

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

CYMEVIR[®]

Halex Istar Indústria Farmacêutica S.A.

Solução para Infusão

1 mg/mL

Cymevir[®]

ganciclovir sódico



APRESENTAÇÕES:

Solução para infusão de ganciclovir sódico 1mg/mL. Embalagem contendo 10 bolsas plásticas de 100mL.

Solução para infusão de ganciclovir sódico 1mg/mL. Embalagem contendo 10 bolsas plásticas de 250mL.

Solução para infusão de ganciclovir sódico 1mg/mL. Embalagem contendo 14 bolsas plásticas de 500mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA

SISTEMA FECHADO – SOLUFLEX[®]

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada mL da solução contém:

ganciclovir sódico(D.C.B.: 04395)

..... 1,092 mg*

(*Equivalente a 1 mg de ganciclovir base)

Excipientes: cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

Conteúdo eletrolítico:

sódio (Na⁺) 154 mEq/L

Cloreto (Cl⁻) 154 mEq/L

Osmolaridade: 316 mOsm/L

pH:..... 4,5 a 7,0

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1.INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de infecções por citomegalovírus (CMV) em pacientes imunodeprimidos, e à profilaxia de doença CMV em pacientes receptores de transplante.

2. RESULTADO E EFICÁCIA

Conforme Jordan e colaboradores (1992) o tratamento com ganciclovir (2,5 mg/kg a cada 12 horas) foi efetivo em tratar a infecção por CMV em pacientes que sofreram transplante renal.

Segundo Biron (2006) pacientes que sofreram transplante do coração e receberam tratamento com ganciclovir apresentam baixa incidência de infecção por CMV.

Ainda segundo Biron (2006) pacientes que sofreram transplante de medula e receberam ganciclovir por 100 dias apresentaram baixa incidência de infecção por CMV (somente 3% dos pacientes apresentaram a infecção).

Monforte e colaboradores (2005) realizaram um estudo entre janeiro de 2002 e fevereiro de 2003 em pacientes que receberam transplante de pulmão, sendo que todos os pacientes receberam ganciclovir intravenoso por 21 dias (5mg/kg a cada 12 h) e o mesmo foi efetivado no tratamento infecção por CMV.

Em um estudo realizado por Fishman e colaboradores (2000) pacientes que sofreram transplantes de órgãos e que tinham a função renal comprometida receberam profilaxia com ganciclovir (5mg/kg/dia, n = 44) e 25 pacientes receberam o tratamento com dose de 5 mg/kg a cada 12 horas por já apresentarem sintomas de infecção por CMV. A profilaxia e o tratamento da infecção por CMV foi efetivada na maior parte destes pacientes.

De acordo com Weisenthal e colaboradores (1998) o ganciclovir foi efetivo em controlar a infecção por CMV em pacientes com SIDA em doses diárias variando de 2,5 a 10 mg/kg.

A eficácia e toxicidade do ganciclovir foram avaliados após administração intravenosa em pacientes com renite por CMV, sendo sete pacientes com SIDA e dois com imunodeficiência induzida. O ganciclovir foi administrado na dose de 2,5 mg/kg intravenosa a cada 8 horas. Todos os pacientes apresentaram melhora da infecção por CMV após tratamento (DAIKOS et al, 1988).

Segundo Spivey e colaboradores (2007) o tratamento com ganciclovir foi eficaz em prevenir a infecção por CMV em pacientes pediátricos que sofreram transplantes de pulmão e nenhum episódio de neutropenia, trombocitopenia ou toxicidade renal foi relatado.

De acordo com Mills (1989) o principal efeito tóxico do ganciclovir é a neutropenia. Este evento adverso ocorre em aproximadamente 10% dos pacientes na fase de indução e 20% dos pacientes na fase de manutenção.

Conforme Tseng & Foisy (1996) os eventos adversos mais relatados com ganciclovir estão relacionados com o sistema hematológico, sendo que a neutropenia e a trombocitopenia ocorreram com maior incidência.

Portanto, baseando-se no estudo realizado, podemos afirmar que o ganciclovir (1mg/mL) é efetivo e seguro para a profilaxia e tratamento das infecções causadas por CMV, sendo que o sistema hematológico destes pacientes deve ser frequentemente monitorado.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Características químicas e farmacológicas

Descrição

Cymevir® é o nome comercial para ganciclovir sódico, um fármaco antiviral, ativo contra o citomegalovírus. O nome químico de ganciclovir é 9-(1,3-dihidroxi-2-propoximetil) guanina. O ganciclovir sódico tem sido referido, também, como DHPG.

