

Antiviróticos

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome do produto: Cymevene®

Nome genérico: ganciclovir sódico

Forma farmacêutica, via de administração e apresentação

Pó liofilizado estéril para infusão intravenosa após reconstituição - frasco-ampola de 10 mL.

USO ADULTO

Composição

Frasco-ampola de 10 mL contendo substância seca:

Princípio ativo:

Ganciclovir sódico*546 mg

* Equivalente a 500 mg de ganciclovir e aproximadamente 45 mg (2 mEq) de sódio.

Para facilitar a abertura
da ampola segure no
corpo da mesma e
pressione no ponto indicado.



INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações abaixo. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, favor informar ao seu médico.

1. AÇÃO DO MEDICAMENTO

O **Cymevene® (ganciclovir sódico)** é uma droga antiviral que interrompe a reprodução do citomegalovírus (CMV) e a sua invasão em células saudáveis. Isto pode prevenir a doença causada pelo CMV em pacientes com sistema imunológico debilitado, ou pode diminuir a progressão da retinite. O citomegalovírus (CMV) é um vírus que pode infectar qualquer parte do corpo, incluindo a retina do olho, onde causa a retinite, e problemas com a acuidade visual.

2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

Cymevene® (ganciclovir sódico) é utilizado para manutenção do tratamento da retinite causada por citomegalovírus em pacientes portadores do vírus da AIDS, desde que a retinite esteja estável após terapia de indução, para a prevenção de doença por CMV em pacientes portadores do vírus da AIDS com risco de desenvolver esta doença, e em pacientes que receberam transplante de órgãos sólidos. **Cymevene® (ganciclovir sódico)** injetável é de uso restrito a hospitais.

3. RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

Cymevene® (ganciclovir sódico) não deve ser utilizado por pessoas com alergia conhecida ao ganciclovir ou a qualquer dos componentes da fórmula do produto.

Precauções e advertências

Cymevene® (ganciclovir sódico) deve ser sempre utilizado conforme prescrito pelo seu médico. Doses maiores que a recomendada podem levar a uma severa redução na contagem dos glóbulos brancos, que pode causar sua hospitalização. Na ocorrência de uma sobredosagem, contate imediatamente o seu médico.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Antes de iniciar o tratamento, certifique-se de que seu médico sabe se você:

- tem algum problema renal;
- possui outras doenças ou alergias.

Seu médico solicitará exames de sangue para determinar certos tipos de células sanguíneas. Se você possui baixo número de glóbulos brancos e plaquetas, deve-se ter cuidado especial.

É muito importante que tanto homens quanto mulheres que possam vir a ter filhos utilizem métodos efetivos de contracepção durante o tratamento com **Cymevene® (ganciclovir sódico)**; os homens devem continuar utilizando preservativos durante 90 dias após o tratamento.

O uso em crianças deve ser cuidadosamente avaliado pelo pediatra.

Você não deve receber **Cymevene® (ganciclovir sódico)** se for alérgico ao ganciclovir ou ao aciclovir.

Cuidado ao dirigir veículos e operar máquinas

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Interações medicamentosas

Antes de iniciar o tratamento, certifique-se de que seu médico sabe se você está tomando outros medicamentos (incluindo os não prescritos pelo seu médico). Isto é extremamente importante pois o uso de mais de um medicamento ao mesmo tempo pode aumentar ou diminuir o efeito das drogas. Portanto, assegure-se de que seu médico sabe se você está tomando outros medicamentos, incluindo didanosina, probenecida, dapsona, pentamidina, fluocitosina, vincristina, vimblastina, adriamicina, anfotericina B, combinações de trimetoprima/sulfas, outras drogas antivirais/anticancerígenas, ou imipenem-cilastatina. Deve-se ter cuidado especial se você já está em tratamento com zidovudina (ZDV, AZT). A administração conjunta dessa droga com **Cymevene® (ganciclovir sódico)** pode levar a uma severa redução na contagem de seus glóbulos brancos.

Uso na gravidez e durante a amamentação

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término. Informar ao médico se está amamentando. Durante a gravidez ou durante o período de amamentação **Cymevene® (ganciclovir sódico)** deve ser utilizado somente após cuidadosa avaliação dos riscos/ benefícios pelo seu médico.

Não foram realizados estudos clínicos em crianças na faixa etária de 0 a 12 anos.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

4. MODO DE USO

Cymevene® (ganciclovir sódico) é constituído por pó líofilo branco a quase branco e, após reconstituição, de solução clara a levemente amarelada.

Características organolépticas

Cymevene® (ganciclovir sódico) não possui características organolépticas marcantes.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

5. REAÇÕES ADVERSAS

Informe seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.

Além dos efeitos benéficos de **Cymevene® (ganciclovir sódico)**, é possível que ocorram efeitos indesejáveis durante o tratamento, mesmo quando administrado como prescrito. Os médicos podem interromper o tratamento temporária ou permanentemente, dependendo das suas condições. Você deve verificar todos os possíveis efeitos adversos do uso de **Cymevene® (ganciclovir sódico)** com o seu médico.

Cymevene® (ganciclovir sódico) pode causar diminuição na contagem dos glóbulos brancos, uma condição conhecida como neutropenia. Isto torna o organismo mais propenso a infecções e menos capacitado para lidar com elas de forma satisfatória. Isto é importante caso você tenha tido disfunção da medula óssea, seja decorrente de exposição à radiação, ou após ingestão de drogas que causam danos à medula óssea, ou como reação a outros medicamentos. Você deve perguntar ao seu médico quais são os sinais que podem indicar que esse tipo de problema está acontecendo com você. Os sinais iniciais mais comuns incluem infecções da gengiva, garganta e das vias aéreas superiores.

Cymevene® (ganciclovir sódico) pode também suprimir a produção de plaquetas, que são fatores importantes para a coagulação. Uma diminuição das plaquetas aumentará o risco da ocorrência de hematomas e sangramentos. Caso ocorra, você deve procurar seu médico imediatamente.

Algumas pessoas podem apresentar anemia, ou seja, diminuição do número de hemácias, que pode causar uma sensação de perda de força e falta de ar após esforço.

Foram encontrados tumores em animais de laboratório que receberam ganciclovir, embora até o momento não haja informação de estudos em humanos. A droga possui também efeitos no sistema reprodutor. Quando usado em homens, pode diminuir o número de espermatozoides no sêmen, que pode vir a ser total e irreversível. Nas mulheres, não apenas pode causar infertilidade, como o uso durante a gravidez pode causar malformações do feto.

Os efeitos adversos descritos a seguir foram relatados ocasionalmente com o uso de **Cymevene® (ganciclovir sódico)**: diarreia, vômitos, perda de apetite, perda de energia, febre, calafrios, dor de garganta e sintomas de gripe, dores abdominais, dor de cabeça, alterações nos testes sanguíneos laboratoriais, confusão mental.

