

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

## ЦИМЕВЕН® (CYMEVENE®)

### Склад:

діюча речовина: ганцикловір;

1 флакон містить ганцикловіру 500 мг (у вигляді ганцикловіру натрієвої солі 543 мг).

**Лікарська форма.** Ліофілізат для розчину для інфузій.

**Основні фізико-хімічні властивості:** ліофілізат (тверда речовина) від білого до майже білого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Противірусні засоби для системного застосування Нуклеозиди та нуклеотиди, за виключенням інгібіторів зворотної транскриптази. Ганцикловір.

Код АТХ J05A B06.

### Фармакологічні властивості.

#### Фармакокінетика.

Ганцикловір – синтетичний нуклеозидний аналог 2'-дезоксигуанозину, що пригнічує реплікацію вірусів герпесу як *in vitro*, так і *in vivo*. До ганцикловіру чутливі такі віруси людини як цитомегаловірус (ЦМВ), віруси простого герпесу типів 1 і 2 (HSV-1 і HSV-2), вірус герпесу людини типу 6, 7 і 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), вірус Епштейна-Барра (ВЕБ), вірус вітряної віспи (*Varicella zoster*), вірус гепатиту В. Клінічні дослідження обмежувалися оцінкою ефективності препарату у хворих на цитомегаловірусну інфекцію. В інфікованих ЦМВ клітинах ганцикловір спочатку фосфорилується вірусною протеїназою pUL97 до ганцикловіру монофосфату. Наступне фосфорилування здійснюється за допомогою кількох клітинних кіназ з утворенням ганцикловіру трифосфату, який надалі підлягає повільному внутрішньоклітинному метаболізму. Показано, що цей метаболізм відбувається у клітинах, інфікованих цитомегаловірусом людини і вірусом простого герпесу, при цьому після зникнення ганцикловіру з позаклітинної рідини період внутрішньоклітинного напіввиведення препарату складає, відповідно, 18 та 6-24 години. Оскільки фосфорилування ганцикловіру у більшому ступені залежить від дії вірусної кінази, воно відбувається переважно в інфікованих клітинах.

Вірусостатична дія ганцикловіру обумовлена пригніченням синтезу вірусної ДНК шляхом: (1) конкурентного інгібування вбудовування дезоксигуанозину трифосфату у ДНК під дією ДНК-полімерази; (2) включенням трифосфата ганцикловіру у вірусну ДНК, що призводить до припинення подовження вірусної ДНК чи дуже обмеженому їх подовженню. Типова противірусна ІС<sub>50</sub> у відношенні цитомегаловірусу, визначена *in vitro*, знаходиться у діапазоні від 0,08 мкМ (0,02 мкг/мл) до 14 мкМ (3,5 мкг/мл).

#### Вірусна резистентність.

Можливість розвитку вірусної резистентності слід розглядати у пацієнтів, які повторно демонструють погану клінічну відповідь або у яких зберігається стійке виділення вірусів протягом терапії. Стійкість цитомегаловірусу до ганцикловіру може розвинутиися після тривалого лікування або профілактики ганцикловіром при вибірковій мутації гена вірусної кінази (UL97), що відповідає за монофосфорилування ганцикловіру, та/або, менш часто, гену вірусної полімерази (UL54). Віруси, які містять мутації у гені UL97, резистентні лише до ганцикловіру, тоді як віруси з мутацією в UL54 можуть демонструвати перехресну стійкість до інших противірусних засобів, дія яких направлена на вірусну полімеразу, і навпаки.

Сучасне визначення резистентності цитомегаловірусу до ганцикловіру, ґрунтується на визначенні антивірусної активності *in vitro*: медіана пригнічуючої концентрації (ІС<sub>50</sub>)  $\geq 12,0$  мкМ, значення  $> 6,0$  мкМ та  $< 12,0$  мкМ вважаються такими, що свідчать про перехідну резистентність. Згідно з цими визначеннями до 4 % нелікованих пацієнтів мають ізоляти ЦМВ зі значеннями ІС<sub>50</sub>, що відповідають резистентності або перехідній резистентності.

