

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Цимевен, 500 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ганцикловир.

Каждый флакон содержит 500 мг ганцикловира (в виде ганцикловира натрия).

После восстановления содержимого флакона в 10 мл воды для инъекций каждый мл раствора содержит 50 мг ганцикловира.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Пористая масса, уплотненная в таблетку, иногда в виде отдельных частей таблетки, белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Цимевен применяется у взрослых и детей в возрасте от 12 лет по следующим показаниям:

- лечение цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) у пациентов с иммунодефицитом;
- профилактика ЦМВ заболеваний у пациентов с медикаментозной иммуносупрессией (например, после трансплантации органов или химиотерапии по поводу злокачественного новообразования).

Следует учитывать официальные руководства по надлежащему использованию противовирусных препаратов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Цимевен следует растворять и разводить под наблюдением медицинского специалиста и вводить путем внутривенной инфузии.

Режим дозирования

Лечение ЦМВ-инфекции у взрослых и детей с 12 лет с нормальной функцией почек

- Начальная терапия: 5 мг/кг внутривенно при постоянной скорости в течение 1 часа каждые 12 часов (10 мг/кг/сут) на протяжении 14–21 суток.
- Поддерживающая терапия может назначаться пациентам с иммунодефицитом при риске рецидива ЦМВ-инфекции: 5 мг/кг внутривенно в течение 1 часа ежедневно на протяжении 7 дней в неделю или 6 мг/кг ежедневно на протяжении 5 дней в неделю. Длительность поддерживающей терапии определяется индивидуально в соответствии с локальными стандартами.
- Терапия при прогрессировании заболевания: пациентам с прогрессированием ЦМВ-инфекции, возникшим во время поддерживающей терапии ганцикловиром или по причине отмены препарата, возможно проведение повторного лечения с применением схемы начальной терапии.

Профилактика или превентивная терапия ЦМВ-инфекции у взрослых и детей с 12 лет с нормальной функцией почек

- Профилактика: 5 мг/кг внутривенно в течение 1 часа ежедневно на протяжении 7 дней в неделю или 6 мг/кг ежедневно на протяжении 5 дней в неделю. Длительность поддерживающей терапии основывается на оценке риска развития ЦМВ-инфекции и определяется индивидуально в соответствии с локальными стандартами.
- Превентивная терапия:
Начальная терапия: 5 мг/кг внутривенно в течение 1 часа каждые 12 часов (10 мг/кг/сут) на протяжении 7–14 суток.
Поддерживающая терапия: 5 мг/кг внутривенно в течение 1 часа ежедневно на протяжении 7 дней в неделю или 6 мг/кг ежедневно на протяжении 5 дней в неделю. Длительность поддерживающей терапии основывается на оценке риска развития ЦМВ-инфекции и определяется индивидуально в соответствии с локальными стандартами.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Эффективность и безопасность применения ганцикловира у пациентов старше 65 лет не изучались. Поскольку у лиц пожилого возраста функция почек нередко снижена, ганцикловир следует назначать строго с учетом функции почек.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек дозу ганцикловира необходимо корректировать в соответствии с клиренсом креатинина, как показано в таблице 1.

Таблица 1. Дозы препарата Цимевен для пациентов с нарушением функции почек.

Клиренс креатинина, мл/мин	Начальная доза	Поддерживающая доза
≥ 70	5 мг/кг каждые 12 часов	5 мг/кг в сутки
50-69	2,5 мг/кг каждые 12 часов	2,5 мг/кг в сутки
25-49	2,5 мг/кг в сутки	1,25 мг/кг в сутки
10-24	1,25 мг/кг в сутки	0,625 мг/кг в сутки
< 10	1,25 мг/кг три раза в неделю после гемодиализа	0,625 мг/кг три раза в неделю после гемодиализа

Расчетный клиренс креатинина можно вычислить по концентрации креатинина в сыворотке крови по следующей формуле:

$$\text{для мужчин} = \frac{(140 - \text{возраст [лет]}) \times \text{масса тела [кг]}}{72 \times 0,011 \times \text{концентрация креатинина в сыворотке [мкмоль/л]}}$$

для женщин = 0,85 x показатель для мужчин

Поскольку у пациентов с нарушением функции почек дозу ганцикловира следует корректировать, необходимо тщательно мониторировать концентрации креатинина в сыворотке или расчетный клиренс креатинина.