Efeitos adversos menos freqüentes: dor, infecção, celulite, distensão abdominal, dor no peito, dor mamária, mal estar, fotossensibilidade, flatulência, eructação, úlceras orais, constipação, dificuldade para engolir, incontinência fecal, hemorragias, dificuldade para respirar, formigamento dos dedos, *rash*, prurido, perda de cabelo, sudorese, acne, bolhas, perda do sono, vertigem,

sonhos e pensamentos anormais, ansiedade, euforia, alterações na marcha, confusão, hiperatividade, convulsões, tremores, agitação, esquecimento, alterações visuais, dor nos olhos ou ouvidos, perda da visão, zumbido nos ouvidos, conjuntivite, descolamento da retina, diminuição da audição, alteração de paladar, infecção das vias urinárias, aumento da frequência urinária, enxaqueca, alteração da pressão arterial, alteração dos batimentos cardíacos, fraqueza e dores musculares.

Se você apresentar sintomas tais como febre, tremores, fortes dores, dificuldade em respirar ou outros efeitos indesejáveis, você deve contatar seu médico imediatamente.

Se você está preocupado com estes ou outros efeitos adversos, fale com seu médico.

6. CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Superdosagem com **Cymevene® (ganciclovir sódico)** injetável foi relatada nos estudos clínicos e durante a experiência após a comercialização do produto. Em alguns casos, nenhum evento adverso foi relatado. A maioria dos pacientes apresentou toxicidade evidenciada nos exames de sangue, alterações nos exames para avaliação da função do fígado e dos rins, dor abdominal, diarreia, vômitos, convulsões e tremores generalizados.

Além disso, um paciente adulto recebeu um volume excessivo de ganciclovir injetável por injeção dentro dos olhos, e apresentou perda temporária da visão, secundária a um aumento da pressão intra-ocular devido ao volume de fluido injetado.

Em caso de superdose procure um centro de intoxicação ou socorro médico.

7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Cuidados de armazenamento

Cymevene® (ganciclovir sódico) injetável em pó liofilizado deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C).

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade a partir da data de fabricação (vide embalagem externa do produto). Não tome o medicamento após a data de validade indicada na embalagem; pode ser prejudicial à saúde.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Características químicas e farmacológicas

Descrição

Cymevene® (ganciclovir sódico) é o nome comercial para o ganciclovir sódico, uma droga antiviral, ativa contra o citomegalovírus. O nome químico do ganciclovir é 9-(1,3-dihidroxi-2-propoximetil) guanina. O ganciclovir tem sido referido, também, como DHPG.

O pó liofilizado estéril de **Cymevene® (ganciclovir sódico)**, após reconstituição, destina-se à administração intravenosa somente. Cada frasco-ampola de pó estéril de **Cymevene® (ganciclovir sódico)** contém 546 mg de ganciclovir sódico, liofilizado, estéril, equivalente a 500 mg de ganciclovir.

O ganciclovir sódico é preparado como um pó liofilizado estéril com uma solubilidade em água excedendo 100 mg/mL. A reconstituição recomendada com 10 mL de água estéril para injeção proporciona uma concentração de 50 mg de ganciclovir por mL (pH ~ 11). Posterior diluição em

uma solução intravenosa apropriada deve ser feita antes da infusão [vide “Métodos de preparação da solução de **Cymevene® (ganciclovir sódico)**”].

Farmacodinâmica

O ganciclovir é um nucleosídeo sintético análogo da 2-desoxiguanosina, a qual inibe a replicação dos herpes vírus, tanto *in vitro* como *in vivo*. Os vírus humanos sensíveis ao ganciclovir incluem os citomegalovírus humano (CMV), os vírus herpes simples 1 e 2 (HSV-1, HSV-2), o herpes vírus humano tipo 6, 7 e 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), o vírus de Epstein-Barr (EBV), o vírus da Varicela Zoster (VZV) e o vírus da hepatite B. Os estudos clínicos têm se limitado à avaliação da eficácia na infecção por citomegalovírus.

Nas células infectadas pelo CMV, o ganciclovir é inicialmente fosforilado a ganciclovir monofosfato pela quinase protéica viral UL97. Depois de ocorrer a fosforilação, diversas quinases celulares produzem o ganciclovir trifosfato, o qual é lentamente metabolizado no interior da célula. Isto ocorre nas células infectadas pelo HSV e pelo CMV com meia vida de 18 horas e entre 6-24 horas, respectivamente, após a entrada do ganciclovir na célula. Como a fosforilação é amplamente dependente da quinase viral, a fosforilação do ganciclovir ocorre preferencialmente em células infectadas pelo vírus. A atividade virustática do ganciclovir é devido à inibição da síntese do DNA viral por dois mecanismos: (1) inibição competitiva da incorporação da desoxiguanosina trifosfato (DGTP) ao DNA pela DNA polimerase e (2) a incorporação do trifosfato de ganciclovir ao DNA viral causa um subsequente término ou alongamento muito limitado do DNA viral. O antiviral com concentração inibitória média (IC₅₀) característica contra o CMV *in vitro* tem o tamanho de 0,14 µM (0,04 µg/mL) a 14 µM (3,5 µg/mL).

Resistência viral

A definição corrente de resistência do CMV ao ganciclovir, baseada em estudos *in vitro*, é uma concentração inibitória média (IC₅₀) > 1,5 µg/mL (6,0 µM). A resistência do CMV ao ganciclovir é rara (aproximadamente 1%), mas tem sido observada em pacientes com AIDS e com retinite por CMV que nunca receberam terapia com ganciclovir. Durante os primeiros 6 meses de tratamento de retinite por CMV com **Cymevene® (ganciclovir sódico)** intravenoso (IV) ou oral, a resistência viral é detectada em 3% a 8% dos pacientes. Muitos pacientes em tratamento com piora da retinite não mostraram resistência. A resistência viral tem sido também observada em pacientes em tratamento prolongado para retinite por CMV com **Cymevene® (ganciclovir sódico)** i.v.

A possibilidade de resistência viral deve ser considerada em pacientes com resposta clínica repetidamente pobre ou com excreção viral persistente durante o tratamento. O principal mecanismo de resistência ao **Cymevene® (ganciclovir sódico)** é a diminuição da capacidade de formar moléculas ativas de trifosfato; resistência viral tem sido descrita devido à mutação no gene UL97 do CMV que controla a fosforilação do ganciclovir. Mutações na polimerase do DNA viral têm sido relatadas como responsáveis pela resistência viral ao ganciclovir, e vírus com esta mutação podem ser resistentes a outras drogas anti-CMV.

Dados de segurança pré-clínicos

Cymevene® (ganciclovir sódico) foi mutagênico em células linfáticas de rato e clastogênico em células mamárias. Estes dados são consistentes com a carcinogenicidade positiva do estudo em ratos com o ganciclovir. O **Cymevene® (ganciclovir sódico)** é um potencial carcinogênico.

O **Cymevene® (ganciclovir sódico)** causa diminuição da fertilidade e teratogenicidade (vide “Precauções e advertências”).