У проспективному дослідженні 76 попередньо нелікованих хворих на СНІД з тяжкою імуносупресією та ЦМВ-ретинітом, які розпочали терапію ганцикловіром (в/в індукція/в/в підтримуюче лікування або в/в індукція/пероральне підтримуюче лікування), кількість пацієнтів – носіїв резистентних вірусів ( $IC_{50} > 6,0$  мкМ) – зростала під час лікування, а саме 3,7 %, 5,4 %, 11,4 % та 27,5 % на початку лікування, через 3, 6 та 12 місяців відповідно. Аналогічно в іншому дослідженні хворих на СНІД з ЦМВ-ретинітом, яких лікували  $\geq 3$  місяців ганцикловіром внутрішньовенно, 7,8 % пацієнтів були носіями вірусів з  $IC_{50} > 12,0$  мкМ. Об'єднані дані 4 клінічних досліджень лікування ЦМВ-ретиніту продемонстрували резистентність ( $IC_{50} > 6,0$  мкМ) у 3,2 % (медіана експозиції 75 днів) при внутрішньовенному застосуванні ганцикловіру та 6,5 % (медіана експозиції 165 днів) при пероральному застосуванні ганцикловіру.

#### Фармакокінетика.

##### Системна експозиція

Після одноразової інфузії ганцикловіру у дозі 5 мг/кг протягом 1 години ВІЛ- та ЦМВ-інфікованим пацієнтам системна експозиція ( $AUC_{0-24}$ ) коливалася від  $21,4 \pm 3,1$  (n=16) до  $26,0 \pm 6,06$  (n=16) мкг х годину/мл. В цій популяції пацієнтів максимальна концентрація препарату у плазмі крові ( $C_{max}$ ) знаходилась у діапазоні від  $8,27 \pm 1,02$  (n=16) до  $9,03 \pm 1,42$  (n=16) мкг/мл.

##### Розподіл

Об'єм розподілу ганцикловіру після внутрішньовенного введення корелює з масою тіла при досягненні рівноважної концентрації складає від  $0,536 \pm 0,078$  (n=15) до  $0,870 \pm 0,116$  (n=16) л/кг. Концентрація препарату у спинномозковій рідині через 0,25-5,67 години після внутрішньовенного введення ганцикловіру у дозі 2,5 мг/кг через кожні 8 чи 12 годин становить 24-67 % від концентрацій у плазмі крові та дорівнює 0,50-0,68 мкг/мл. Зв'язок з білками плазми крові при концентраціях ганцикловіру 0,5 та 51 мкг/мл – 1-2 %.

Після внутрішньовенного введення ганцикловіру внутрішньоочні концентрації ганцикловіру становлять від 40 до 200 % від тих, що одночасно виміряні у плазмі крові. Середні внутрішньоочні концентрації після індукційного та підтримуючого дозування ганцикловіру внутрішньовенно становили 1,15 та 1,0 мкг/мл відповідно. Період напіввиведення ганцикловіру з ока значно довший ніж з плазми крові та оцінюється в межах від 13,3 до 18,8 годин.

##### Метаболізм та виведення

Після внутрішньовенного введення у дозах від 1,6 до 5 мг/кг кінетика ганцикловіру носить лінійний характер. Основний шлях виведення – ниркова екскреція незміненого препарату шляхом клубочкової фільтрації та активної канальцевої секреції. У хворих із нормальною функцією нирок  $89,6 \pm 5,0$  % (n=4) від внутрішньовенно введеної дози ганцикловіру виявляється в сечі у незміненому вигляді. У осіб із нормальною функцією нирок системний кліренс перебуває у діапазоні від  $2,64 \pm 0,38$  (n=15) до  $4,52 \pm 2,79$  (n=6) мл/хв/кг, а нирковий кліренс – від  $2,57 \pm 0,69$  (n=15) до  $3,48 \pm 0,68$  (n=16) мл/хв/кг, що відповідає 90-101 % введеного ганцикловіру. Період напіввиведення в осіб без ниркової недостатності коливається від  $2,73 \pm 1,29$  (n=6) до  $3,98 \pm 1,78$  (n=8) години.