Пациенты с нарушением функции печени

Безопасность и эффективность препарата Цимевен у пациентов с нарушением функции печени не изучались (см. раздел 5.1).

Пациенты с тяжелой лейкопенией, нейтропенией, анемией, тромбоцитопенией и панцитопенией

См. раздел 4.4 до начала терапии. Если во время терапии ганцикловиrom количество форменных элементов крови значительно снижается, следует рассмотреть возможность применения гемопоэтических факторов роста и/или отмены препарата (см. разделы 4.4, 4.8).

Дети

Данные о безопасности и эффективности ганцикловира у детей младше 12 лет, включая новорожденных, ограничены (см. разделы 4.4, 4.8). Доступные на сегодняшний день данные приведены в разделах 5.1 и 5.2. без рекомендаций по дозированию. Следует руководствоваться клиническими рекомендациями и руководствами.

Способ применения

Препарат Цимевен вводят только внутривенно капельно в течение 1 часа, предпочтительно через пластиковую канюлю, в вену с хорошим кровотоком (внутримышечная или подкожная инъекция может вызвать сильное раздражение тканей вследствие высокого pH (около 11) раствора ганцикловира). Вводить препарат внутривенно быстро или болюсно нельзя, поскольку избыточные концентрации препарата Цимевен в плазме могут усилить его токсичность.

Нельзя превышать рекомендуемую дозу, а также менять режим введения или скорость инфузии.

Препарат Цимевен нельзя смешивать с другими внутривенно вводимыми препаратами.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ганцикловиру, валганцикловиру.
- Абсолютное число нейтрофилов меньше 500 клеток в 1 мкл или число тромбоцитов меньше 25000 клеток в 1 мкл или уровень гемоглобина меньше 8 г/дл.
- Детский возраст до 12 лет.
- Период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует применять с осторожностью: при нарушении функции почек; гиперчувствительности к ацикловиру или пенцикловиру (или к их пролекарствам валацикловиру или фамцикловиру соответственно) в анамнезе, поскольку из-за сходства химической структуры ганцикловира, ацикловира и пенцикловира между этими препаратами возможны реакции перекрестной гиперчувствительности; гематологической цитопении (в том числе вызванная лекарственными средствами) в анамнезе; при проведении лучевой терапии.

Особые указания

Перекрестная гиперчувствительность

Вследствие схожей химической структуры ганцикловира, ацикловира и пенцикловира, возможно развитие реакции перекрестной гиперчувствительности между этими препаратами. Следует соблюдать осторожность при назначении ганцикловира пациентам с гиперчувствительностью к ацикловиру и пенцикловиру (или к их пролекарствам валацикловиру или фамцикловиру соответственно).

Мутагенность, тератогенность, канцерогенность, фертильность и контрацепция

Перед началом лечения ганцикловиром пациентов следует проинформировать о возможных рисках для плода. В исследованиях на животных ганцикловир оказывал мутагенное, тератогенное, асперматогенное, канцерогенное действие, а также нарушал фертильность. Согласно результатам доклинических и клинических исследований ганцикловир может временно или необратимо угнетать сперматогенез у человека (см. разделы 4.6, 4.8). Таким образом, ганцикловир обладает потенциальным тератогенным и канцерогенным действием у человека, может вызывать врожденные пороки развития и злокачественные новообразования.

Женщинам с детородным потенциалом следует рекомендовать использование эффективных методов концентрации во время лечения ганцикловиром и в течение не менее 30 дней после его окончания.

Мужчинам следует рекомендовать использование барьерного метода контрацепции во время лечения ганцикловиром и не менее 90 дней после его окончания, за исключением случаев отсутствия риска беременности у партнерши (см. разделы 4.6, 4.8).

При применении ганцикловира необходимо соблюдать предельную осторожность, особенно у детей, из-за возможности развития отдаленной канцерогенности и токсичности в отношении репродуктивной системы. Польза от лечения в каждом конкретном случае должна однозначно превосходить риск (см. раздел 4.2).

Миелосупрессия

Ганцикловир следует применять с осторожностью у пациентов с исходно имеющейся гематологической цитопенией или лекарственно-индуцированной гематологической цитопенией в анамнезе, а также у пациентов, получающих лучевую терапию.