Baseado em estudos em animais onde a aspermia foi induzida pela exposição sistêmica ao ganciclovir abaixo dos níveis terapêuticos, é provável que o ganciclovir possa causar inibição da espermatogênese humana.

Dados obtidos através de um modelo de placenta humana mostraram que o ganciclovir atravessa a barreira placentária e que a difusão simples é o mecanismo mais provável de transferência. Esta não era saturável acima de uma concentração entre 1-10 mg/mL e ocorria por difusão passiva.

Farmacocinética

Absorção

A exposição sistêmica (AUC_{0-24}) relatada após uma hora de infusão intravenosa de 5 mg/kg de ganciclovir em pacientes HIV+/CMV+ ou em pacientes aids adultos variou de $21,4 \pm 3,1$ (n = 16) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ a $26,0 \pm 6,06$ (n = 16) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$. Neste grupo de pacientes, o pico de concentração plasmática ($C_{\text{máx}}$) variou de $7,59 \pm 3,21$ (n = 10) $\mu\text{g}/\text{mL}$, $8,27 \pm 1,02$ (n = 16) $\mu\text{g}/\text{mL}$ a $9,03 \pm 1,42$ (n = 16) $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Distribuição

Para o ganciclovir i.v., o volume de distribuição está correlacionado com o peso corpóreo, com os valores do volume de distribuição para as condições constantes variando de $0,536 \pm 0,078$ (n = 15) a $0,870 \pm 0,116$ (n = 16) L/kg. Concentrações no líquido cefalorraquidiano obtidas 0,25 - 5,67 horas após a dose em 3 pacientes que receberam 2,5 mg/kg de ganciclovir i.v. a cada 8 ou 12 horas variaram de 0,31 a 0,68 $\mu\text{g}/\text{mL}$, representando 24 - 70% da concentração plasmática. A percentagem de ganciclovir ligado às proteínas plasmáticas foi 1 - 2% acima da concentração de 0,5 e 51 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Metabolismo e eliminação

Quando administrado intravenosamente o ganciclovir exibe uma farmacocinética linear dentro da faixa de 1,6 - 5,0 mg/kg. A excreção renal da droga inalterada, por filtração glomerular e secreção tubular, é a principal via de eliminação do **Cymevene® (ganciclovir sódico)**. Em pacientes com função renal normal, $89,6 \pm 5\%$ (n = 4) do **Cymevene® (ganciclovir sódico)** administrado i.v. foi recuperado não metabolizado na urina. Em indivíduos com função renal normal o *clearance* sistêmico variou de $2,64 \pm 0,38$ mL/min/kg (n = 15) a $4,52 \pm 2,79$ mL/min/kg (n = 6) e o *clearance* renal variou de $2,57 \pm 0,69$ mL/min/kg (n = 15) a $3,48 \pm 0,68$ mL/min/kg (n = 20), representando 90 - 101% do ganciclovir administrado. A meia-vida em indivíduos sem alteração renal variou de $2,73 \pm 1,29$ horas (n = 6) a $3,98 \pm 1,78$ horas (n = 8).

Farmacocinética em situações clínicas especiais

Pacientes com disfunção renal

A farmacocinética do **Cymevene® (ganciclovir sódico)** i.v. foi avaliada em 10 pacientes imunossuprimidos com disfunção renal que receberam doses de 1,25 - 5 mg/kg.

Pacientes em hemodiálise

A hemodiálise reduz a concentração plasmática do **Cymevene® (ganciclovir sódico)** em cerca de 50% após a administração i.v. e oral (vide "Superdosagem"). Durante a hemodiálise intermitente, o *clearance* estimado do ganciclovir variou de 42 a 92 mL/min, resultando em uma meia-vida de 3,3 a 4,5 horas. O *clearance* estimado do ganciclovir para a diálise contínua foi menor (4,0 a 29,6 mL/min), mas resultou numa eliminação maior do ganciclovir no intervalo entre as doses. Para a hemodiálise intermitente, a fração de eliminação do ganciclovir numa sessão de diálise variou de 50% a 63%.

Crianças

A farmacocinética do ganciclovir foi estudada em 27 neonatos com idade entre 2 - 49 dias com dose intravenosa de 4 mg/kg (n = 14) e 6 mg/kg (n = 13). A $C_{\text{máx}}$ média foi de $5,5 \pm 6$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ e $7,0 \pm 1,6$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ para os níveis mais baixos e mais altos de dose, respectivamente. Os valores médios para o V_{ss} (0,7 L/kg) e o *clearance* sistêmico ($3,15 \pm 0,47$ mL/min/kg com 4 mg/kg e $3,55 \pm 0,35$ mL/min/kg com 6 mg/kg) foram comparáveis àqueles observados em adultos com função renal normal.

A farmacocinética do ganciclovir foi também avaliada em 10 crianças com função renal normal, idade de 9 meses a 12 anos. As características farmacocinéticas do ganciclovir foram as mesmas após dose única ou múltipla (a cada 12 horas) de administração intravenosa (5 mg/kg). A exposição medida pela AUC_{∞} média nos dias 1 e 14 foi de $19,4 \pm 7,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ e $24,1 \pm 14,6$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, respectivamente e os valores correspondentes de $C_{\text{máx}}$ foram $7,59 \pm 3,21$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ (dia 1) e

8,31 ± 4,9 µg/mL (dia 14). Os respectivos valores médios para o *clearance* renal (0 - 12h) foram 3,49 ± 2,40 mL/min/kg no dia 1 e 3,49 ± 1,19 mL/min/kg no dia 14. Os valores médios correspondentes para meia-vida foram 2,49 ± 0,57 h (dia 1) e 2,22 ± 0,76 h (dia 14).

Idosos

Não existem dados disponíveis para adultos com idade acima de 65 anos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Aids

1. *Ganciclovir oral na manutenção do tratamento para retinite pelo CMV em pacientes com aids.* Drew e colaboradores compararam ganciclovir oral e intravenoso em estudo randomizado, aberto, em pacientes com aids, com diagnóstico recente de retinite estável (após três semanas de uso de ganciclovir injetável). 60 pacientes foram distribuídos aleatoriamente para tratamento de manutenção com ganciclovir IV na dose de 5 mg/kg de peso por dia e 63 pacientes para manutenção com ganciclovir oral na dose de 3.000 mg/dia. Os pacientes foram acompanhados por 20 semanas, através de fotografias de fundo de olho realizadas semanalmente. As fotografias foram avaliadas ao final do estudo por um especialista “cego” em relação ao tipo de tratamento do paciente. A eficácia pode ser avaliada em 117 pacientes, sendo que em dois não foi possível classificar a lesão. A sobrevida, mudanças da acuidade visual, incidência de recidiva e de eventos gastrintestinais foi semelhante nos dois grupos. A neutropenia, anemia e eventos adversos relacionados ao cateter foram mais freqüentes no grupo do ganciclovir intravenoso. O ganciclovir oral é eficaz e tem boa tolerabilidade no tratamento da retinite por CMV.¹