##### Фармакокінетика в особливих групах хворих

##### Захворювання нирок

Порушення функції нирок призводить до змін кінетики ганцикловіру, як показано у таблиці нижче.

Ганцикловір		
Креатинін сироватки крові (мкМ/л)	Системний кліренс з плазми (мл/хв/кг)	Період напівжиття у плазмі (години)
< 124 (n=22)	3,64	2,9
125-225 (n=9)	2,00	5,3
226-398 (n=3)	1,11	9,7
> 398 (n=5)	0,33	28,5

##### Пацієнти на гемодіалізі

Гемодіаліз знижує концентрації ганцикловіру у плазмі крові після внутрішньовенного та перорального введення приблизно на 50 % (див. розділ «Передозування»).

При застосуванні переривчастої схеми гемодіалізу показники кліренсу ганцикловіру складають від 42 до 92 мл/хв, період напіввиведення препарату під час діалізу – 3,3-4,5 години. При безперервному діалізі кліренс ганцикловіру був менше (4,0-29,6 мл/хв), але у період до наступного прийому препарату з організму видалається більший відсоток прийнятої дози. При переривчастому гемодіалізі фракція ганцикловіру, видаленого за один сеанс гемодіалізу, складає від 50 % до 63 %.

#### *Діти*

Фармакокінетика ганцикловіру була також досліджена у 10 дітей віком від 9 місяців до 12 років. Фармакокінетичні характеристики ганцикловіру після одноразового та багаторазового (з інтервалом 12 годин) внутрішньовенного введення препарату у дозі 5 мг/кг були однаковими. Після одноразового застосування дози 5 мг/кг експозиція, виміряна як  $AUC_{\infty}$ , становила  $19,4 \pm 7,1$  мкг х год/мл, об'єм розподілу у рівноважному стані становив  $0,68 \pm 0,20$  л/кг,  $C_{max}$  –  $7,59 \pm 3,21$  мкг/мл, системний кліренс –  $4,66 \pm 1,72$  мл/хв/кг,  $t_{1/2}$  –  $2,49 \pm 0,57$  годин. Цей діапазон фармакокінетичних показників у дітей при внутрішньовенному введенні ганцикловіру порівнюваний з характерним для дорослих.

#### *Хворі літнього віку*

Дослідження в осіб віком від 65 років не проводили.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Лікування цитомегаловірусної (ЦМВ) інфекції, що загрожує життю чи зору, в осіб з імунодефіцитами (синдром набутого імунодефіциту (СНІД), ятрогенна імуносупресія, пов'язана із трансплантацією органів або хіміотерапією пухлин).

Профілактика цитомегаловірусної інфекції у хворих, які отримують імуносупресивну терапію після трансплантації органів.

#### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до Цимевену<sup>®</sup>, валганцикловіру чи до іншого компонента препарату.

У зв'язку з подібністю хімічної структури Цимевену<sup>®</sup>, ацикловіру і валацикловіру між цими препаратами можливі реакції перехресної чутливості. Тому Цимевену<sup>®</sup> протипоказаний для застосування при підвищеній чутливості до ацикловіру чи валацикловіру.

Абсолютне число нейтрофілів менше 500 клітин в 1 мкл, чи число тромбоцитів менше 25000 клітин в 1 мкл.

Період вагітності або годування груддю, а також чоловікам, які планують батьківство.

#### **Особливі заходи безпеки.**

##### *Застереження при приготуванні розчину ганцикловіру*

Оскільки Цимевену<sup>®</sup> вважається потенційно тератогенним та канцерогенним для людини, поводитися з препаратом слід з обережністю.