У пациентов, принимавших ганцикловир, наблюдались случаи тяжелой лейкопении, нейтропении, анемии, тромбоцитопении, панцитопении, недостаточности костного мозга и апластической анемии. Противопоказано лечение ганцикловиром, если абсолютное число нейтрофилов меньше 500 клеток в 1 мкл или число тромбоцитов меньше 25000 клеток в 1 мкл или гемоглобин меньше 8 г/дл (см. разделы 4.3, 4.8).

В ходе лечения рекомендуется мониторировать число форменных элементов крови, включая число тромбоцитов.

У всех пациентов в ходе лечения рекомендуется выполнять развернутый анализ крови и контролировать число форменных элементов у пациентов с нарушением функции почек. В течение первых 14 дней применения ганцикловира рекомендуется контролировать число лейкоцитов через день (предпочтительно проведение дифференцированного подсчета). У пациентов с низким исходным уровнем нейтрофилов (<1000 нейтрофилов/ мкл), в случае развития лейкопении во время предшествующей терапии другими миелотоксичными

средствами, а также при нарушении функции почек, мониторинг следует проводить ежедневно.

У пациентов с тяжелой лейкопенией, нейтропенией, анемией и/или тромбоцитопенией рекомендуется проводить лечение гемопоэтическими ростовыми факторами и/или временно прервать терапию ганцикловиром (см. разделы 4.8, 4.9).

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек существует повышенный риск токсичности, особенно гематологической. При нарушении функции почек требуется снижение дозы препарата (см. раздел 4.2, подраздел «Особые группы пациентов» и раздел 5.2).

Применение с другими лекарственными средствами

У пациентов, принимающих имипенем+циластатин и ганцикловир, описано развитие судорог, поэтому ганцикловир не следует назначать одновременно с имипенемом+циластатином, если только потенциальная польза от терапии не превышает возможного риска (см. раздел 4.5).

Как ганцикловир, так и зидовудин могут вызывать нейтропению и анемию, поэтому некоторые пациенты могут не переносить одновременный прием этих препаратов в стандартных рекомендованных дозах (см. раздел 4.5).

При одновременном применении ганцикловира могут увеличиваться плазменные концентрации диданозина, поэтому таких пациентов следует тщательно наблюдать на предмет явлений токсичности диданозина (см. раздел 4.5).

Одновременный прием ганцикловира и препаратов, обладающих миелосупрессивным действием или нарушающих функцию почек, может привести к развитию аддитивной токсичности (см. раздел 4.5).

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (4,3 мг) натрия на 1 мл, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Имипенем+циластатин

У пациентов, одновременно получавших ганцикловир и имипенем+циластатин, наблюдались судороги. Нельзя исключить фармакодинамическое взаимодействие между ганцикловиром и имипенемом+циластатином. Имипенем+циластатин следует назначать в

комбинации с ганцикловиром только в том случае, если возможные преимущества превышают риск (см. раздел 4.4).

Другие возможные лекарственные взаимодействия

Возможно усиление токсичности при назначении ганцикловира одновременно с другими препаратами, обладающими миелосупрессивным действием или нарушающими функцию почек. Примерами таких препаратов являются аналоги нуклеозидов (например, зидовудин, диданозин, ставудин), иммунодепрессанты (например, циклоспорин, такролимус, микофенолата мофетил), противоопухолевые препараты (например, доксорубин, винкристин, винбластин, гидроксимочевина) и противoinфекционные препараты (например, триметоприм+сульфаметоксазол, дапсон, амфотерицин В, флуцитозин, пентамидин). Указанные препараты следует назначать одновременно с ганцикловиром только в том случае, если польза для пациента превышает возможный риск (см. раздел 4.4).

Зидовудин

Учитывая то, что как ганцикловир, так и зидовудин может вызывать нейтропению и анемию, а также возможное фармакодинамическое взаимодействие при одновременном применении данных препаратов, вероятно непереносимость одновременного приема ганцикловира и зидовудина в стандартных рекомендованных дозах у некоторых пациентов (см. раздел 4.4).

Диданозин

Установлено, что при одновременном применении диданозина и внутривенном введении ганцикловира концентрация диданозина в плазме стойко повышается. При внутривенном введении ганцикловира в дозах 5-10 мг/кг в сутки AUC диданозина увеличивалась на 38-67%, что подтверждает фармакокинетическое взаимодействие в случае одновременного применения данных препаратов. Пациентов следует тщательно наблюдать на предмет токсичности диданозина (например, возникновение панкреатита) (см. раздел 4.4).