Ganciclovir sódico é preparado como um pó liofilizado estéril com uma solubilidade em água excedendo 100 mg/mL.

Farmacodinâmica

Ganciclovir é um nucleosídeo sintético análogo da 2'- desoxiguanosina, a qual inibe a replicação do vírus do herpes, tanto *in vitro* como *in vivo*. Os vírus sensíveis a ganciclovir incluem os citomegalovírus humanos (CMVH), os vírus do herpes simples 1 e 2 (HSV-1, HSV-2), o vírus do herpes 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, ganciclovir é inicialmente fosforilado a ganciclovir monofosfato pela quinase proteica viral UL97. Depois de ocorrer a fosforilação, diversas

quinases celulares produzem ganciclovir trifosfato, o qual é lentamente metabolizado no interior da célula. Isso ocorre nas células infectadas pelo HSV e pelo CMVH, com meia-vida de 18 horas e entre 6-24 horas, respectivamente, após a remoção de ganciclovir extracelular. Como a fosforilação é amplamente dependente da quinase viral, a fosforilação de ganciclovir ocorre preferencialmente em células infectadas pelo vírus. A atividade virustática de ganciclovir é devido à inibição da síntese do DNA viral por 2 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 grande limitação do alongamento do DNA viral. O antiviral com concentração inibitória 50% (IC₅₀), característica contra o CMV *in vitro*, tem o tamanho de 0,14mcM (0,04mcg/mL) a 14mcM (3,5mcg/mL).

Resistência viral

A definição corrente de resistência do CMV a ganciclovir, baseada em estudos *in vitro*, é uma concentração inibitória 50% (IC₅₀) > 1,5mcg/mL (6,0mcM). A resistência do CMV a 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 **Cymevir**[®] intravenoso (I.V.) 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 **Cymevir**[®] 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 a **Cymevir**[®] 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 de ganciclovir. Mutações na polimerase do DNA viral têm sido relatadas como responsáveis pela resistência viral a ganciclovir, e os vírus com essa mutação podem ser resistentes a outros medicamentos anti-CMV.

Farmacocinética

Absorção

A exposição sistêmica (ASC₀₋₂₄) relatada após uma hora de infusão intravenosa de 5 mg/kg de ganciclovir em pacientes HIV+/CMV+ ou em pacientes aidéticos adultos variou de 21,4 ± 3,1 (n = 16) a 26,0 ± 6,06 (n = 16) mcg/h/mL. Nesse grupo de pacientes, o pico de concentração plasmática (C_{máx}) variou de 7,59 ± 3,21 (n = 10), 8,27 ± 1,02 (n = 16) a 9,03 ± 1,42 (n = 16) mcg/mL.

Distribuição

Para ganciclovir I.V., o volume de distribuição está correlacionado com o peso corpóreo e com os valores do volume de distribuição em estado de equilíbrio variando de 0,536 ± 0,078 (n = 15) a 0,870 ± 0,116 (n = 16) L/kg. Concentrações no líquido cefalorraquidiano obtidas 0,25 - 5,67 horas após a dose em dois pacientes que receberam 2,5 mg/kg de ganciclovir I.V. a cada 8 ou 12 horas variaram de 0,50 a 0,68mcg/mL, representando 24 - 67% da concentração plasmática. A percentagem de ganciclovir ligado às proteínas plasmáticas foi 1 - 2% acima da concentração de 0,5 e 51mcg/mL.

Metabolismo e eliminação

Quando administrado intravenosamente, ganciclovir exibe uma farmacocinética linear dentro da faixa de 1,6 - 5,0 mg/kg. A excreção renal do fármaco inalterado, por filtração

glomerular e secreção tubular, é a principal via de eliminação de **Cymevir®**. Em pacientes com função renal normal, $89,6 \pm 5\%$ ($n = 4$) de **Cymevir®** administrado I.V. foi recuperado não metabolizado na urina. Em indivíduos com função renal normal, o *clearance* sistêmico variou de $2,64 \pm 0,38 \text{ mL/min/kg}$ ($n = 15$) a $4,52 \pm 2,79 \text{ mL/min/kg}$ ($n = 6$) e o *clearance* renal variou de $2,57 \pm 0,69 \text{ mL/min/kg}$ ($n = 15$) a $3,48 \pm 0,68 \text{ mL/min/kg}$ ($n = 20$), representando 90 - 101% de 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 de **Cymevir®** I.V. foi avaliada em dez pacientes imunodeprimidos com disfunção renal que receberam doses de 1,25 - 5 mg/kg.