Слід запобігати інгаляції або прямому контакту з порошком, що міститься у флаконах, або прямому контакту відновленого розчину зі шкірою або слизовими оболонками. Розчин Цимевену<sup>®</sup> лужний (рН приблизно 11). Цю операцію рекомендується здійснювати у поліетиленових рукавичках та захисних окулярах.

При попаданні ганцикловіру на шкіру чи слизові оболонки це місце необхідно ретельно промити водою з милом; очі необхідно промивати стерильною або проточною водою, якщо немає стерильної.

#### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

*Диданозин:* встановлено, що при одночасному застосуванні диданозину та внутрішньовенному чи пероральному введенні ганцикловіру концентрації диданозину у плазмі крові стійко підвищуються. При внутрішньовенному введенні ганцикловіру у дозах

5-10 мг/кг на добу АUC диданозину збільшується на 38-67 %, а при пероральному застосуванні доз 3-6 г /добу – на 84-124 %. Клінічно значущих змін концентрацій ганцикловіру при цьому не було. Однак з урахуванням підвищення плазматичних концентрацій диданозину в присутності ганцикловіру хворих необхідно ретельно спостерігати на предмет токсичності диданозину (див. розділ «Особливості застосування»).

*Іміпенем/циластатин*: у хворих, які одночасно отримують ганцикловір та іміпенем/циластатин, спостерігалися судоми. Ці препарати необхідно призначати в комбінації з Цимевеном® лише у тому випадку, коли можливі переваги перевищують ризик

(див. розділ «Особливості застосування»).

*Мікофенолату мофетил*: на основі результатів дослідження одноразового застосування рекомендованих доз мікофенолату мофетилу (МФМ) перорально та ганцикловіру внутрішньовенно та з урахуванням відомих ефектів порушення функції нирок на фармакокінетику МФМ та ганцикловіру очікується, що одночасне призначення цих препаратів, що потенційно конкурують при каналцевої секреції, може призводити до підвищення концентрації ганцикловіру та МФКГ (фенольного глюкуроніду мікофенольної кислоти).

Суттєвої зміни фармакокінетики мікофенольної кислоти (МФК) не очікується, корегувати дозу мікофенолату мофетилу не потрібно. У хворих із порушенням функції нирок, які одночасно отримують ганцикловір та мікофенолату мофетил, необхідно дотримуватись рекомендацій з дозування ганцикловіру та проводити ретельний нагляд.

*Пробенецид*: застосування пробенециду з пероральним ганцикловіром призводило до статистично значущого зниження ниркового кліренсу ганцикловіру (20 %), що, у свою чергу, призводило до статистично значущого зростання експозиції (40 %). Ці зміни узгоджуються з механізмом взаємодії, що включає конкуренцію за ниркову каналцеву секрецію. Таким чином, пацієнтів, які приймають пробенецид та Цимевен®, слід ретельно спостерігати на предмет токсичності ганцикловіру.

*Зидовудин*: при застосуванні зидовудину разом із пероральним ганцикловіром спостерігалось незначне (17 %), але статистично значуще підвищення АУС зидовудину. Також мала місце тенденція до нижчих концентрацій ганцикловіру при одночасному застосуванні зидовудину, хоча це зниження було статистично незначущим. Однак оскільки і зидовудин, і ганцикловір можуть спричиняти нейтропенію та анемію, деякі пацієнти можуть не переносити одночасну терапію повними дозами (див. розділ «Особливості застосування»).

*Зальцитабін*: після одночасного введення ганцикловіру та зальцитабіну клінічно значущих фармакокінетичних змін не спостерігалось. І валганцикловір, і зальцитабін можуть спричиняти периферичну нейропатію, тому пацієнтів слід моніторувати на предмет виникнення таких випадків.

*Ставудин*: при застосуванні комбінації ставудину та перорального ганцикловіру клінічно значущих взаємодій не спостерігалось.