Пробенецид

При одновременном приеме пробенецида и перорального ганцикловира наблюдалось статистически значимое уменьшение почечного клиренса ганцикловира (20%), что приводило к статистически значимому увеличению его экспозиции (40%). Эти изменения объясняются конкуренцией за канальцевую секрецию. Следует тщательно наблюдать за состоянием пациентов, принимающих пробенецид и ганцикловир, из-за возможного появления симптомов токсичности ганцикловира.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Вследствие возможной тератогенности ганцикловира и его токсичности в отношении репродуктивной системы женщинам с детородным потенциалом следует использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение не менее 30 дней после его окончания. Пациентам мужского пола следует использовать барьерный метод контрацепции во время лечения ганцикловиrom и не менее 90 дней после его окончания, за исключением случаев отсутствия риска беременности у партнерши (см. раздел 4.4).

Беременность

Безопасность применения ганцикловира у беременных женщин не изучалась. Ганцикловир легко проникает через плаценту. В исследованиях на животных применение ганцикловира ассоциировалось с тератогенностью и токсичностью в отношении репродуктивной системы (см. раздел 4.4).

Таким образом, ганцикловир не следует назначать беременным женщинам, за исключением тех случаев, когда клиническая необходимость терапии для матери превышает возможный тератогенный риск для плода.

Лактация

Не установлено, проникает ли ганцикловир в грудное молоко, однако нельзя исключить, что ганцикловир может выделяться с молоком и вызывать тяжелые нежелательные реакции у грудного ребенка. При применении ганцикловира грудное вскармливание следует прекратить (см. раздел 4.3).

Фертильность

В ходе клинического исследования у пациентов, получавших валганцикловир (пролекарство ганцикловира) для профилактики ЦМВ-инфекции на протяжении 200 дней после трансплантации почки, отмечалось угнетение сперматогенеза (по сравнению с контрольной группой, не получающей лечения). По прошествии примерно 6-ти месяцев после прекращения терапии средняя плотность спермы у пролеченных пациентов была сопоставима с таковой у контрольной группы пациентов, не получающих терапию. При этом у всех пролеченных пациентов с нормальной плотностью спермы и у 8 из 13 пациентов со сниженной плотностью спермы на исходном уровне после прекращения лечения отмечалась нормальная плотность спермы. В ходе последующего наблюдения в контрольной группе у всех пациентов с нормальной плотностью спермы и у 2 из 4 пациентов со сниженной плотностью спермы на исходном уровне после прекращения лечения отмечалась нормальная плотность спермы.

Ганцикловир нарушал фертильность у самцов и самок мышей. Принимая во внимание проявление асперматогенности в дозах ниже терапевтических в исследованиях на

животных, возможно, что ганцикловир будет вызывать временное или необратимое угнетение сперматогенеза у человека (см. раздел 4.4).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. На основании профиля нежелательных реакций ганцикловир может оказывать небольшое влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. У пациентов, принимающих препарат Цимевен, могут возникать такие нежелательные реакции как судороги, головокружение и спутанность сознания (см. раздел 4.8). Подобные симптомы могут повлиять на выполнение видов деятельности, требующих повышенного внимания, в том числе способность к вождению транспортных средств и работу с машинами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Пролекарством ганцикловира является валганцикловир, соответственно, при применении ганцикловира можно ожидать тех же нежелательных реакций, что и при применении валганцикловира. Нежелательные реакции, ранее отмечавшиеся при применении ганцикловира внутрь (ганцикловир для перорального приема более недоступен), могут также наблюдаться у пациентов, получающих ганцикловир внутривенно. Таким образом, в список нежелательных реакций включены реакции, отмечавшиеся при внутривенном введении или пероральном приеме ганцикловира, а также при применении валганцикловира. У пациентов, получающих терапию ганцикловиром/валганцикловиром, наиболее серьезными и часто встречающимися нежелательными реакциями являются гематологические нарушения, а именно нейтропения, анемия и тромбоцитопения. Другие нежелательные реакции описаны ниже. Частоты нежелательных реакций, указанных ниже, получены из общей популяции пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), получавших поддерживающую терапию ганцикловиром или валганцикловиром, за исключением частот анафилактических реакций, агранулоцитоза и гранулоцитопении (данные получены при пострегистрационном применении). Общий профиль безопасности ганцикловира/валганцикловира был сопоставим у пациентов с ВИЧ и пациентов после трансплантации, за исключением отслойки сетчатки, которая наблюдалась только у пациентов с ВИЧ в сочетании с ЦМВ-ретинитом. Тем не менее, наблюдались отличия в частоте развития некоторых нежелательных реакций. Внутривенное применение ганцикловира ассоциировалось с более низким риском развития диареи по сравнению с