Pacientes em hemodiálise

A hemodiálise reduz a concentração plasmática de **Cymevir®** em cerca de 50% após a administração I.V. e oral (Ver em “10. SUPERDOSE”). Durante a hemodiálise intermitente, o *clearance* estimado de 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 em uma eliminação maior de ganciclovir no intervalo entre as doses. Para a hemodiálise intermitente, a fração de eliminação de ganciclovir em uma sessão de diálise variou de 50% a 63%.

Crianças

A farmacocinética de ganciclovir foi estudada em 27 neonatos com idade entre 2-49 dias, com dose I.V. de 4 mg/kg ($n = 14$) e 6 mg/kg ($n = 13$). A $C_{\text{máx}}$ média foi de $5,5 \pm 6 \text{ mcg/mL}$ e $7,0 \pm 1,6 \text{ mcg/mL}$ para as doses mais baixas e mais altas, respectivamente. Os valores médios para o V_{ss} (0,7 L/kg) e o *clearance* sistêmico ($3,15 \pm 0,47 \text{ mL/min/kg}$ com 4 mg/kg e $3,55 \pm 0,35 \text{ mL/min/kg}$ com 6 mg/kg) foram comparáveis àqueles observados em adultos com função renal normal. A farmacocinética de ganciclovir foi também avaliada em dez crianças com função renal normal, idade de nove meses a 12 anos. As características farmacocinéticas do ganciclovir foram as mesmas após dose única ou múltipla (a cada 12 horas) de administração I.V. (5mg/kg). A exposição medida pela ASC_{∞} média nos dias 1 e 14 foi de $19,4 \pm 7,1$ e $24,1 \pm 14,6 \text{ mcg/h/mL}$, respectivamente, e os valores correspondentes de $C_{\text{máx}}$ foram $7,59 \pm 3,21 \text{ mcg/mL}$ (dia 1) e $8,31 \pm 4,9 \text{ mcg/mL}$ (dia 14). Os respectivos valores médios para o *clearance* renal (0 - 12 h) foram $3,49 \pm 2,40 \text{ mL/min/kg}$ no dia 1 e $3,49 \pm 1,19 \text{ mL/min/kg}$ no dia 14. Os valores médios correspondentes para meia-vida foram $2,49 \pm 0,57 \text{ h}$ (dia 1) e $2,22 \pm 0,76 \text{ h}$ (dia 14).

Idosos

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Cymevir® está contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao ganciclovir, aciclovir, valganciclovir, valaciclovir ou a qualquer outro componente da fórmula.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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. A segurança do **Cymevir®** para uso na gravidez não está estabelecida. O uso de **Cymevir®** 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 a valganciclovir ou com o **Cymevir®**, mas a possibilidade do ganciclovir ser excretado no leite materno não pode ser descartada. Entretanto, a decisão entre a descontinuação do medicamento ou da amamentação, deve ser tomada levando-se em consideração os potenciais benefícios de **Cymevir®** para a mãe.

Contracepção

Com base em dados animais e dados humanos limitados, **Cymevir®** na dose humana recomendada pode causar inibição temporária ou permanente da espermatogênese em homens e pode causar supressão da fertilidade em mulheres.

O uso de **Cymevir®** pode prejudicar a fertilidade.

Pode causar toxicidade fetal quando administrado a mulheres grávidas com base em resultados de estudos em animais. A exposição sistêmica ao ganciclovir em animais em aproximadamente 2 vezes a RHD causou retardo no crescimento fetal, embriofetalidade, teratogenicidade e/ou toxicidade materna. As alterações teratogênicas em animais incluíram fenda palatina, anoftalmia/microftalmia, órgãos aplásicos (rim e pâncreas), hidrocefalia e braquignatia. Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e por pelo menos 30 dias após tratamento. Da mesma forma, os homens devem ser aconselhados a praticar contracepção de barreira durante e pelo menos 90 dias após o tratamento

Leucopenia grave, neutropenia, anemia e trombocitopenia, pancitopenia, mielossupressão, anemia aplásica foram observadas em pacientes tratados com **Cymevir®**.

A terapia com **Cymevir®** não deve ser iniciada se a contagem absoluta de neutrófilos for inferior a 500 células/mcL ou a contagem de plaquetas for inferior a 25.000 células/mcL ou hemoglobina menor que 8g/dL. É recomendado que as células sanguíneas e as plaquetas sejam monitoradas durante a terapia com **Cymevir®**. 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.