*Триметоприм*: при застосуванні комбінації триметоприму та перорального ганцикловіру клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії не спостерігалось. Однак через можливість посилення токсичності внаслідок відомої мієлосупресивної дії обох препаратів, ці препарати слід застосовувати одночасно тільки тоді, якщо потенційна користь переважає ризики.

*Циклоспорин*: не було ніяких доказів, що введення ганцикловіру впливає на фармакокінетику циклоспорину при порівнянні мінімальних концентрацій циклоспорину. Однак, є деякі ознаки збільшення максимальної величини сироватки креатиніну, що спостерігалось після початку терапії ганцикловіром.

*Інші антиретровірусні засоби*: у клінічно значущих концентраціях синергістичний або антагоністичний ефект на інгібіцію ВІЛ у присутності ганцикловіру або ЦМВ у присутності різних антиретровірусних препаратів є малоюмовірним. Метаболічні взаємодії, наприклад з інгібіторами протеази та нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази, є малоюмовірними через те, що Р450 не бере участь у метаболізмі ганцикловіру.

#### **Інші можливі взаємодії.**

Можливе посилення токсичності при призначенні ганцикловіру одночасно або безпосередньо до чи після з іншими препаратами, які пригнічують реплікацію популяцій клітин, що швидко діляться, таких як клітини кісткового мозку, ячок та зародкових шарів шкіри та слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (прикладом таких типів препаратів є дапсон, пентамідин, флуцитозин, вінкрисдин, вінбластин, адриаміцин, амфотерицин В, комбінації триметоприм/сульфамідні препарати, нуклеозидні аналоги та гідроксисечовина). Оскільки ганцикловір виділяється з організму через нирки (див. розділ «Фармакокінетика»), може спостерігатись збільшення токсичності при одночасному застосуванні Цимевену® з лікарськими засобами, які можуть зменшувати нирковий кліренс ганцикловіру, і в результаті призводити до підвищення концентрації ганцикловіру в організмі. Нирковий кліренс ганцикловіру може пригнічуватись шляхом двох механізмів: (а) нефротоксичність, спричинена лікарськими засобами, такими як цидофовір і фоскарнет, і (б) повне пригнічення активної каналцевої секреції в нирках, наприклад, іншим

нуклеозидним аналогом.

Тому зазначені лікарські засоби не слід призначати одночасно з ганцикловіром. Їх комбіноване застосування можливе тоді, коли можлива користь від лікування перевищує цей ризик (див. розділ «Особливості застосування»).

### **Особливості застосування.**

До початку лікування ганцикловіром пацієнтів слід попередити про можливий ризик для плода.

У дослідженнях на тваринах ганцикловір виявляв мутагенну, тератогенну, асперматогенну та канцерогенну дію, а також пригнічував фертильність у жінок. Ганцикловір має потенційну тератогенну та канцерогенну дію, та може викликати вроджені вади розвитку і злоякісні новоутворення. Ганцикловір може тимчасово чи стійко пригнічувати сперматогенез. Під час лікування ганцикловіром необхідно рекомендувати жінкам репродуктивного віку використовувати надійні методи контрацепції. Чоловікам рекомендується використовувати бар'єрний метод контрацепції під час лікування та не менше ніж 90 днів після його завершення, якщо тільки не доведено, що жінка-партнер не має ризику завагітнити (див розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Побічні реакції»).

Застосування Цимевену® дітям та підліткам потребує винятково ретельного розгляду через можливість віддаленої канцерогенності і токсичного впливу на репродуктивну функцію. Переваги лікування повинні переважати ризики.

У хворих, які отримували лікування ганцикловіром, спостерігалися випадки тяжкої лейкопенії, нейтропенії, анемії, тромбоцитопенії, панцитопенії, мієлосупресії та апластичної анемії. Цимевен® не слід призначати, якщо абсолютне число нейтрофілів менше 500 клітин в 1 мкл або число тромбоцитів менше 25000 в 1 мкл чи рівень гемоглобіну менше 8 г/дл (див. розділи «Спосіб застосування та дози. Особливі рекомендації з дозування» та «Побічні реакції»).

