



## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Cymevene 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão

### 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.

Aglomerado sólido branco a esbranquiçado.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Cymevene é indicado em adultos e adolescentes  $\geq 12$  anos de idade para:

- o tratamento de doença por citomegalovírus (CMV) em doentes imunocomprometidos.

- a prevenção da doença por CMV, utilizando terapêutica preventiva, em doentes com imunossupressão induzida por fármacos (por exemplo, após transplante de órgãos ou quimioterapia oncológica).

Cymevene também é indicado desde o nascimento para:

- a prevenção da doença por CMV, utilizando profilaxia universal 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



Adultos e População Pediátrica  $\geq 12$  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 progrida, quer durante tratamento de manutenção quer devido à descontinuação do tratamento com ganciclovir, pode ser novamente tratado através do esquema de tratamento de indução.

População Pediátrica desde o nascimento a  $< 12$  anos de idade:

Os dados pediátricos atualmente disponíveis estão descritos nas secções 5.1 e 5.2, mas não podem ser feitas recomendações relativamente à posologia.

Prevenção de doença por CMV através de tratamento preventivo

Adultos e População Pediátrica  $\geq 12$  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 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 infeção por CMV, devendo ser consultadas as normas orientadoras de tratamento locais.

População Pediátrica desde o nascimento a  $< 12$  anos de idade:

Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 5.1 e 5.2, mas não podem ser feitas recomendações relativamente à posologia.

Prevenção de doença por CMV utilizando profilaxia universal

Adultos e população pediátrica  $> 16$  anos de idade:

5 mg/ Kg administradas 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 baseia-se no risco de infeção por CMV, devendo ser consultadas as normas orientadoras de tratamento locais.

População pediátrica desde o nascimento até  $\leq 16$  anos de idade:

A dose diária única recomendada de ganciclovir administrada por perfusão intravenosa ao longo de uma hora baseia-se na Área de Superfície Corporal (ASC), utilizando a fórmula de ASC Mosteller, e na depuração da creatinina derivada da fórmula Schwartz (CrCLS), e é calculada utilizando a equação abaixo. A duração da profilaxia universal baseia-se no risco de infeção por CMV e deve ser determinada individualmente.

Dose pediátrica (mg) =  $3 \times \text{ASC} \times \text{CrCLS}$  (ver formula de ASC Mosteller e formula da Depuração da Creatinina Schwartz abaixo).

Se depuração da creatinina Schwartz calculada exceder 150 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, então um valor máximo de 150 ml/min/1,73m<sup>2</sup> deve ser utilizado na equação:



$$\text{Mosteller ASC (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Altura (cm)} \times \text{Peso (kg)}}{3600}}$$

$$\text{Depuração Creatinina Schwartz (ml/min/1,73m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{Altura (cm)}}{\text{Creatinina Sérica (mg/dl)}}$$

Onde k= 0,33 para doentes < 1 ano de idade com baixo peso à nascença, 0,45 para doentes < 2 anos, 0,55 para rapazes com idade entre 2 e < 13 anos e raparigas com idade entre 2 a 16 anos, e 0,7 para rapazes com idade entre 13 a 16 anos. Consultar a dosagem de adulto para doentes com idade superior a 16 anos de idade.

Os valores de k disponibilizados baseiam-se no método Jaffe de medição da creatinina sérica, e podem necessitar de correção quando são utilizados métodos enzimáticos.

Recomenda-se que os níveis de creatinina sérica, altura e peso sejam revistos regularmente e a dose alterada de forma apropriada.

Instruções de posologia especiais

Compromisso renal

Os doentes pediátricos (desde o nascimento a  $\leq 16$  anos de idade) com compromisso renal a receber uma dose profilática de ganciclovir calculada utilizando o algoritmo de dose  $3 \times \text{ASC} \times \text{CrCLS}$  não necessitam de alterações de dose adicionais porque esta dose já se encontra ajustada à depuração da creatinina.