2. *Ganciclovir intravenoso versus oral: Estudo Comparativo Europeu/ Australiano de eficácia e tolerabilidade na prevenção da recorrência da retinite por CMV em pacientes com aids.* Objetivos: avaliar a eficácia e tolerabilidade do ganciclovir oral no tratamento de manutenção da retinite pelo CMV em pacientes com aids. Estudo aberto, randomizado, multicêntrico com 20 semanas de duração. A progressão da retinite foi avaliada através de fundoscopia e avaliação “cega” de fotografias do fundo de olho. Pacientes adultos com aids e retinite pelo CMV estável, após tratamento de indução com ganciclovir IV (5 mg/kg 12/12 horas), foram randomizados, na proporção de 2:1, para receber o tratamento de manutenção com ganciclovir oral 3.000 mg/dia ou intravenoso 5 mg/kg/dia. A eficácia do tratamento foi avaliada através do tempo para progressão da retinite após o início do tratamento de manutenção. Dos 159 pacientes recrutados, 112 receberam ganciclovir oral e 47 intravenoso. Houve progressão da retinite em 72% dos pacientes do grupo de ganciclovir oral e em 76% dos pacientes do grupo intravenoso. O tempo médio até a progressão foi de 51 dias com ganciclovir oral e 62 dias com o intravenoso. Conclusão: o ganciclovir oral é uma alternativa eficaz e segura ao ganciclovir intravenoso no tratamento de manutenção da retinite por CMV.²

Transplante

3. *Eficácia do ganciclovir oral na prevenção da infecção pelo CMV em pacientes transplantados renais.* Estudo prospectivo com o objetivo de avaliar episódios de infecção pelo CMV nos nove meses após o transplante renal, em pacientes tratados profilaticamente com ganciclovir oral (750 mg 12/12 horas) por três meses (N = 22) e pacientes que não receberam profilaxia antiviral (N = 22). A infecção pelo CMV foi observada em um paciente (5%) do grupo ganciclovir oral e em seis pacientes (27%) do grupo controle (p < 0,05). Os episódios de rejeição do enxerto comprovada por biópsia foram de 5% (1/21) e 18% (4/22) no grupo do ganciclovir oral e no controle,

respectivamente. Os resultados demonstram que o ganciclovir oral é eficaz e bem tolerado na prevenção da infecção pelo CMV em pacientes transplantados renais.³

4. *Ensaio clínico randomizado sobre a eficácia e a tolerabilidade do ganciclovir oral na prevenção das doenças por CMV em receptores de transplante de fígado.* Avaliou-se a eficácia do ganciclovir oral na prevenção da doença pelo CMV após transplante hepático. Entre dezembro de 1993 e abril de 1995, 304 receptores de transplante de fígado foram randomizados para receber ganciclovir oral 1.000 mg ou placebo três vezes ao dia. A medicação foi iniciada assim que o paciente estava apto a deglutir (sempre antes do 10º dia) e até o 98º dia após o transplante. Os pacientes foram avaliados nos primeiros seis meses após o transplante na busca de evidências de: infecção pelo CMV, doença pelo CMV, rejeição, doenças oportunistas e eventos adversos de drogas. A análise de Kaplan-Meier estimou que a incidência de doença pelo CMV em seis meses foi 18,9% (29/154) no grupo placebo contra 4,8% (7/150) no grupo do ganciclovir ($p < 0,001$). No grupo de alto risco, receptores soronegativos para CMV de órgãos soropositivos, a incidência de doença pelo CMV foi de 44,0% (11/25) no grupo placebo e de 14,8% (3/21) no grupo ganciclovir ($p = 0,02$). O ganciclovir oral reduziu a incidência de infecção pelo CMV (placebo 79/154 [51,5%]; ganciclovir 37/150 [24,5%]; $p < 0,001$). Conclusão: o ganciclovir oral é um método eficaz e bem tolerado de prevenção da doença pelo CMV após o transplante hepático.⁴

1. Drew WL, Ives D, Lalezari JP, et al. Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. Syntex Cooperative Oral ganciclovir Study Group. N Engl J Med 1995; 333:615-20.

2. Intravenous versus oral ganciclovir: European/Australian comparative study of efficacy and safety in the prevention of cytomegalovirus retinitis recurrence in patients with AIDS. The Oral ganciclovir European and Australian Cooperative Study Group. Aids 1995; 9:471-7.

3. Ahsan N, Holman MJ, Yang HC. Efficacy of oral ganciclovir in prevention of cytomegalovirus infection in post-kidney transplant patients. Clin Transplant 1997; 11:633-9.

4. Gane E, Saliba F, Valdecasas GJ, et al. Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. The Oral ganciclovir International Transplantation Study Group [corrected]. Lancet 1997; 350:1729-33.

3. INDICAÇÕES

Cymevene® (ganciclovir sódico) pó liofilizado é indicado na prevenção e tratamento de infecções por citomegalovírus (CMV) em pacientes imunodeprimidos e para a prevenção da doença por CMV em pacientes receptores de transplante.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Cymevene® (ganciclovir sódico) está contra-indicado a pacientes com hipersensibilidade ao ganciclovir, valganciclovir ou qualquer outro componente da fórmula.

Devido à semelhança entre a estrutura química do **Cymevene® (ganciclovir sódico)**, aciclovir e valaciclovir, uma reação de sensibilidade cruzada entre estas drogas é possível.

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Condições de conservação:

Cymevene® (ganciclovir sódico) injetável em pó liofilizado deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15º e 30ºC).

Métodos de preparação da solução de **Cymevene® (ganciclovir sódico)**

1. **Cymevene® (ganciclovir sódico)** liofilizado deve ser reconstituído injetando 10 mL de água estéril para injeção dentro do frasco. Não usar água bacteriostática para injeção que contenha parabenos (parahidroxibenzoatos), uma vez que é incompatível com o pó estéril do **Cymevene® (ganciclovir sódico)** e pode causar precipitação.
2. O frasco deve ser agitado para dissolver a droga.
3. A solução reconstituída deve ser inspecionada quanto à presença de partículas antes de se proceder à preparação final.
4. A solução reconstituída no frasco é estável à temperatura ambiente por 12 horas. Não deve ser refrigerado.

Preparação e administração da solução de infusão

Com base no peso do paciente, calcula-se a dose apropriada de volume que deve ser retirado do frasco (concentração 50 mg/mL) e adiciona-se a um líquido de infusão. Soro fisiológico, dextrose 5% em água, solução de Ringer ou Ringer lactato são química ou fisicamente compatíveis com **Cymevene® (ganciclovir sódico)**. Infusão com concentrações maiores que 10 mg/mL não são recomendadas.

Cymevene® (ganciclovir sódico) não deve ser misturado com outros produtos intravenosos.

Pelo fato do **Cymevene® (ganciclovir sódico)** ser reconstituído em água estéril, a solução de infusão deve ser usada o mais rápido possível e dentro das 24 horas de diluição para diminuir o risco de contaminação bacteriana.

A solução de infusão deve ser colocada na geladeira. Não se recomenda congelar.