Цимевен® слід застосовувати з обережністю пацієнтам з існуючою гематологічною цитопенією або гематологічною цитопенією в анамнезі, пов'язаною із застосуванням лікарських засобів, а також пацієнтам, які одержують радіотерапію.

У ході лікування рекомендується моніторувати розгорнуту формулу крові, включаючи число тромбоцитів. Посилений гематологічний моніторинг може бути необхідним для пацієнтів з порушенням функції нирок. Пацієнтам, у яких розвивається тяжка лейкопенія, нейтропенія, анемія та/або тромбоцитопенія рекомендується лікування гематопоетичними факторами росту та/або переривання лікування (див. розділи «Спосіб застосування та дози. Особливі рекомендації з дозування» та «Побічні реакції»).

При порушенні функції нирок рекомендується проводити корекцію дози препарату у залежності від кліренсу креатиніну (див. розділ «Спосіб застосування та дози. Особливі рекомендації з дозування» та «Фармакокінетика в особливих групах хворих»).

У хворих, які отримують іміпенем/циластатин і ганцикловір, описаний розвиток судом, тому ганцикловір не слід призначати одночасно з іміпенемом/циластатином, якщо лише потенційні переваги терапії не перевищують можливого ризику (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасний прийом ганцикловіру та диданозину або препаратів, які мають мієлосупресивну (наприклад зидовудин) чи нефротоксичну дію, слід ретельно контролювати, оскільки одночасне застосування може призвести до розвитку адитивної токсичності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### **Застосування у період вагітності або годування груддю.**

Немає даних з безпеки щодо застосування Цимевену® вагітним. Цимевен® швидко проникає через плацентарний бар'єр. На основі фармакологічного механізму дії та репродуктивної токсичності, що спостерігалася у дослідженнях на тваринах, існує теоретичний ризик тератогенності у людини. Тому Цимевен® не слід застосовувати вагітним жінкам через високу ймовірність негативного впливу на розвиток плода.

Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати використовувати ефективні методи контрацепції протягом лікування. Пацієнтам-чоловікам слід рекомендувати використовувати бар'єрні методи контрацепції протягом та щонайменше 90 днів після лікування, якщо тільки не доведено, що жінка-партнер не має ризику завагітнити.

Невідомо, чи проникає ганцикловір у грудне молоко, однак не можна виключити, що ганцикловір може проникати у грудне молоко та викликати серйозні небажані реакції у дитини. Тому годування груддю слід припинити.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*  
Досліджень на здатність впливати на керування автотранспортом або працювати з механізмами не проводилися. У пацієнтів, які отримують Цимевен<sup>®</sup>, можуть спостерігатися судоми, седація, запаморочення, атаксія та/або сплутаність свідомості. Ці ефекти можуть впливати на роботу, що вимагає пильності, включаючи здатність керувати автотранспортом та працювати з механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

Розчин, отриманий шляхом розведення стерильного порошку Цимевен<sup>®</sup>, призначений тільки для внутрішньовенного введення, переважно з використанням пластикової канюлі та у вену з адекватним потоком крові. Не слід застосовувати швидкі або болюсні внутрішньовенні ін'єкції! Токсичність Цимевену<sup>®</sup> може зростати внаслідок надмірних рівнів у плазмі крові. Внутрішньом'язові та підшкірні ін'єкції препарату можуть призвести до тяжкого подразнення тканин у зв'язку з високим рН (9-11) розчину Цимевену<sup>®</sup>.  
*Не можна перевищувати рекомендовані дози, частоту або швидкість інфузії.*

### **Дорослі**

#### **Лікування ЦМВ-інфекції**

*Початкове (індукційне) лікування:* інфузія 5 мг/кг із постійною швидкістю протягом 1 години кожні 12 годин (10 мг/кг/добу) протягом 14-21 дня.

