alla settimana oppure 6 mg/kg/die per 5 giorni alla settimana.

• Istruzioni per posologie particolari

A) Pazienti con alterata funzionalità renale

I livelli di creatinina sierica o di clearance della creatinina devono essere attentamente controllati. Sono richiesti eventuali aggiustamenti del dosaggio, in base ai livelli di clearance della creatinina riportati nella tabella sottostante

	Terapia di induzione	Terapia di mantenimento
CLEARANCE CREATININA (ml/min)	DOSAGGIO	DOSAGGIO
≥70	5,0 mg/kg ogni 12 ore	5,0 mg/kg/die
50 - 69	2,5 mg/kg ogni 12 ore	2,5 mg/kg/die
25 - 49	2,5 mg/kg ogni 24 ore	1,25 mg/kg/die
10 - 24	1,25 mg/kg ogni 24 ore	0,625 mg/kg/die
< 10	1,25 mg/kg 3 volte alla settimana,	0,625 mg/kg 3 volte alla
	dopo emodialisi	settimana

Una stima della correlazione tra clearance della creatinina (ml/min) e creatinina sierica è data dalla seguente formula:

Per le donne = 0,85 x valore degli uomini

B) Pazienti con leucopenia grave, neutropenia, anemia, trombocitopenia e pancitopenia Se si verificasse una significativa riduzione della conta di cellule ematiche, durante la terapia con Cymevene, si raccomanda il trattamento con fattori di crescita delle cellule emopoietiche e/o l'interruzione del trattamento.

C) Pazienti anziani

Dato che il paziente anziano ha sovente una riduzione della funzionalità renale, Cymevene deve essere somministrato in questi casi previo stretto controllo dello stato funzionale del rene.

D) Bambini

Al momento non sono state ancora accertate l'efficacia e la tollerabilità dell'uso di ganciclovir in pediatria, incluso il trattamento delle infezioni da Citomegalovirus congenite o neonatali. L'uso di Cymevene nei bambini deve essere estremamente cauto dato il potenziale potere cancerogeno del farmaco ed i suoi effetti a lungo termine sulla fertilità.

Per tali motivi la somministrazione nel bambino deve essere effettuata dopo attenta valutazione clinica del rapporto rischio-beneficio.

Modalità di preparazione e di somministrazione

Ricostituzione della soluzione nel flaconcino.

- 1) La polvere (500 mg di ganciclovir per flaconcino) deve essere ricostituita al momento della preparazione dell'infusione iniettando 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili nel flaconcino. Non usare soluzioni contenenti para-idrossi-benzoati in quanto possono causare precipitazione del principio attivo.
- 2) Il flaconcino deve essere agitato per permettere lo scioglimento della polvere.
- 3) Tale soluzione deve essere opportunamente controllata, per evitare la presenza di particelle in sospensione, e diluita prima di procedere alla somministrazione.
- 4) La soluzione ricostituita mantenuta nel flaconcino è stabile per 12 ore a temperatura ambiente; essa non deve essere tenuta in frigorifero.

Preparazione e somministrazione della soluzione di infusione.

In base al peso del paziente, il volume/dose appropriato deve essere prelevato dalla soluzione del flaconcino (che ha una concentrazione di ganciclovir pari a 50 mg/ml) ed aggiunto ad una soluzione compatibile con l'infusione.

Le soluzioni compatibili con Cymevene sono: fisiologica, destrosio 5%, Ringer e Ringer-lattato. Non sono consigliate concentrazioni superiori a 10 mg/ml.

Cymevene non deve essere miscelato ad altri prodotti per uso endovenoso.

Poichè per la ricostituzione di Cymevene viene impiegata acqua sterile ma non batteriostatica, la soluzione deve essere infusa appena possibile e comunque entro 24 ore dalla preparazione per ridurre il rischio di contaminazione batterica.

La soluzione deve essere conservata in frigorifero; il congelamento non è consigliato.

La somministrazione endovena o in bolo o troppo rapida deve essere evitata dato il possibile incremento di tossicità di Cymevene dovuto al raggiungimento di livelli plasmatici troppo elevati. La somministrazione intramuscolare o sottocutanea può provocare severa irritazione tissutale a causa del pH (circa 11) della soluzione di ganciclovir.

Il dosaggio raccomandato, la frequenza e le modalità di infusione devono essere rigorosamente rispettate.

Sovradosaggio

Durante studi clinici e post-marketing sono stati riportati casi di sovradosaggio con ganciclovir per via endovenosa. In alcuni di questi casi non sono stati riferiti effetti indesiderati. La maggior parte dei pazienti ha presentato uno o più di questi eventi avversi:

- *tossicità ematologica:* depressione midollare, granulocitopenia, leucopenia, aplasia midollare, neutropenia, pancitopenia
- tossicità epatica: epatiti, alterazioni della funzionalità epatica
- *tossicità renale*: insufficienza renale acuta, aumento della creatinina, peggioramento dell'ematuria in un paziente con una preesistente alterazione della funzione renale
- tossicità gastrointestinale: dolore addominale, diarrea, vomito
- tossicità neurologica: tremore generalizzato, convulsioni

Emodialisi ed idratazione possono essere utili per ridurre i livelli plasmatici in pazienti in cui si è avuto sovradosaggio con Cymevene.