Manuseio

Precauções devem ser tomadas no manuseio de **Cymevene® (ganciclovir sódico)**.

Como o **Cymevene® (ganciclovir sódico)** é considerado um potencial teratogênico e carcinogênico em humanos, precauções devem ser tomadas na manipulação (vide “*Precauções e advertências*”). Evitar contato direto da solução reconstituída nas ampolas de **Cymevene® (ganciclovir sódico)** com a pele e com as mucosas. A solução de **Cymevene® (ganciclovir sódico)** injetável é alcalina (pH aproximadamente 11). Em caso de contato de **Cymevene® (ganciclovir sódico)** com a pele, ou membranas mucosas, lavar minuciosamente com água e sabão. Em casos de contato com os olhos, limpar com água corrente.

Atenção: não aplicar a injeção i.v. rápido ou em *bolus*. A toxicidade do **Cymevene® (ganciclovir sódico)** pode aumentar por causa do nível plasmático aumentado.

Se for aplicado i.m. ou s.c., pode resultar numa grave irritação do tecido por causa do pH elevado (~11).

As doses recomendadas, freqüência ou taxa de infusão não devem ser excedidas.

Via de administração:

Cymevene® (ganciclovir sódico) injetável deve ser administrado por via parenteral (intravenosa).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade a partir da data de fabricação (vide embalagem externa do produto). Não use o medicamento após a data de validade indicada na embalagem; pode ser prejudicial à saúde.

6. POSOLOGIA

Cymevene® (ganciclovir sódico) injetável

Dose padrão para tratamento de retinite por CMV

Terapia de indução: 5 mg/kg administrada por infusão intravenosa durante 1 hora, a cada 12 horas por 14 - 21 dias em pacientes com função renal normal.

Tratamento de manutenção: 5 mg/kg administrado por infusão intravenosa durante 1 hora, 1 vez ao dia 7 dias/semana ou 6 mg/kg 1 vez ao dia por 5 dias/semana.

Dose padrão para prevenção em receptores de transplante

Tratamento de indução: 5 mg/kg, dado por infusão intravenosa durante uma hora, a cada 12 horas por 7 - 14 dias em pacientes com função renal normal.

Tratamento de manutenção: 5 mg/kg, administrado por infusão intravenosa durante uma hora, uma vez por dia 7 dias/semana ou 6 mg/kg uma vez ao dia em 5 dias/semana.

Dosagens especiais

- **Pacientes com disfunção renal:** a dose do **Cymevene® (ganciclovir sódico)** deve ser modificada como mostrado na tabela abaixo:

Clearance de creatinina pode ser calculado pela creatinina sérica pela seguinte fórmula:

$$\text{Pacientes do sexo masculino} = \frac{(140 - \text{idade [em anos]}) \times (\text{peso [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{creatinina sérica [mmol/L]})}$$

Para pacientes do sexo feminino = 0,85 x valor para o sexo masculino

Clearance de creatinina	Dose de indução	Dose de manutenção
≥70 mL/min	5 mg/kg a cada 12h	5 mg/kg/dia
50 - 69 mL/min	2,5 mg/kg a cada 12h	2,5 mg/kg/dia
24 - 49 mL/min	2,5 mg/kg/dia	1,25 mg/kg/dia
10 - 24 mL/min	1,25 mg/kg/dia	0,625 mg/kg/dia
< 10 mL/min	1,25 mg/kg 3x/semana depois da hemodiálise	0,625 mg/kg 3x/semana depois da hemodiálise

Recomendam-se modificações de dosagem em pacientes com disfunção renal; a creatinina sérica ou *clearance* de creatinina devem ser monitorados cuidadosamente.

- **Pacientes com leucopenia, leucopenia grave, anemia e trombocitopenia:** leucopenia grave, neutropenia, anemia, trombocitopenia, mielossupressão e anemia aplástica são observadas em pacientes tratados com ganciclovir.
- **Idosos:** como pacientes idosos têm disfunção renal com frequência, **Cymevene® (ganciclovir sódico)** deve ser administrado a pacientes idosos com especial consideração pela sua condição renal (vide "*Dosagens especiais : pacientes com disfunção renal*").
- **Crianças:** a eficácia e segurança do ganciclovir em pacientes pediátricos não estão estabelecidas, incluindo o uso de **Cymevene® (ganciclovir sódico)** para tratamento de infecções congênitas ou neonatais por CMV. O uso do **Cymevene® (ganciclovir sódico)** em crianças requer extremo cuidado devido ao potencial carcinogênico a longo prazo e toxicidade na reprodução. Os benefícios do tratamento devem ser considerados em relação aos riscos (vide "*Farmacocinética em situações clínicas especiais*").

7. ADVERTÊNCIAS

- Em estudos em animais, o **Cymevene® (ganciclovir sódico)** mostrou-se mutagênico, teratogênico e carcinogênico. **Cymevene® (ganciclovir sódico)** deve ser considerado, portanto, um potencial teratogênico e carcinogênico em humanos com potencial de causar defeitos de nascimento e câncer. É provável que o **Cymevene® (ganciclovir sódico)** cause inibição, temporária ou permanente, da espermatogênese (vide “*Dados de segurança pré-clínicos*”, “*Gravidez e lactação*” e “*Reações adversas*”).

- Leucopenia grave, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, mielossupressão, anemia aplásica foram observadas em pacientes tratados com **Cymevene® (ganciclovir sódico)**.

A terapia com **Cymevene® (ganciclovir sódico)** 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 hemoglobina menor que 8 g/dL (vide “*Posologia*”, “*Dosagens especiais*” e “*Reações adversas*”).

É recomendado que as células sanguíneas e as plaquetas sejam monitoradas durante a terapia com **Cymevene® (ganciclovir sódico)**. Em pacientes com leucopenia grave, neutropenia, anemia e/ou trombocitopenia, é recomendado que o tratamento com fatores de crescimento hematopoiético e/ou interrupção da dose seja considerado (vide “*Posologia*”, “*Dosagens especiais*” e “*Reações adversas*”).

- Em pacientes com alteração da função renal, ajustes na dose baseados no *clearance* de creatinina são necessários (vide “*Posologia*”, “*Dosagens especiais*” e “*Farmacocinética em situações clínicas especiais*”).

- Convulsões, sedação, tonturas, ataxia e/ou confusão podem ocorrer em pacientes recebendo **Cymevene® (ganciclovir sódico)**. Se ocorrerem, tais efeitos poderão alterar tarefas que necessitem de concentração incluindo habilidade para dirigir automóveis e operar máquinas. Convulsões têm sido relatadas em pacientes tomando imipenem-cilastatina e ganciclovir. O **Cymevene® (ganciclovir sódico)** não deve ser utilizado concomitantemente com imipenem-cilastatina, a menos que os potenciais benefícios superem os riscos (vide “*Interações medicamentosas*”).