Para doentes com 12 ou mais anos de idade com compromisso renal, tratados com base em mg/ Kg de peso corporal para terapêutica preventiva e tratamento da doença por CMV, a dose mg/Kg 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 a receber posologia com base em mg/Kg::

| 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.

#### Compromisso hepático

A segurança e eficácia de Cymevene não foram estudadas em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2)

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 5.2).

#### 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, carcinogénico e comprometeu a fertilidade. Com base em estudos clínicos e não clínicos, 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 falência 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/ $\mu$ l ou a contagem de plaquetas for inferior a 25.000 células/ $\mu$ 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 e em lactentes e recém-nascidos (ver secção 4.8) 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/ $\mu$ l), nos que desenvolveram leucopenia durante a terapêutica



anterior com outras substâncias mielotóxicas, e naqueles com compromisso 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 compromisso 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 crises convulsivas 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 43 mg de sódio por cada frasco de 500 mg, equivalente a 2 % da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

### 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).

##### 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 farmacodinâmicas

##### Imipenem-cilastatina

Foram notificadas crises convulsivas 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.

##### Zidovudina

Tanto a zidovudina como o ganciclovir podem causar neutropenia e anemia. Podem ocorrer interações farmacodinâmicas durante a administração concomitante destes fármacos. Alguns doentes podem não tolerar a terapêutica concomitante com a dosagem completa (ver secção 4.4).

#### Outras interações medicamentosas potenciais

A toxicidade pode ser aumentada quando o ganciclovir é coadministrado com outros fármacos que se sabe serem mielossuppressores ou associado com compromisso renal. Isto inclui anti-infecciosos (como dapsona, pentamidina, flucitosina, anfotericina B, trimetoprim/sulfametoxazol), imunossuppressores (como ciclosporina, tacrolimus micofenolato de mofetil), antineoplásicos (como vincristina, vinblastina, doxorubicina e hidroxureia), bem como nucleosídeos (incluindo zidovudina, estavudina e didanosina) e análogos de nucleosídeos (incluindo tenofovir e adefovir). 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

Num ensaio clínico pequeno, doentes com transplante renal a receber RoValcyte para a profilaxia de CMV, por até 200 dias, demonstraram um impacto de valganciclovir / ganciclovir na espermatogénese, com diminuição da densidade do esperma e da mobilidade avaliadas após conclusão do tratamento. Este efeito pareceu ser reversível, e aproximadamente seis meses após a descontinuação de RoValcyte, a densidade média do esperma e a mobilidade recuperaram para valores comparáveis aos observados no grupo controlo de indivíduos não tratados.

Em estudos em animais, ganciclovir comprometeu a fertilidade em ratinhos macho e fêmea e mostrou inibir a espermatogénese e induzir a atrofia testicular em ratinhos, ratos e cães em doses consideradas clinicamente relevantes.



Com base em estudos clínicos e não clínicos, considera-se provável que ganciclovir possa causar a inibição temporária ou permanente da espermatogénese humana (ver secções 4.4 e 5.3).

#### 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. Dados em animais indicam que o ganciclovir é excretado no leite de ratos lactantes. 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

O valganciclovir é um pró-fármaco do ganciclovir e as reações adversas associadas ao valganciclovir podem ocorrer com o ganciclovir. O ganciclovir oral já não está disponível, mas as reações adversas notificadas com a sua utilização também podem ser esperadas em doentes a receberem ganciclovir por via intravenosa. Portanto, as reações adversas aos medicamentos reportadas com ganciclovir intravenoso ou oral ou com valganciclovir estão incluídas na tabela de reações adversas.

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.

As frequências apresentadas na tabela de reações adversas são derivadas de uma população agrupada de doentes infetados com VIH (n = 1704) que recebem terapia de manutenção com ganciclovir ou valganciclovir. Excetuando para agranulocitose,





granulocitopenia e reação anafilática, cujas frequências são derivadas da experiência pós-comercialização.