Deve ser usado com cautela em pacientes com citopenias pré-existent e em pacientes recebendo medicamentos mielossupressores ou irradiação. Agranulocitose geralmente ocorre durante a primeira ou segunda semana de tratamento, mas pode ocorrer a qualquer momento durante o tratamento. A contagem de células geralmente começa a se recuperar dentro de 3 a 7 dias após a descontinuação do medicamento. Fatores estimuladores de colônia demonstraram aumentar a contagem de neutrófilos e glóbulos brancos em pacientes recebendo a solução para tratamento da retinite por CMV. Devido à frequência de neutropenia, anemia e trombocitopenia em pacientes recebendo o medicamento, hemograma completo com contagem diferencial e de plaquetas deve ser realizado frequentemente em todos os pacientes, especialmente em pacientes com insuficiência renal e em pacientes nos quais o ganciclovir ou outros análogos de nucleosídeos tenham

anteriormente resultado em leucopenia, ou em quem a contagem de neutrófilos é inferior a 1.000 células/ μ L no início do tratamento.

Convulsões, sedações, tonturas, ataxia e/ou confusão podem ocorrer em pacientes recebendo **Cymevir®**. Se ocorrerem, tais efeitos poderão alterar tarefas que necessitem de concentração incluindo habilidade para dirigir automóveis e operar máquinas.

Deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal porque a meia-vida e as concentrações plasmáticas/séricas de ganciclovir aumentarão devido à redução da depuração renal. Se a função renal estiver prejudicada, ajustes posológicos são recomendados. (Ver em “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**”). Níveis séricos aumentados de creatinina foram relatados em pacientes idosos e em receptores de transplante recebendo tratamento concomitante de medicamentos nefrotóxicos (ou seja, ciclosporina e anfotericina B). Monitoramento da função renal durante a terapia é essencial, especialmente para pacientes idosos e pacientes que recebem agentes concomitantes que podem causar nefrotoxicidade.

Convulsões têm sido relatadas em pacientes tomando imipenem-cilastatina e ganciclovir. O Cymevir® não deve ser utilizado concomitantemente com imipenem-cilastatina, a menos que os potenciais benefícios superem os riscos. (Ver em “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Zidovudina e Cymevir® têm cada um, o potencial de causar neutropenia e anemia. Alguns pacientes podem não tolerar a terapia concomitante com dose plena. (Ver em “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

A concentração plasmática de didanosina pode aumentar durante o tratamento concomitante com Cymevir®: portanto, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto à toxicidade da didanosina (Ver em “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

O uso concomitante de outras drogas sabidamente mielossupressoras ou associadas com lesão renal e Cymevir® pode resultar em toxicidade adicional (Ver em “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

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

Idosos: Como pacientes idosos têm disfunção renal com frequência, **Cymevir®** deve ser administrado a pacientes idosos com especial consideração pela sua função renal. (Ver em “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**”).

Crianças: A eficácia e segurança do ganciclovir em pacientes pediátricos não estão estabelecidas, incluindo o uso de **Cymevir®** para tratamento de infecções congênitas ou neonatais por CMV. O uso do **Cymevir®** em crianças requer cuidado devido ao potencial carcinogênico a longo prazo e a toxicidade na reprodução. Os benefícios do tratamento devem ser considerados em relação aos riscos (Ver em “**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**” - 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

6. 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.

Uso com outros medicamentos

Imipenem-Cilastatina: convulsões generalizadas têm sido relatadas em pacientes que receberam imipenem-cilastatina e ganciclovir. Essas drogas não devem ser utilizadas concomitantemente a menos que os benefícios potenciais se sobreponham aos riscos. Pode haver aumento de toxicidade com outras drogas mielossupressoras ou associada à disfunção renal.

Zidovudina

Zidovudina e **Cymevir®** possuem o potencial de causar neutropenia e anemia; pode haver uma interação farmacodinâmica durante a administração concomitante desses medicamentos e alguns pacientes podem não tolerar a terapia concomitante em uma dose completa.

Didanosina: a concentração plasmática da didanosina aumentou de forma importante quando administrado junto com **Cymevir®** com doses de **Cymevir®** 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 **Cymevir®**, os pacientes devem ser monitorados de perto quanto à toxicidade da didanosina (ex.: pancreatite).

Probenecida

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

Zalcitabina: a zalcitabina aumentou a AUC₀₋₈ do **Cymevir®**. 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, embora um pequeno aumento na taxa de eliminação constante tenha sido observado.

Estavudina: nenhuma interação estatisticamente significativa foi observada quando a estavudina e o **Cymevir®** foram administrados conjuntamente.

Trimetoprima: a trimetoprima diminui de forma estatisticamente significativa o *clearance* renal do **Cymevir®** em 16,3% e isto estava associado com a diminuição

terminal, com correspondente aumento na meia-vida de 15%. No entanto, estas alterações provavelmente não são clinicamente significantes, uma vez que a AUC₀₋₈ e a C_{máx} não foram alteradas. A única mudança estatisticamente significativa nos parâmetros farmacocinéticos da trimetoprima quando administrada juntamente com **Cymevir**[®] 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 **Cymevir**[®] 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 **Cymevir**[®].