- Zidovudina e **Cymevene® (ganciclovir sódico)** têm, cada um, o potencial de causar neutropenia e anemia. Alguns pacientes podem não tolerar a terapia concomitante com dose plena (vide “*Interações medicamentosas*”).

- A concentração plasmática de didanosina pode aumentar durante o tratamento concomitante com o **Cymevene® (ganciclovir sódico)**; portanto, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto à toxicidade da didanosina (vide “*Interações medicamentosas*”).

- O uso concomitante de outras drogas sabidamente mielossupressoras ou associadas com lesão renal e **Cymevene® (ganciclovir sódico)** pode resultar em toxicidade adicional (vide “*Interações medicamentosas*”).

Gravidez e lactação

Gestação categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Estudos experimentais em animais têm mostrado toxicidade reprodutiva, com defeitos de nascimento ou outros efeitos no desenvolvimento do embrião/feto, no curso da gestação ou no desenvolvimento peri ou pós-natal.

Como a teratogenicidade tem sido observada em estudos animais, mulheres em idade fértil devem ser orientadas para a utilização de algum método anticoncepcional efetivo durante o tratamento. Pacientes do sexo masculino devem ser orientados para a utilização de um método anticoncepcional de barreira durante o tratamento, por pelo menos 90 dias após o término do tratamento com **Cymevene® (ganciclovir sódico)**.

A segurança do **Cymevene® (ganciclovir sódico)** para uso na gravidez não está estabelecida. O uso de **Cymevene® (ganciclovir sódico)** deve ser evitado em mulheres grávidas, a não ser que os benefícios para a mãe superem os potenciais riscos para o feto. O desenvolvimento peri e pós-natal do recém-nascido não tem sido estudado com o valganciclovir ou com o **Cymevene® (ganciclovir sódico)**, mas a possibilidade do ganciclovir ser excretado no leite materno não pode ser descartada. Entretanto, a decisão entre a descontinuação da droga ou da amamentação, deve ser tomada levando-se em consideração os potenciais benefícios do **Cymevene® (ganciclovir sódico)** para a mãe.

8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Idosos

Como pacientes idosos têm disfunção renal com frequência, **Cymevene® (ganciclovir sódico)** deve ser administrado a pacientes idosos com especial consideração pela sua condição renal (vide “*Posologia, Dosagens especiais: pacientes com disfunção renal*”).

Crianças

A eficácia e segurança do ganciclovir em pacientes pediátricos não estão estabelecidas, incluindo o uso de **Cymevene® (ganciclovir sódico)** para tratamento de infecções congênitas ou neonatais por CMV. O uso do **Cymevene® (ganciclovir sódico)** em crianças requer extremo cuidado devido ao potencial carcinogênico a longo prazo e toxicidade na reprodução. Os benefícios do tratamento devem ser considerados em relação aos riscos (vide “*Farmacocinética em situações clínicas especiais*”).

Pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com alteração da função renal, ajustes na dose baseados no *clearance* de creatinina são necessários (vide “*Posologia*”, “*Dosagens especiais*” e “*Farmacocinética em situações clínicas especiais*”).

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A adesão do ganciclovir às proteínas plasmáticas é de apenas 1 a 2%. Interações de drogas envolvendo reposição de sítios de adesão não são esperadas.

Probenecida

A probenecida administrada conjuntamente com o **Cymevene® (ganciclovir sódico)** por via oral resulta numa diminuição importante do *clearance* do ganciclovir (20%) levando a um aumento estatisticamente significativo na exposição (40%). Estas alterações resultam de uma interação entre as drogas com uma competição pela excreção tubular renal. Assim os pacientes em uso de probenecida e **Cymevene® (ganciclovir sódico)** devem ser monitorados de perto quanto à toxicidade do ganciclovir.

Zidovudina

Como a zidovudina, assim como o **Cymevene® (ganciclovir sódico)**, podem causar neutropenia e anemia, alguns pacientes podem não tolerar a terapia concomitante com doses plenas (vide “*Precauções e advertências*”).

Didanosina

A concentração plasmática da didanosina aumentou de forma importante quando administrado junto com o **Cymevene® (ganciclovir sódico)** (tanto oral quanto IV). Com doses de **Cymevene® (ganciclovir sódico)** oral de 3 e 6 g/dia, observou-se um aumento da AUC da didanosina que variou de 84% a 124%, e da mesma forma com doses i.v. de 5 e 10 mg/kg/dia, observou-se um aumento da AUC da didanosina que variou de 38% a 67%. Este aumento não pode ser explicado

pela competição pela excreção tubular renal, uma vez que há um aumento na dose de didanosina excretada. Este aumento pode ser devido a um aumento da biodisponibilidade e/ou diminuição do metabolismo. Não há nenhum efeito clinicamente significativo na concentração do ganciclovir. Entretanto, devido ao aumento na concentração plasmática da didanosina na presença do **Cymevene® (ganciclovir sódico)**, os pacientes devem ser monitorados de perto quanto à toxicidade da didanosina (ex. pancreatite) (vide “Precauções e advertências”).

Imipenem-cilastatina

Convulsões têm sido relatadas em pacientes que receberam imipenem-cilastatina e **Cymevene® (ganciclovir sódico)**. Essas drogas não devem ser utilizadas concomitantemente a menos que os benefícios potenciais sobreponham-se aos riscos (vide “Precauções e advertências”).

Zalcitabina

A zalcitabina aumentou a AUC_{0-8} do **Cymevene® (ganciclovir sódico)** por via oral em 13%. Não houve nenhuma mudança estatisticamente significativa em outros parâmetros farmacocinéticos avaliados. Adicionalmente, não houve nenhuma mudança clinicamente relevante na farmacocinética da zalcitabina na presença do ganciclovir oral, embora um pequeno aumento na taxa de eliminação constante tenha sido observado.

Estavudina

Nenhuma interação estatisticamente significativa foi observada quando a estavudina e o **Cymevene® (ganciclovir sódico)** foram administrados conjuntamente.

Trimetoprima

A trimetoprima diminuiu de forma estatisticamente significativa o *clearance* renal do **Cymevene® (ganciclovir sódico)** em 16,3% e isto estava associado com uma diminuição estatisticamente significativa na taxa de eliminação terminal, com correspondente aumento na meia-vida de 15%. No entanto, estas alterações provavelmente não são clinicamente significantes, uma vez que a AUC_{0-8} e a $C_{máx}$ não foram alteradas. A única mudança estatisticamente significativa nos parâmetros farmacocinéticos da trimetoprima quando administrada juntamente com o **Cymevene® (ganciclovir sódico)**, foi um aumento na $C_{mín}$. Entretanto, isto provavelmente não é clinicamente significativo e nenhum ajuste na dose é recomendado.

Ciclosporina

Não há evidências de que a administração do **Cymevene® (ganciclovir sódico)** afete a farmacocinética da ciclosporina baseado numa comparação das concentrações de vale da ciclosporina. Entretanto, houve alguma evidência de aumento nos valores máximos de creatinina sérica após o início da terapia com **Cymevene® (ganciclovir sódico)**.