As reações adversas estão listadas de acordo com a classificação de sistemas de órgãos MedDRA. As categorias de frequência são definidas utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1 / 1.000$  a  $<1/100$ ), raras ( $\geq 1 / 10.000$  a  $<1/1.000$ ) e muito raras ( $<1/10.000$ ).

O perfil de segurança global do ganciclovir / valganciclovir é consistente nas populações com VIH e em transplantados, exceto no facto de o descolamento da retina ter sido apenas reportado em doentes com VIH com retinite por CMV. No entanto, existem algumas diferenças na frequência de certas reações. O ganciclovir intravenoso está associado a um menor risco de diarreia comparado ao valganciclovir oral. Pirexia, infeções por candida, depressão, neutropenia grave (CAN  $<500/\mu\text{L}$ ) e reações cutâneas são reportadas com maior frequência em doentes com VIH. A disfunção renal e hepática são reportadas mais frequentemente em transplantados.

#### Lista tabelada de reações adversas

| RA<br>(MedDRA)<br>System Organ Class            | Frequência      |
|---|-----------------|
| Infeções e infestações:                         |                 |
| Infeções por Candida, incluindo candidíase oral | Muito frequente |
| Infeção do trato respiratório superior          |                 |
| Sepsis  | Frequente       |
| Gripe   |                 |
| Infeção do trato urinário                       |                 |
| Celulite  |                 |
| Doenças do sangue e do sistema linfático:       |                 |
| Neutropenia                                     | Muito frequente |
| Anemia  |                 |
| Trombocitopenia                                 | Frequente       |
| Leucopenia                                      |                 |
| Pancitopenia                                    |                 |
| Falência da medula óssea                        | Pouco Frequente |
| Anemia aplásica                                 | Rara            |
| Agranulocitose*                                 |                 |
| Granulocitopenia*                               |                 |
| Doenças do sistema imunitário:                  |                 |
| Hipersensibilidade                              | Frequente       |
| Reação anafilática*                             | Rara            |
| Doenças do metabolismo e da nutrição:           |                 |
| Diminuição do apetite                           | Muito frequente |
| Diminuição de peso                              | Frequente       |
| Perturbações do foro psiquiátrico:              |                 |
| Depressão                                       | Frequente       |



| RA<br>(MedDRA)<br>System Organ Class              | Frequência      |
|---|-----------------|
| Estado confusional                                |                 |
| Ansiedade   |                 |
| Agitação  | Pouco frequente |
| Perturbação psicótica                             |                 |
| Pensar anormalmente                               |                 |
| Alucinações                                       |                 |
| Doenças do sistema nervoso:                       |                 |
| Cefaleia  | Muito frequente |
| Insónia   | Frequente       |
| Neuropatia periférica                             |                 |
| Tonturas  |                 |
| Paraestesia                                       |                 |
| Hipoestesia                                       |                 |
| Crise convulsiva                                  |                 |
| Disgeusia (alteração do paladar)                  |                 |
| Tremor  | Pouco frequente |
| Afeções oculares:                                 |                 |
| Insuficiência visual                              | Frequente       |
| Descolamento da retina                            |                 |
| Moscas volantes                                   |                 |
| Dor ocular  |                 |
| Conjuntivite                                      |                 |
| Edema macular                                     |                 |
| Afeções do ouvido e do labirinto:                 |                 |
| Dor de ouvidos                                    | Frequente       |
| Surdez  | Pouco frequente |
| Doenças cardíacas:                                |                 |
| Arritmia  | Pouco frequente |
| Vasculopatias:                                    |                 |
| Hipotensão  | Frequente       |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: |                 |
| Tosse   | Muito frequente |
| Dispneia  |                 |
| Doenças gastrointestinais:                        |                 |
| Diarreia  | Muito frequente |
| Náuseas   |                 |
| Vómitos   |                 |
| Dor abdominal                                     |                 |
| Dispepsia   | Frequente       |
| Flatulência                                       |                 |
| Dor abdominal superior                            |                 |
| Obstipação  |                 |
| Ulceração da boca                                 |                 |