Micofenolato de mofetila: baseado nos resultados de administração de dose única nas doses recomendadas de ganciclovir I.V. e micofenolato de mofetila e dos efeitos conhecidos da lesão renal na farmacocinética do MMF e do ganciclovir, podemos antecipar que a coadministração 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 **Cymevir**[®], são coadministrados, a dose recomendada do ganciclovir deve ser estabelecida de acordo com as dosagens especiais e os pacientes monitorados cuidadosamente.

Outras possíveis interações medicamentosas

A toxicidade pode ser aumentada quando **Cymevir**[®] é administrado concomitantemente com outros medicamentos conhecidos por serem mielossuppressores ou por estarem associados ao comprometimento renal. Isso inclui análogos de nucleosídeos (ex.: zidovudina, didanosina, estavudina), imunossuppressores (ex.: ciclosporina, tacrolimo, micofenolato de mofetila), agentes antineoplásicos (ex.: doxorrubicina, vincristina, vimblastina, hidroxiureia) e antibióticos (ex.: trimetoprima/sulfonamidas, dapsona, anfotericina B, flucitosina, pentamidina). Portanto, esses medicamentos só devem ser considerados para uso concomitante com ganciclovir, se os potenciais benefícios superam os riscos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha o produto armazenado em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

Para garantir a integridade das caixas de embarque e evitar danos no produto Cymevir ou microfuros que interferem na sua estabilidade deve-se respeitar o empilhamento máximo indicado na caixa do produto.

Prazo de validade a partir da data de fabricação: 36 meses (vide embalagem externa do produto).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, usar imediatamente.

Depois de aberto este medicamento, por ser de caráter estéril, não se pode em hipótese alguma a guarda e conservação das soluções utilizadas, devendo as mesmas serem descartadas. Antes de serem administradas as soluções parenterais devem ser inspecionadas visualmente para se observar a presença de partículas, turvação na solução, fissuras e quaisquer violações na embalagem primária. Não utilizar se detectadas partículas ou algum tipo de precipitado.

Características do produto: Líquido límpido, incolor e inodoro. Isento de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O modo correto de aplicação e administração do medicamento é pela via intravenosa.

Antes de serem administradas as soluções parenterais devem ser inspecionadas visualmente para se observar a presença de partículas, turvação na solução, fissuras e quaisquer violações na embalagem primária.

Via de administração: intravenosa.

Uso adulto.

Dose padrão para tratamento de retinite por CMV e dose padrão para prevenção em receptores de transplante:

Tratamento de indução: 5 mg/kg a cada 12 horas em pacientes com função renal normal, por 14 – 21 dias para o tratamento da retinite e 7 – 14 dias para a prevenção em receptores de transplante.

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

Dosagens especiais: pacientes com disfunção renal: a dose do **Cymevir®** deve ser modificada como mostrado na tabela abaixo:

O *clearance* de creatinina pode ser calculado pela creatinina sérica pela sua 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
≥ 70mL/min	5 mg/kg a cada 12h	5 mg/kg/dia
50 – 69mL/min	2,5 mg/kg a cada 12h	2,50 mg/kg/dia
24 - 49mL/min	2,5 mg/kg/dia	1,25 mg/kg/dia
10 – 24mL/min	1,25 mg/kg/dia	0,625 mg/kg/dia
< 10mL/min	1,25mg/kg 3x/semana depois da hemodiálise	0,625mg/kg 3x/ semana depois da hemodiálise

Idosos: a dose de **Cymevir®** sódico deve ser ajustada considerando sua condição renal.

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

Como pacientes idosos têm disfunção renal com frequência, **Cymevir®** deve ser administrado a pacientes idosos com especial consideração pela sua condição renal (Ver em “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**”. – Dosagens especiais: pacientes com disfunção renal)

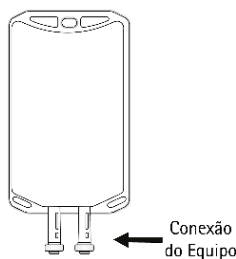
Pacientes com leucopenia, leucopenia grave, anemia e trombocitopenia:

Leucopenia grave, neutropenia, anemia, trombocitopenia, mielossupressão e anemia aplástica são observados em pacientes tratados com ganciclovir.