Micofenolato mofetila

Baseado nos resultados de estudos com a administração de micofenolato mofetila (*MMF*) e **Cymevene® (ganciclovir sódico)** i.v. e dos efeitos conhecidos da lesão renal na farmacocinética do *MMF* e do ganciclovir, podemos antecipar que a co-administração destas duas drogas (as quais têm o potencial para competir pela excreção tubular renal) resultará num aumento das concentrações do ácido micofenólico (*MPAG*) e do ganciclovir. Nenhuma alteração substancial na farmacocinética do ácido micofenólico é prevista e nenhum ajuste na dose do *MMF* é necessário. Em pacientes com lesão renal nos quais o *MMF* e o **Cymevene® (ganciclovir sódico)** são co-administrados, a dose recomendada do ganciclovir deve ser estabelecida de acordo com as dosagens especiais e os pacientes monitorados cuidadosamente.

Outras potenciais interações medicamentosas

A toxicidade deve ser considerada quando o **Cymevene® (ganciclovir sódico)** é co-administrado com outras drogas mielossupressoras ou associadas com lesão renal (tais como dapsona, pentamidina, fluocitosina, vincristina, vimblastina, adriamicina, anfotericina B, análogos

nucleosídicos e hidroxiuréia). Entretanto, estas drogas devem ser consideradas para uso concomitante quando os potenciais benefícios superam os riscos (vide “Precauções e advertências”).

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Experiência dos estudos clínicos

Experiência com ganciclovir intravenoso (i.v.)

Não se pode excluir que os eventos adversos ocorridos com **Cymevene® (ganciclovir sódico)** intravenoso possam também ocorrer com ganciclovir oral. No entanto, tem-se que levar em consideração que a biodisponibilidade da administração intravenosa é significativamente maior, e, além disso, alguns eventos adversos observados com **Cymevene® (ganciclovir sódico)** i.v. podem estar relacionados com a administração parenteral.

Pacientes HIV positivos

A segurança do **Cymevene® (ganciclovir sódico)** intravenoso em pacientes com AIDS foi avaliada em vários estudos clínicos. As informações sobre a segurança do uso do ganciclovir intravenoso em seis estudos clínicos estão expostas abaixo, em comparação com grupo controle (placebo oral mais implante intravítreo de ganciclovir) de um destes estudos. Eventos adversos, que ocorreram em 2% ou mais dos pacientes que tomaram ganciclovir intravenoso, não levando em consideração a relação causal ou os menos sérios, mas que ocorreram com maior frequência no grupo do ganciclovir i.v. quando comparado com o grupo controle, estão resumidos na tabela 1.

Reações no local de aplicação ocorreram com maior frequência nos pacientes que tomaram ganciclovir i.v. comparado com ganciclovir oral.

Tabela 1. Porcentagem de pacientes com eventos adversos que ocorreram em 2% ou mais dos pacientes tratados com Cymevene® (ganciclovir sódico) intravenoso.

<i>Sistemas</i> Eventos adversos	ganciclovir intravenoso N = 412	Controle N = 119
<i>Sistemas linfáticos e hematológicos</i>		
Neutropenia	25,7%	11,8%
Anemia	19,7%	16,8%
Trombocitopenia	6,6%	5,0%
Leucopenia	3,2%	0,8%
Linfoadenopatia	2,9%	1,7%
<i>Sistema gastrintestinal</i>		
Diarréia	26,5%	24,4%
Dor abdominal	9,0%	7,6%
Disfagia	2,7%	1,7%
Candidíase esofágica	2,2%	1,7%
<i>Sistêmicos</i>		
Febre	35,9%	35,3%
Candidíase	10,4%	4,2%
Infecção no local da injeção	8,0%	0,8%
Sepse	6,1%	3,4%
Sepse secundária	5,8%	-
Anorexia	4,9%	-
<i>Mycobacterium avium complex</i>	4,9%	4,2%
Dor	4,6%	2,5%

Dor torácica	4,4%	3,4%
Hemocultura positiva	3,2%	1,7%
Inflamação no local da injeção	2,2%	-
<i>Sistema nervoso central e periférico</i>		
Ansiedade	2,4%	1,7%
Hipoestesia	3,2%	1,7%
<i>Pele e anexos</i>		
Prurido	3,2%	2,5%
<i>Sistema respiratório</i>		
Tosse	16,0%	15,1%
Pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i>	7,3%	2,5%
Tosse produtiva	3,6%	2,5%
Congestão nasal	3,4%	2,5%
<i>Distúrbios metabólicos e nutricionais</i>		
Aumento da fosfatase alcalina	4,4%	4,2%
Aumento da creatinina sérica	3,2%	1,7%
<i>Sistema músculo-esquelético</i>		
Artralgia	2,4%	1,7%

Alterações laboratoriais observadas em pacientes HIV positivos

As alterações laboratoriais relatadas em 3 estudos clínicos em pacientes HIV positivos usando **Cymevene® (ganciclovir sódico)** intravenoso como tratamento de manutenção para a retinite por CMV estão listadas abaixo. Cento e setenta e nove pacientes foram elegíveis para a análise das alterações laboratoriais.

Tabela 2. Alterações laboratoriais em pacientes tratados com Cymevene® (ganciclovir sódico) intravenoso.

Alterações laboratoriais (N = 179)	
<i>Neutropenia (ANC/mm³)</i>	
<500	25,1%
500 - <750	14,3%
750 - <1000	26,3%
<i>Anemia (hemoglobina g/dL)</i>	
<6,5	4,6%
6,5 - <8,0	16,0%
8,0 - <9,5	25,7%
<i>Trombocitopenia (plaquetas/mm³)</i>	
<25000	2,9%
25000 - <50000	5,1%
50000 - <100000	22,9%
<i>Creatinina sérica (mg/dL)</i>	
>2,5	1,7%
>1,5 - 2,5	13,9%

Pacientes transplantados

Vários estudos avaliaram o **Cymevene® (ganciclovir sódico)** intravenoso para o tratamento ou prevenção da doença por CMV em pacientes transplantados.

Eventos adversos clínicos que ocorreram em mais de 5% dos pacientes tomando ganciclovir i.v. em 3 estudos de transplante de medula óssea, não levando em consideração a relação causal ou os menos sérios, estão resumidos na tabela 3. Os eventos adversos que ocorreram numa frequência maior no grupo placebo comparado com o grupo ganciclovir i.v., não foram incluídos na tabela 3 abaixo.

Tabela 3. Porcentagem de pacientes com eventos adversos que ocorreram em mais de 5% dos pacientes tratados com Cymevene® (ganciclovir sódico) intravenoso.