| RA<br>(MedDRA)<br>System Organ Class                        | Frequência      |
|---|-----------------|
| Disfagia  |                 |
| Distensão abdominal   |                 |
| Pancreatite   |                 |
| Afeções hepatobiliares:                                     |                 |
| Fosfatase alcalina no sangue aumentada                      | Frequente       |
| Função hepática anormal                                     |                 |
| Aspartato aminotransferase aumentada                        |                 |
| Alanina aminotransferase aumentada                          |                 |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:                 |                 |
| Dermatite   | Muito frequente |
| Suores noturnos   | Frequente       |
| Prurido   |                 |
| Erupção cutânea   |                 |
| Alopécia  |                 |
| Xerose cutânea  | Pouco frequente |
| Urticária   |                 |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:      |                 |
| Dorsalgia   | Frequente       |
| Mialgia   |                 |
| Artralgia   |                 |
| Espasmos musculares   |                 |
| Doenças renais e urinárias:                                 |                 |
| Compromisso renal   | Frequente       |
| Diminuição da depuração renal da creatinina                 |                 |
| Creatinina sérica aumentada                                 |                 |
| Falência renal  | Pouco frequente |
| Hematúria   |                 |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama:                      |                 |
| Infertilidade masculina                                     | Pouco frequente |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração: |                 |
| Pirexia   | Muito frequente |
| Fadiga  |                 |
| Reação no local da injeção                                  | Frequente       |
| Dor   |                 |
| Arrepios  |                 |
| Mal-estar geral   |                 |
| Astenia   |                 |
| Dor torácica  | Pouco frequente |

\* 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  $\leq 200$  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).

### Neutropenia grave

Neutropenia grave foi reportado mais frequentemente em doentes com VIH (14%) que recebem terapia de manutenção com valganciclovir, ganciclovir oral ou intravenoso (n=1704) do que em doentes submetidos a transplante de órgãos tratados com valganciclovir ou ganciclovir oral.

Nos doentes que receberem valganciclovir ou ganciclovir oral até ao Dia 100 pós-transplante, a incidência de neutropenia grave foi de 5% e 3%, respetivamente, enquanto que nos doentes a receber valganciclovir até ao Dia 200 pós-transplantes a incidência de neutropenia grave foi de 10%.

### Trombocitopenia

Os doentes com linha basal baixa de contagem de plaquetas ( $<100\ 000/\mu\text{l}$ ) 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.

### Crises convulsivas

Foram notificadas crises convulsivas 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 VIH 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  $< 12$  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. A neutropenia ocorre mais frequentemente em doentes pediátricos, mas não há nenhuma correlação entre a neutropenia e reações adversas



infeciosas na população pediátrica. O risco aumentado de citopenias em recém-nascidos e lactentes obriga à monitorização cuidadosa da contagem de células sanguíneas nestes grupos de idade (ver secção 4.4).

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 diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53  
1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 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, insuficiência da medula óssea, leucopenia, neutropenia, granulocitopenia
- Hepatotxicidade: hepatite, alteração da função hepática
- Toxicidade renal: agravamento da hematuria num doente com insuficiência renal pré-existente, insuficiência renal aguda, creatinina elevada.
- Toxicidade gastrointestinal: dor abdominal, diarreia, vómitos
- Neurotoxicidade: tremor generalizado, crise convulsiva

##### 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 sistêmico, 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 (VVZ) e vírus da hepatite B. Os estudos clínicos limitaram-se à avaliação da eficácia nos doentes com infecção 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 CI50 do ganciclovir contra o CMV, está no intervalo de 0,08 $\mu$ M (0,02  $\mu$ g/ml) a 14  $\mu$ M (3,5  $\mu$ 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 deteção 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 colónias de granulócitos (G-CSF) para manter a contagem absoluta de neutrófilos > 400 células/mm<sup>3</sup>.