Crianças: a eficácia e segurança do ganciclovir em pacientes pediátricos não está estabelecida, incluindo o uso de **Cymevir®** para tratamento de infecções congênitas ou neonatais por CMV. O uso do **Cymevir®** 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 (Ver em “**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**” - Farmacocinética em situações clínicas especiais).

Duração do tratamento a critério médico.

Soluflex (Trilaminado)



Para administração de doses que variam de acordo com o peso do paciente, Cymevir® deve ser administrado através de bomba de infusão.

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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dor de cabeça, confusão, e seps e ocorrem com frequência em pacientes tratados com **Cymevir®**.

Os seguintes efeitos adversos podem ocorrer em pacientes tratados com ganciclovir. Alguns deles podem ser devidos a doença de base. Em pacientes transplantados tratados com **Cymevir®** a elevação da creatinina sérica (>2,5 mg/dl) foi muito frequente. Em receptores de medula óssea, a neutropenia <1000 células/ μ l foi mais frequente em pacientes tratados com **Cymevir®**, do que no grupo controle.

Sistema hematológico e linfático: leucopenia, anemia, eosinofilia, anemia hipocrômica, depressão medular, pancitopenia e trombocitopenia.

Sistema digestivo: dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia, disfagia, eructação, incontinência fecal, flatulência e hemorragia, alterações nos exames de função hepática, ulceração de mucosa, náuseas, distúrbios da língua, vômitos, pancreatite.

Efeitos sistêmicos: aumento do abdome, anorexia, astenia, celulite, dor no peito, edema, febre, dor de cabeça, infecção, abscesso no local da injeção, hemorragia no local da injeção, reação inflamatória no local da injeção, mal-estar, dor, reação de fotossensibilidade e sepse.

Cardiovascular: arritmia, trombose venosa profunda, hipertensão, hipotensão, vasodilatação e enxaqueca.

Respiratório: aumento da tosse e dispneia.

Sistema nervoso central: sonhos e pensamentos anormais, alteração da marcha, ansiedade, ataxia, coma, confusão, depressão, tonturas, boca seca, euforia, hiperestesia, insônia, reação maníaca, nervosismo, parestesia, psicose, convulsões, sonolência e tremor.

Pele e anexos: acne, alopecia, herpes simples, rash maculopapular, prurido, rash, sudorese e urticária.

Sentidos especiais: alteração da visão, ambliopia, cegueira, conjuntivite, surdez, dor ocular, glaucoma, descolamento de retina, retinite, perversão do paladar e distúrbios no humor vítreo.

Metabólico/nutricional: aumento de fosfatase alcalina, aumento de creatinina, aumento de creatininafosfoquinase, diminuição do açúcar no sangue, hipocalemia, aumento de desidrogenase láctea e aumento de SGOTe SGPT.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A superdose de solução endovenosa de **Cymevir®** inclui os seguintes eventos adversos:

Toxicidade hematológica: mielossupressão, granulocitopenia (diminuição dos granulócitos), leucopenia, aplasia medular (falência medular), neutropenia e pancitopenia.

Hepatotoxicidade: hepatite e alterações da função hepática.

Toxicidade renal: lesão renal aguda, elevação da creatinina e piora da hematúria (sangue na urina) em pacientes com lesão renal preexistentes.

Toxicidade gastrointestinal: dor abdominal, diarreia e vômitos.

Neurotoxicidade: convulsão e tremores generalizados. A hemodiálise e hidratação podem ser úteis na redução dos níveis plasmáticos sanguíneos dos pacientes que receberam uma superdose de ganciclovir.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

**DIZERES LEGAIS
USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Reg. MS nº: 1.0311.0100
Resp. Técnico: Caroline Fagundes do Amaral Lenza
CRF GO nº5554



Br 153, Km 3, Conjunto Palmares, Goiânia-GO - CEP: 74775-027
C.N.P.J.: 01.571.702/0001-98 - Insc. Estadual: 10.001.621-9
sac@halexistar.com.br | www.halexistar.com.br
Tel.: (62) 3265 6500 - SAC: 0800 646 6500
Indústria Brasileira



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
---	---	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12.	---	---	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12.	---	- COMPOSIÇÃO - Item 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO ? - Item 4. CONTRAINDICAÇÕES - Item 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO ? - Item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	1 MG/ML SOL INFUS IV CX 10 ENVOL BOLS PLAS PES/PE/PP TRANS SIST FECH X 100 ML 1 MG/ML SOL INFUS IV CX 10 ENVOL BOLS PLAS PES/PE/PP TRANS SIST FECH X 250 ML 1 MG/ML SOL INFUS IV CX 14 ENVOL BOLS PLAS PES/PE/PP TRANS SIST FECH X 500 ML
30/03/2023	0322009/23-5	10450-SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	30/03/2023	0322009/23-5	10450-SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	30/03/2023	- Alteração do prazo de validade para 36 meses no item 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	1 MG/ML SOL INFUS IV CX 10 ENVOL BOLS PLAS PES/PE/PP TRANS SIST FECH X 100 ML 1 MG/ML SOL INFUS IV CX 10 ENVOL BOLS PLAS PES/PE/PP