валганцикловиром. У пациентов с ВИЧ чаще отмечались лихорадка, грибковые инфекции, депрессия, тяжелая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов < 500 в 1 мкл) и реакции со стороны кожи. Нарушения функции почек и печени чаще отмечались у пациентов после трансплантации солидных органов.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены в соответствии с классами систем органов, указанных в медицинском словаре для регуляторной деятельности (MedDRA), с использованием следующих категорий частот: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$, но $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (частота не может быть определена по имеющимся данным).

Инфекции и инвазии: очень часто – кандидоз, включая кандидоз полости рта, инфекции верхних дыхательных путей; часто – сепсис, грипп, инфекции мочевыводящих путей, воспаление подкожной клетчатки.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – нейтропения, анемия; часто – тромбоцитопения, лейкопения, панцитопения; нечасто – недостаточность костного мозга; редко – апластическая анемия, агранулоцитоз*, гранулоцитопения*.

Нарушения со стороны иммунной системы: часто – гиперчувствительность, редко – анафилактические реакции*.

Нарушения метаболизма и питания: очень часто – снижение аппетита; часто – снижение массы тела.

Психические нарушения: часто – депрессия, спутанность сознания, тревога; нечасто – возбуждение, психотическое расстройство, расстройства мышления, галлюцинации.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – бессонница, периферическая нейропатия, головокружение, парестезия, гипестезия, судороги, дистевзия (нарушение вкусовых ощущений); нечасто – тремор.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – нарушение зрения, отслойка сетчатки, плавающие помутнения стекловидного тела, боль в глазах, конъюнктивит, макулярный отек.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: часто – боль в ухе; нечасто – глухота.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – аритмия.

Нарушения со стороны сосудов: часто – гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – кашель, одышка.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – диарея, тошнота, рвота, боль в животе; часто – диспепсия, метеоризм, боль в верхней части живота, запор, язвы в полости рта, дисфагия, вздутие живота, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение активности щелочной фосфатазы в крови, нарушение функции печени, повышение активности аспаратаминотрансферазы, повышение активности аланинаминотрансферазы.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – дерматит; часто – ночная потливость, зуд, сыпь, алопеция; нечасто – сухость кожи, крапивница.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: часто – боль в спине, миалгия, артралгия, мышечные спазмы.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – нарушение функции почек, снижение клиренса креатинина, повышение концентрации креатинина в крови; нечасто – почечная недостаточность, гематурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто – мужское бесплодие.

Общие расстройства и реакции в месте введения: очень часто – лихорадка, повышенная утомляемость; часто – реакции в месте введения, боль, озноб, недомогание, астения; нечасто – боль в груди.

* Показатели частоты для этих нежелательных реакций были получены по данным пострегистрационного применения. Категории частот, не отмеченные данным символом, основаны на частоте, зарегистрированной в клинических исследованиях.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нейтропения

Риск развития нейтропении нельзя предсказать исходя из числа нейтрофилов до начала лечения. Как правило, нейтропения возникает в течение первой или второй недели начальной терапии и после введения кумулятивной дозы ≤ 200 мг/кг. Число клеток обычно нормализуется в течение 2-5 дней после прекращения применения препарата или снижения дозы (см. раздел 4.4).

Тяжелая нейтропения

Тяжелая нейтропения чаще наблюдалась у пациентов с ВИЧ (14%), получавших поддерживающую терапию валганцикловиром, пероральным или в/в ганцикловиром, чем у пациентов, перенесших трансплантации органов, получающих валганцикловир или пероральный ганцикловир. У пациентов, получающих валганцикловир или пероральный ганцикловир до 100-го дня после трансплантации, частота тяжелой нейтропении составила

5% и 3%, соответственно, в то время как у пациентов, получающих валганцикловир до 200-го дня после трансплантации, частота тяжелой нейтропении составляла 10%.