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 deteção 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 ( $\leq 1$  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 infecção 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

A exposição sistémica ( $AUC_{0-\infty}$ ) reportada após a administração de uma perfusão IV de 1 hora de 5 mg/ Kg de ganciclovir em doentes adultos com transplante hepático foi, em média, 50,6  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (CV% 40). Nesta população de doentes a concentração plasmática máxima ( $C_{\text{max}}$ ) foi, em média, 12,2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (CV% 24).

### 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  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . O ganciclovir penetra no fluido cefalorraquidiano, 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 exibe uma farmacocinética linear em todo o intervalo de 1.6-5.0 mg/kg.

#### Doentes com compromisso renal

A depuração corporal 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. . Em doentes com compromisso renal grave, a semivida de eliminação aumentou 10 vezes (ver secção 4.2 para modificações de dose necessárias em doentes com compromisso renal).

#### 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.

#### Doentes com compromisso hepático

A segurança e eficácia de Cymevene não foram estudadas em doentes com compromisso hepático.

O compromisso hepático não é esperado que afete a farmacocinética de ganciclovir, uma vez que é excretado por via renal e, conseqüentemente, não é recomendada uma dose específica (ver secção 4.2).

#### População pediátrica

A farmacocinética do ganciclovir intravenoso (administrado numa dose de 200 mg/m<sup>2</sup>) foi investigada em dois estudos em doentes pediátricos com transplante hepático (n=18) e renal (n=25) com idades entre os 3 meses e os 16 anos e avaliada utilizando um modelo de farmacocinética populacional. A depuração da creatinina (CrCL) foi identificada como uma covariável estatisticamente significativa para a depuração do ganciclovir e a altura do doente como covariável estatisticamente significativa para a depuração do ganciclovir, volume de distribuição no estado estacionário e volume de distribuição periférico. Quando a CrCL e altura foram incluídas no modelo, as diferenças aparentes na farmacocinética do ganciclovir nos vários grupos etários foram contabilizadas e nem a idade, o género, nem os tipos de transplante de órgãos foram covariáveis significativas nestas populações. A Tabela 1 fornece os parâmetros de farmacocinética estimados por grupo etário.



Tabela 1 Parâmetros de farmacocinética após administração de ganciclovir IV com base na ASC (200mg/ m<sup>2</sup>) em doentes com transplante de órgãos sólidos renal e hepático expressos em medianas (mínimo- máximo).

|                       | < 6 anos<br>n=17 | 6 a <12 anos<br>n=9 | ≥12 a <16 anos<br>n=17 |
|-----------------------|------------------|---------------------|------------------------|
| CL(l/h)               | 4,23 (2,11-7,92) | 4,03 (1,88-7,8)     | 7,53 (2,89-16,8)       |
| Vcent (l)             | 1,83 (0,45-5,05) | 6,48 (3,34-9,95)    | 12,1 (3,6-18,4)        |
| Vperif (l)            | 5,81 (2,9-11,5)  | 16,4 (11,3-20,1)    | 27 (10,6-39,3)         |
| Vss (l)               | 8,06 (3,35-16,6) | 22,1 (14,6-30,1)    | 37,9 (16,5-57,2)       |
| AUC0-24h<br>(µg.h/ml) | 24,3 (14,1-38,9) | 40,4 (17,7-48,6)    | 37,6 (19,2-80,2)       |
| Cmax (µg/ml)          | 12,1 (9,17-15)   | 13,3 (4,73-15)      | 12,4 (4,57-30,8)       |