									TRANS SIST FECH X 250 ML 1 MG/ML SOL INFUS IV CX 14 ENVOL BOLS PLAS PES/PE/PP TRANS SIST FECH X 500 ML
17/03/2022	1163545/22-8	10450- SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	17/03/2022	1163545/22-8	10450- SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	17/03/2022	- Alteração da quantidade de bolsas comercializadas nas apresentações de 100mL, 250mL e 500mL. - Mudança na faixa da bula conforme logomarca atualizada nas bulas PS e PA.	VP/VPS	1 MG/ML SOL INFUS IV CX 10 ENVOL BOLS PLAS PES/PE/PP TRANS SIST FECH X 100 ML 1 MG/ML SOL INFUS IV CX 10 ENVOL BOLS PLAS PES/PE/PP TRANS SIST FECH X 250 ML
							- Alteração da frase de empilhamento das caixas no item 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - Adequação da frase VigiMed no	VPS	1 MG/ML SOL INFUS IV CX 14 ENVOL BOLS PLAS PES/PE/PP TRANS SIST FECH X 500 ML

							item 9. REAÇÕES ADVERSAS		
29/05/2020	1698666/20-1	10450-SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	29/05/2020	1698666/20-1	10450-SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	29/05/2020	- Adequação na escrita das apresentações - Adequações e correções ortográficas no texto da bula - Alteração do responsável técnico	VP/VPS	1 MG/ML SOL INFUS ENV AL/PLAS BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 100 ML (PRÉ-DILUÍDA EM CLORETO DE SÓDIO) 1 MG/ML SOL INFUS ENV AL/PLAS BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 250 ML (PRÉ-DILUÍDA EM CLORETO DE SÓDIO) 1 MG/ML SOL INFUS ENV AL/PLAS BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 500 ML (PRÉ-DILUÍDA EM CLORETO DE SÓDIO)
01/11/2019	2669757/19-2	10450-SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	01/11/2019	2669757/19-2	10450-SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	01/11/2019	- Alteração nos dizeres das apresentações - Correções no texto da bula - Alterações no item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	1 MG/ML SOL INFUS CT BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 250 ML (PRE-DILUÍDA EM CLORETO DE SÓDIO) 1 MG/ML SOL INFUS CT BOLS PLAS TRANS SIST FECH X

							- Alteração do responsável técnico - Alteração nos dizeres legais - Alteração na osmolaridade - Alteração da forma farmacêutica - Alteração no item 9. REAÇÕES ADVERSAS – frase de alerta		500 ML (PRE-DILUÍDA CLORETO DE SÓDIO) 1 MG/ML SOL INFUS CT 01 BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 100 ML (PRÉ-DILUÍDA EM CLORETO DE SÓDIO)
13/07/2018	0562338/18-3	10450-SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	13/07/2018	0562338/18-3	10450-SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	13/07/2018	Peticionamento errôneo da bula PS.	VPS	Solução injetável 1mg/mL. Cartucho contendo 1 Bolsa plástica de 100ml Solução injetável 1mg/mL. Cartucho contendo 1 Bolsa plástica de 250ml Solução injetável 1mg/mL. Cartucho contendo 1 Bolsa plástica de 500ml.
12/07/2018	0556662/18-2	10450-SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	12/07/2018	0556662/18-2	10450-SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	12/07/2018	Alteração nos dizeres legais.	VP/VPS	Solução injetável 1mg/mL. Cartucho contendo 1 Bolsa plástica de 100ml Solução injetável 1mg/mL. Cartucho contendo 1 Bolsa plástica de 250ml Solução injetável 1mg/mL. Cartucho