Тромбоцитопения

У пациентов с низким исходным уровнем тромбоцитов (<100 000/мкл) повышен риск развития тромбоцитопении. У пациентов с ятрогенной иммунодепрессией, обусловленной применением иммунодепрессантов, риск развития тромбоцитопении выше, чем у пациентов со СПИДом (см. раздел 4.4). Тяжелая тромбоцитопения может сопровождаться потенциально жизнеугрожающими кровотечениями.

Судороги

У пациентов, получавших ганцикловир и имипенем+циластатин, отмечались случаи судорог (см. разделы 4.4, 4.5).

Отслойка сетчатки

Случаи отслойки сетчатки отмечались только в клинических исследованиях у пациентов с ВИЧ, получавших лечение ганцикловиром по поводу ЦМВ-ретинита.

Реакции в месте введения

Реакции в месте введения часто наблюдаются у пациентов, получающих ганцикловир. Препарат Цимевен следует вводить в соответствии с рекомендациями, представленными в разделе 4.2, для снижения риска возникновения местного раздражения тканей.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефоны: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

По данным клинических исследований и пострегистрационного опыта применения препарата, при внутривенном введении ганцикловира в некоторых случаях передозировка может приводить к летальному исходу. В большинстве случаев либо не наблюдается никаких нежелательных реакций, либо отмечается одно или несколько из следующих нежелательных явлений:

- гематологическая токсичность: миелосупрессия, включая панцитопению, недостаточность костномозгового кроветворения, лейкопению, нейтропению, гранулоцитопению;
- гепатотоксичность: гепатит, нарушение функции печени;
- нефротоксичность: нарастание гематурии у пациента с уже имеющимся поражением почек, острая почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина;
- гастроинтестинальная токсичность: боли в животе, диарея, рвота;
- нейротоксичность: генерализованный тремор, судороги.

Лечение

Ганцикловир выводится из организма при гемодиализе, поэтому гемодиализ может применяться для уменьшения экспозиции при передозировке (см. раздел 5.2).

Дополнительные сведения об особых группах пациентов

Пациенты с нарушением функции почек: у пациентов с нарушением функции почек передозировка ганцикловира может сопровождаться более выраженной нефротоксичностью (см. раздел 4.4).

Дети

Дополнительные сведения отсутствуют.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; нуклеозиды и нуклеотиды, кроме ингибиторов обратной транскриптазы

Код АТХ: J05AB06

Механизм действия

Ганцикловир представляет собой синтетический аналог 2'-дезоксигуанозина, который подавляет размножение вирусов герпеса как *in vitro*, так и *in vivo*. Активен в отношении цитомегаловируса человека (ЦМВ), вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типа (*Herpes*

simplex 1 и 2), вирусов герпеса человека 6-го, 7-го и 8-го типов, вируса Эпштейна–Барр, вируса ветряной оспы (*Varicella zoster*) и вируса гепатита В. Однако клинические исследования ограничивались оценкой эффективности препарата у пациентов, инфицированных цитомегаловирусом.

В ЦМВ-инфицированных клетках ганцикловир вначале фосфорилируется до ганцикловирмонофосфата под действием вирусной протеинкиназы (UL97). Дальнейшее фосфорилирование происходит под действием ряда клеточных киназ с образованием ганцикловиртрифосфата, который затем подвергается медленному внутриклеточному метаболизму. Метаболизм происходит в клетках, инфицированных ЦМВ человека и вирусом простого герпеса, при этом после исчезновения ганцикловира из внеклеточной жидкости период внутриклеточного полувыведения препарата составляет, соответственно, 18 и 6–24 часа. Поскольку фосфорилирование ганцикловира в большей степени зависит от действия вирусной киназы, оно происходит преимущественно в инфицированных клетках. Вирусостатическое действие ганцикловира обусловлено подавлением синтеза вирусной ДНК путем: (1) конкурентного ингибирования встраивания дезоксигуанозинтрифосфата в ДНК под действием ДНК-полимеразы; (2) включения ганцикловиртрифосфата в вирусную ДНК, что приводит к прекращению удлинения вирусной ДНК или очень ограниченному ее удлинению. Типичная минимальная концентрация препарата в крови, вызывающая ингибирующий противовирусный эффект в отношении ЦМВ, равный 50% от максимального (IC_{50}), определенная *in vitro*, находится в диапазоне от 0,08 мкМ (0,02 мкг/мл) до 14 мкМ (3,5 мкг/мл).