Adicionalmente, a farmacocinética do ganciclovir intravenoso administrado de acordo com o regime de posologia aprovado para adultos (5 mg/ Kg perfusão IV administrada ao longo de 1 hora) foi estudada num pequeno grupo de lactentes e crianças com função renal normal e com idades entre os 9 meses-12 anos (n=10, média de 3,1 anos). As exposições, medidas através da AUC0-∞ média, no Dia 1 (n=10) e AUC0-12 no Dia 14 (n=7) foram  $19,4 \pm 7,1$  e  $24,1 \pm 14,6$  µg.h/ml, com valores de Cmax correspondentes a  $7,59 \pm 3,21$  µg/ml (Dia 1) e  $8,31 \pm 4,9$  µg/ml (Dia 14) respetivamente. Neste estudo, em que a posologia foi calculada com base no peso corporal, foi observada uma tendência para exposições mais baixas em doentes pediátricos. Os valores médios de AUC0-∞ no Dia 1 (n=7) e AUC0-12h no Dia 14 (n=4) foram  $17,7 \pm 5,5$  e  $17,1 \pm 7,5$  µg.h/ml em doentes pediátricos até 5 anos de idade.

O regime posológico de ganciclovir IV com base na ASC e função renal (3x ASC x CrCLS) obtido a partir do algoritmo de posologia pediátrica com valganciclovir, leva a exposições de ganciclovir semelhantes na população pediátrica desde o nascimento até aos 16 anos de idade (ver Tabela 2)

Tabela 2 AUC0-24h (µg • h/ml) simulada\* de ganciclovir para doentes pediátricos tratados com uma dose (mg) de ganciclovir de 3xASCxCrCLS administrada por perfusão durante 1 hora.

|                             | < 4<br>meses | ≥ 4 meses<br>a ≤ 2 anos | > 2<br>< 6 anos | a ≥ 6<br>< 12 anos | a ≥ 12<br>≤ 16 anos | a Todos os<br>Doentes |
|-----------------------------|--------------|-------------------------|-----------------|--------------------|---------------------|-----------------------|
| Nº. doentes simulados       | 781          | 384                     | 86              | 96                 | 126                 | 1473                  |
| Mediana                     | 55,6         | 56,9                    | 54,4            | 51,3               | 51,4                | 55,4                  |
| Média                       | 57,1         | 58,0                    | 55,1            | 52,6               | 51,8                | 56,4                  |
| Min                         | 24,9         | 24,3                    | 16,5            | 23,9               | 22,6                | 16,5                  |
| Max                         | 124,1        | 133,0                   | 105,7           | 115,2              | 94,1                | 133,0                 |
| Doentes AUC < 40 µg • h/ml  | 89 (11%)     | 38 (10%)                | 13 (15%)        | 23 (24%)           | 28 (22%)            | 191 (13%)             |
| Doentes AUC 40-60 µg • h/ml | 398 (51%)    | 195 (51%)               | 44 (51%)        | 41 (43%)           | 63 (50%)            | 741 (50%)             |
| Doentes AUC > 60 µg • h/ml  | 294 (38%)    | 151 (39%)               | 29 (34%)        | 32 (33%)           | 35 (28%)            | 541 (37%)             |



---

AUC = área sob a curva de concentração plasmática-tempo; ASC = área de superfície corporal; CrCL = depuração da creatinina; max = máximo; min = mínimo.

\* As simulações foram realizadas utilizando um modelo de farmacocinética populacional pediátrica validado e dados demográficos de doentes pediátricos a receber tratamento com valganciclovir ou ganciclovir em estudos clínicos (n= 1473 registo de dados)

Idosos

Não foram realizados estudos em adultos com mais de 65 anos de idade (ver secção 4.2).

### 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 FARMACÉUTICAS

### 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 parabens (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/siliconizada de fluoro-resina e fecho de alumínio com tampa flip-off.

Disponível em embalagens de 1 frasco para injetáveis ou 5 frascos para injetáveis ou 6 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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Alemanha

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

Nº de registo: 8766717 – 1 Frasco

Nº de registo: 8766709 – 6 Frascos

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

Data da primeira autorização: 27 de Novembro de 1990

Data da última renovação: 25 de janeiro de 2019

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

16 de abril de 2020