									contendo 1 Bolsa plástica de 500ml.
31/01/2018	0077111/18-2	10450-SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	31/01/2018	0077111/18-2	10450-SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	31/01/2018	Adequação ao Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos.	VP/VPS	Solução para infusão 1mg/mL. Cartucho contendo 1 Bolsa plástica de 100ml Solução para infusão 1mg/mL. Cartucho contendo 1 Bolsa plástica de 250ml Solução para infusão 1mg/mL. Cartucho contendo 1 Bolsa plástica de 500ml.
12/09/2017	1945091/17-5	10450-SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	12/09/2017	1945091/17-5	10450-SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	12/09/2017	Correção ortográfica.	VP	Solução injetável 1mg/mL. Caixa com 1 Bolsa plástica de 100ml Solução injetável 1mg/mL. Caixa com 1 Bolsa plástica de 250ml Solução injetável 1mg/mL. Caixa com 1 Bolsa plástica de 500ml
21/08/2017	1770573/17-8	10450-SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	21/08/2017	1770573/17-8	10450-SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	21/08/2017	Correção ortográfica.	VPS	Solução injetável 1mg/mL. Caixa com 1 Bolsa plástica de 100ml Solução injetável 1mg/mL. Caixa com 1 Bolsa plástica de 250ml

									Solução injetável 1mg/mL. Caixa com 1 Bolsa plástica de 500ml
16/08/2017	1728853/17-3	10450- SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12.	16/08/2017	1728853/17-3	10450- SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12.	16/08/2017	Correção ortográfica.	VPS	Solução injetável 1mg/mL. Cartucho com Bolsa plástica de 50ml Solução injetável 1mg/mL. Cartucho com Bolsa plástica de 100ml Solução injetável 1mg/mL. Cartucho com Bolsa plástica de 250ml Solução injetável 1mg/mL. Cartucho com Bolsa plástica de 500ml
20/12/2016	2624169/16-2	10450- SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12.	20/12/2016	2624169/16-2	10450- SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12.	20/12/2016	Alteração das apresentações comerciais.	VPS	Solução injetável 1mg/mL. Cartucho com Bolsa plástica de 50ml Solução injetável 1mg/mL. Cartucho com Bolsa plástica de 100ml Solução injetável 1mg/mL. Cartucho com Bolsa plástica de 250ml

									Solução injetável 1mg/mL. Cartucho com Bolsa plástica de 500ml
01/12/2016	2546050/16-1	10450- SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12..	01/12/2016	2546050/16-1	10450- SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12..	01/12/2016	Inclusão de Nova Apresentação Comercializada e maior e maior detalhamento do item 6 bula do paciente e item 8 bula do profissional de saúde.	VPS	Solução injetável 1mg/mL. Cartucho com 1 Bolsa plástica de 50ml Solução injetável 1mg/mL. Cartucho com 10 Bolsa plástica de 100ml Solução injetável 1mg/mL. Cartucho com 10 Bolsa plástica de 250ml Solução injetável 1mg/mL. Cartucho com 30 Bolsa plástica de 500ml
02/05/2016	1655988/16-6	10450- SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12..	02/05/2016	1655988/16-6	10450- SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12..	02/05/2016	Notificação de Alteração de Texto de Bula está sendo realizada para retificação da apresentação comercializada atualmente.	VPS	Solução injetável 1mg/mL. Cartucho com 1 Bolsa plástica de 100ml Solução injetável 1mg/mL. Cartucho com 1 Bolsa plástica de 250ml Solução injetável 1mg/mL. Cartucho com

									1 Bolsa plástica de 500ml
27/04/2016	1629180/16-8	10450-SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12.	27/04/2016	1629180/16-8	10450-SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12.	27/04/2016	Retificação da apresentação comercializada e inclusão da classe terapêutica, alteração no item 1 e ainda verificação ortográfica.	VPS	Solução injetável 1mg/mL. Caixa com 1 Bolsa plástica de 100ml Solução injetável 1mg/mL. Caixa com 1 Bolsa plástica de 250ml Solução injetável 1mg/mL. Caixa com 1 Bolsa plástica de 500ml
22/10/2015	0929629/15-8	10450-SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12.	22/10/2015	0929629/15-8	10450-SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12.	22/10/2015	Retificação do item 2, item 3, item 4, item 5, item 6, item 7, item 8, item 9 e item 10	VPS	Solução injetável 1mg/mL. Caixa com 1 Bolsa plástica de 100ml Solução injetável 1mg/mL. Caixa com 1 Bolsa plástica de 250ml Solução injetável 1mg/mL. Caixa com 1 Bolsa plástica de 1000ml
15/04/2013	0282456/13-6	10457-SIMILAR- Inclusão inicial de Texto de Bula – RDC nº 60/12	---	---	---	---	Adequação a todos os itens a RDC 47/09 e a bula padrão e ainda em atendimento à RDC nº 60/2012.	VPS	Solução injetável 1mg/mL. Caixa com 1 Bolsa plástica de 100ml Solução injetável 1mg/mL. Caixa com 1 Bolsa plástica de 250ml Solução injetável 1mg/mL. Caixa com 1 Bolsa plástica de 1000ml

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--