Вирусная резистентность

Вирусы, устойчивые к ганцикловиру, могут появиться после длительного применения ганцикловира или валганцикловира за счет ряда мутаций в гене вирусной киназы (UL97), ответственной за монофосфорилирование ганцикловира, или в гене вирусной полимеразы (UL54). Мутации в UL97 возникают раньше и чаще, чем мутации в UL54. Вирус, содержащий мутации в гене UL97, устойчив к монотерапии ганцикловиrom. При этом наиболее частыми заменами, связанными с резистентностью к ганцикловиру, были M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W. Мутации в гене UL54 могут вызывать перекрестную резистентность к другим противовирусным препаратам, действующим на вирусную полимеразу, и наоборот. Аминокислотные замены в UL54, приводящие к перекрестной резистентности к ганцикловиру и цидофовиру, как правило, расположены в пределах экзонуклеазных доменов и области V, однако аминокислотные замены, приводящие к перекрестной резистентности к фоскарнету, могут располагаться в разных областях, но концентрируются в регионах II (кодон 696-742) и III (кодон 805-845) и между

ними. Возможность вирусной резистентности следует рассматривать у пациентов, у которых неоднократно отмечен неудовлетворительный клинический ответ или продолжающееся выделение вируса во время терапии.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика ганцикловира носит линейный характер после внутривенного введения в дозах от 1,6 до 5,0 мг/кг. После внутривенной (в/в) инфузии ганцикловира в дозе 5 мг/кг в течение 1 часа взрослым пациентам с трансплантатом печени системная экспозиция (площадь под кривой «концентрация-время» ($AUC_{0-\infty}$)) в среднем составила 50,6 мкг·ч/мл. Максимальная концентрация препарата в плазме (C_{max}) в среднем составила 12,2 мкг/мл.

Распределение

Объем распределения ганцикловира после внутривенного введения коррелирует с массой тела и в равновесном состоянии составляет 0,54-0,87 л/кг. Ганцикловир проникает в спинномозговую жидкость и через плацентарный барьер. Связь с белками плазмы – 1-2% при концентрациях ганцикловира 0,5 и 51 мкг/мл.

Биотрансформация

Значимого метаболизма ганцикловира не происходит.

Элиминация

Основной путь выведения ганцикловира – почечная экскреция неизмененного препарата путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. У пациентов с нормальной функцией почек более 90% от внутривенно введенной дозы ганцикловира обнаруживается в моче в неизмененном виде в течение 24 часов. У пациентов с нормальной функцией почек системный клиренс находится в диапазоне от $2,64 \pm 0,38$ до $4,52 \pm 2,79$ мл/мин/кг, а почечный клиренс – от $2,57 \pm 0,69$ до $3,48 \pm 0,68$ мл/мин/кг, что соответствует 90-101% введенного ганцикловира. Период полувыведения у пациентов с нормальной функцией почек колеблется от $2,73 \pm 1,29$ до $3,98 \pm 1,78$ часа.

Пожилые пациенты

Фармакокинетические исследования ганцикловира у пациентов старше 65 лет не проводились. Однако, поскольку ганцикловир преимущественно выводится почками, а почечный клиренс с возрастом снижается, у пожилых людей можно ожидать уменьшения общего клиренса и увеличения периода полувыведения ганцикловира (см. раздел 4.2).

Почечная недостаточность

Общий клиренс ганцикловира линейно коррелирует с клиренсом креатинина. У пациентов с легким, умеренным и тяжелым нарушением функции почек отмечался средний системный клиренс 2,1, 1,0 и 0,3 мл/мин/кг. У пациентов с нарушением функции почек период

полувыведения ганцикловира увеличен. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек наблюдалось увеличение периода полувыведения в 10 раз (см. раздел 4.2).