Sistêmicos Eventos adversos	Pacientes receptores de transplante de medula óssea (ICM 1308, 1570 e 1689)	
	ganciclovir intravenoso N = 122	Placebo N = 120
<i>Sistema linfático e hematológico</i>		
Pancitopenia	31%	25%
Leucopenia	20%	7%
<i>Sistêmicos</i>		
Cefaléia	15%	13%
Alteração da mucosa	14%	13%
Febre	11%	8%
Calafrios	7%	4%
Sepse	7%	2%
Anorexia	7%	5%
Edema de face	5%	2%
<i>Sistema gastrintestinal</i>		
Diarréia	24%	23%
Náusea	20%	19%
Dispepsia	8%	6%
Distensão abdominal	8%	6%
<i>Distúrbios metabólicos e nutricionais</i>		
Aumento da creatinina sérica	16%	13%
Alterações da função hepática	11%	10%
Diminuição do magnésio sérico	11%	10%
Hipocalcemia	9%	8%
Hipocalemia	9%	8%
<i>Sistema nervoso central e periférico</i>		
Tremor	8%	7%
Confusão	5%	3%
<i>Pele e anexos</i>		
Dermatite esfoliativa	10%	9%
<i>Sistema respiratório</i>		
Renite	9%	5%
Dispneia	6%	4%
<i>Sistema cardiovascular</i>		
Taquicardia	16%	15%
Hipotensão	11%	7%
<i>Sistema urogenital</i>		
Presença de hematúria	16%	13%
<i>Sentidos especiais</i>		
Hemorragia ocular	5%	3%
<i>Sistema músculo-esquelético</i>		
Mialgia	5%	3%

Eventos adversos clínicos que ocorreram em 5% ou mais dos pacientes tomando ganciclovir i.v. em um estudo placebo controlado em receptores de transplante cardíaco, não levando em consideração a relação causal ou os menos sérios, mas que ocorreram numa frequência maior no grupo ganciclovir i.v. (n = 76) comparado com o grupo placebo (n = 73), estão listados abaixo:

- *Efeitos sistêmicos*: cefaléia (18%), infecção (18%);
- *Alterações metabólicas e nutricionais*: edema (9%);
- *Sistema nervoso central e periférico*: confusão (5%), neuropatia periférica (7%);

- *Sistema respiratório*: derrame pleural (5%);
- *Sistema cardiovascular*: hipertensão (20%);
- *Sistema urogenital*: função renal alterada (14%), falência renal (12%).

Outros eventos adversos

Eventos adversos importantes não citados anteriormente são listados abaixo.

- *Sistema linfático e hematológico*: anemia aplástica, mielossupressão, esplenomegalia, eosinofilia;
- *Sistema gastrointestinal*: eructação, esofagite, incontinência fecal, gastrite, distúrbios gastrointestinais, hemorragia gastrointestinal, ulceração bucal, pancreatite, alterações na língua;
- *Infecções*: alterações relacionadas com a mielossupressão e comprometimento do sistema imune, tais como, infecções sistêmicas ou locais e sepse;
- *Complicações hemorrágicas*: sangramento com risco potencial para a vida do paciente associado com a trombocitopenia;
- *Sistêmicos*: caquexia, desidratação, fadiga; mal estar geral, reação de fotossensibilidade; reações no local da injeção: trombose, abscesso, dor, edema, hemorragia;
- *Sistema nervoso central e periférico*: agitação, convulsão, alucinação, distúrbios psíquicos, sonhos e pensamentos anormais, amnésia, ataxia, boca seca, distúrbios emocionais, nervosismo, euforia, síndrome hipercinética, hipertonia, diminuição da libido, contrações mioclônicas, sonolência, coma;
- *Sistema hepático*: hepatite, icterícia;
- *Pele e anexos*: acne, alopecia, dermatite, pele seca, herpes simples, urticária;
- *Sentidos especiais*: cegueira, surdez, dor de ouvido, dor ocular, descolamento de retina, zumbido, visão anormal, alterações do humor vítreo;
- *Sistema cardiovascular*: arritmia (incluindo arritmia ventricular), enxaqueca, tromboflebite profunda, hipertensão, hipotensão;
- *Distúrbios metabólicos e nutricionais*: edema, hipopotassemia, hipocalcemia, aumento da creatininafosfoquinase e da desidrogenase láctea, hiperglicemia;
- *Sistema urogenital*: impotência e aumento da frequência urinária, hematúria;
- *Sistema músculo-esquelético*: síndrome miastênica, dor musculoesquelética.

Experiência após o lançamento

Eventos adversos de relato espontâneo após o lançamento de **Cymevene® (ganciclovir sódico)** em pacientes HIV positivos ou outros pacientes imunodeprimidos como os receptores de transplante, os quais não foram mencionados anteriormente e cuja a relação causal não pode ser excluída, estão citados abaixo.

- Anafilaxia
- Diminuição da fertilidade em homens

Outros eventos adversos relatados após o lançamento de **Cymevene® (ganciclovir sódico)** são os mesmos daqueles vistos nos estudos clínicos.

11. SUPERDOSE

Superdosagem com ganciclovir intravenoso

Superdosagem com ganciclovir i.v. tem sido relatada nos estudos clínicos e durante a experiência após o lançamento. Em alguns casos, nenhum evento adverso foi relatado. A maioria dos pacientes apresentou um ou mais dos seguintes eventos adversos:

- *Toxicidade hematológica*: mielossupressão, granulocitopenia, leucopenia, aplasia medular, neutropenia, pancitopenia;
- *Hepatotoxicidade*: hepatite, alterações da função hepática;
- *Toxicidade renal*: insuficiência renal aguda, elevação da creatinina, piora da hematúria em pacientes com lesão renal preexistentes;
- *Toxicidade gastrointestinal*: dor abdominal, diarreia, vômitos;

- *Neurotoxicidade*: convulsão e tremores generalizados.

Além disso, um paciente adulto recebeu um volume excessivo de ganciclovir i.v. por injeção intravítrea e apresentou perda temporária da visão e oclusão da artéria retiniana central, secundária a um aumento da pressão intra-ocular devido ao volume de fluido injetado.

Hemodiálise e hidratação podem ser úteis na redução dos níveis plasmáticos sanguíneos dos pacientes que receberam uma superdosagem de ganciclovir oral (vide “*Farmacocinética em situações clínicas especiais*”).

Superdosagem com valganciclovir

Um paciente desenvolveu mielossupressão fatal (aplasia medular) após alguns dias de uso do valganciclovir numa dose 10 vezes maior do que a recomendada para pacientes com diminuição da função renal (diminuição do *clearance* de creatinina).

12. ARMAZENAGEM

Cymevene® (ganciclovir sódico) injetável, em pó liofilizado deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

Estabilidade:

A data de fabricação e o prazo de validade de **Cymevene® (ganciclovir sódico)** estão impressos na embalagem externa do produto. Não use qualquer medicamento fora do prazo de validade; pode ser prejudicial à saúde.

MS – 1.0100.0536.001-6

Farm. Resp.: Guilherme N. Ferreira - CRF-RJ nº. 4288

Fabricado na suíça por F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basileia

Importado, embalado e distribuído no Brasil por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2020 - CEP 22710-104 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ 33.009.945/0023-39

Indústria Brasileira

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº do lote, data de fabricação, prazo de validade: vide cartucho

CDS 1.2