Пациенты с нарушением функции почек, находящиеся на гемодиализе

Концентрация ганцикловира в плазме снижается приблизительно на 50% в течение 4-часового сеанса гемодиализа (см. раздел 4.9). При использовании прерывистой схемы гемодиализа показатели клиренса ганцикловира составляют от 42 до 92 мл/мин, период полувыведения препарата во время диализа – 3,3-4,5 часа. При непрерывном диализе клиренс ганцикловира был ниже (4,0-29,6 мл/мин), но в период до следующего приема препарата из организма удалялся больший процент принятой дозы. При прерывистом гемодиализе фракция ганцикловира, удаленного за один сеанс гемодиализа, составляет от 50% до 63%.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетические исследования у пациентов с нарушением функции печени, получающих ганцикловир, не проводились; данные о популяционной фармакокинетике отсутствуют. Поскольку ганцикловир выводится почками, не ожидается, что нарушение функции печени будет оказывать влияние на его фармакокинетику.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Не предусмотрены.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

Нельзя использовать бактериостатическую воду для инъекций, содержащую парабены (парагидроксibenзоаты), в силу несовместимости ее со стерильным порошком ганцикловира, что может повлечь за собой выпадение осадка.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор

После восстановления

Приготовленный раствор во флаконе устойчив при температуре 25°C в течение 12 часов.

Ставить его в холодильник или замораживать нельзя.

С микробиологической точки зрения приготовленный раствор должен быть использован немедленно. В ином случае за условия и продолжительность хранения отвечает специалист, готовивший раствор.

После разведения

Готовый инфузионный раствор химически и физически стабилен при температуре 2-8°C в течение 24 часов. Замораживать его нельзя.

С микробиологической точки зрения приготовленный раствор должен быть использован немедленно. В ином случае за условия и продолжительность хранения отвечает специалист, готовивший раствор.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °C.

Условия хранения препарата после восстановления и разведения указаны в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 500 мг ганцикловира во флакон из бесцветного стекла гидролитического класса I (ЕФ) вместимостью 10 мл, укупоренный крышкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой. Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку, имеющую защиту от первого вскрытия в виде прозрачных пластиковых стикеров, расположенных на клапанах и боковых панелях коробки.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Инструкция по обращению с препаратом

При контакте с препаратом следует соблюдать осторожность.

Поскольку ганцикловир считается потенциальным канцерогеном и тератогеном для человека, при обращении с ним нужно соблюдать осторожность (см. раздел 4.4). Необходимо избегать вдыхания или прямого контакта порошка, содержащегося во флаконах, или непосредственного контакта раствора с кожей и слизистыми оболочками. Раствор препарата Цимевен имеет щелочную реакцию (рН около 11).

При попадании ганцикловира на кожу или слизистые оболочки, это место следует тщательно промыть водой с мылом. При попадании в глаза их тщательно промывают простой водой.

При растворении препарата, а также при обработке внешней поверхности флакона/колпачка и стола после растворения, рекомендуется использовать одноразовые перчатки.

Приготовление восстановленного раствора препарата Цимевен

Лиофилизат ганцикловира растворяют, вводя во флакон 10 мл стерильной воды для инъекций. Нельзя использовать бактериостатическую воду для инъекций, содержащую парабены (парагидроксibenзоаты), в силу несовместимости ее со стерильным порошком ганцикловира, что может повлечь за собой выпадение осадка.

Флакон следует осторожно вращать для полного смачивания продукта и до получения прозрачного восстановленного раствора. Приготовленный раствор следует осмотреть на предмет наличия механических примесей.

Восстановленный раствор - прозрачная или слегка опалесцирующая, бесцветная или со слегка желтоватым оттенком жидкость.

Приготовление инфузионного раствора препарата Цимевен

Из флакона с ганцикловиrom (концентрация 50 мг/мл) набирают рассчитанную (с учетом массы тела пациента) дозу препарата и добавляют в базовый инфузионный раствор (0,9% раствор хлорида натрия, 5% водный раствор декстрозы, раствор Рингера или Рингер-лактата). Вводить ганцикловир в концентрации более 10 мг/мл не рекомендуется.

Условия хранения готового раствора для инфузий см. в разделе 6.3.

Инструкции по уничтожению неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями. Попадание лекарственных препаратов в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. Следует строго соблюдать следующие пункты в отношении использования и утилизации шприцев и других острых медицинских предметов:

- никогда не использовать повторно иглы и шприцы;
- все использованные иглы и шприцы следует поместить в контейнер для острых отходов (одноразовый защищенный от проколов контейнер);
- утилизация заполненного контейнера и системы для введения осуществляется в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия

ЧЕПЛАФАРМ Арцнаймиттель ГмбХ,
Цигельхоф 24, 17489 Грайфсвальд

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «ФАРМАГЕЙТ»,

127322, г. Москва, ул. Яблочкова, д. 23-2-20.

Тел.: +7 (495) 991 91 71,

Электронная почта: farmageit@mail.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Цимевен доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.