*Довготривале (підтримуюче) лікування:* у хворих, у яких не відновилася імунна система, і у зв'язку з чим зберігається ризик рецидиву ЦМВ-ретиніту, можна застосувати підтримуюче лікування – по 5 мг/кг шляхом внутрішньовенної інфузії одноразово щоденно протягом 7 днів або по 6 мг/кг одноразово щоденно протягом 5 днів на тиждень.

*Лікування прогресуючого захворювання:* пацієнти, хворі на СНІД, можуть вимагати довготривалого лікування, але навіть при постійній підтримуючій терапії можливе прогресування ретиніту. Будь-якому пацієнту з прогресуванням ретиніту, незалежно від того, знаходиться він на підтримуючій терапії або після відміни Цимевену<sup>®</sup>, лікування можна поновити із застосуванням режиму індукційної терапії.

#### **Профілактика захворювання ЦМВ**

*Індукційний режим:* по 5 мг/кг шляхом внутрішньовенної інфузії кожні 12 годин (10 мг/кг/добу) протягом 7-14 днів.

*Підтримуючий режим:* по 5 мг/кг шляхом внутрішньовенної інфузії одноразово щоденно протягом 7 днів або по 6 мг/кг одноразово щоденно протягом 5 днів на тиждень.

#### **Особливі рекомендації з дозування**

##### **Пацієнти з порушенням функції нирок**

Необхідно ретельно контролювати рівні креатиніну сироватки крові або кліренс креатиніну.

Корекція дози проводиться згідно кліренсу креатиніну, як показано у таблиці нижче (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Кліренс креатиніну (мл/хв) можна розраховувати за креатиніном сироватки крові за наступною формулою:

$$(140 - \text{вік [років]} \times \text{маса тіла [кг]})$$

$$\text{Для чоловіків} = \frac{72 \times 0,011 \times \text{креатинін сироватки крові}}{[\text{мкмоль/л}]}$$

$$\text{Для жінок} = 0,85 \times \text{показник для чоловіків.}$$

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Індукційна доза ганцикловіру
≥70	5 мг/кг кожні 12 годин
50-69	2,5 мг/кг кожні 12 годин
25-49	2,5 мг/кг на добу
10-24	1,25 мг/кг на добу
<10	1,25 мг/кг

на добу після  
гемодіалізу

**Хворі з тяжкою лейкопенією, нейтропенією, анемією, тромбоцитопенією та панцитопенією** (див. розділ «Особливості застосування» до початку терапії): якщо протягом лікування Цимевену® спостерігається значне виснаження кількості клітин крові, слід розглянути можливість лікування гематопоетичними факторами росту та/або переривання лікування (див. «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

**Хворі літнього віку:** ефективність та безпеку Цимевену® в осіб літнього віку не вивчалась. Оскільки в осіб літнього віку функція нирок нерідко знижена, ганцикловір необхідно їм призначати строго з урахуванням функції нирок (див. вище).

**Діти:** існує обмежений досвід лікування дітей віком до 18 років (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Повідомлені побічні реакції були подібними до тих, що спостерігалися у дорослих. Однак застосування Цимевену® дітям вимагає надзвичайної обережності внаслідок можливої тривалої канцерогенної дії та репродуктивної токсичності. Перевага від лікування повинна переважати ризики. Цимевен® не показаний для лікування вродженої та неонатальної ЦМВ-інфекції.

#### **Зниження дози**

Слід розглянути зниження загальної добової дози для зменшення тяжкості нейтропенії або інших видів цитопенії. Кількість клітин крові зазвичай нормалізується між 3 та 7 днями після відміни лікарського засобу або зниження дози. У випадку очевидного відновлення кісткового мозку можливе поступове збільшення дози з ретельним моніторингом кількості лейкоцитів.

#### **Метод приготування розчину Цимевену®**

1. Ліофілізований порошок ганцикловіру розчиняють, додаючи у флакон 10 мл стерильної води для ін'єкцій. **Не можна використовувати бактеріостатичну воду для ін'єкцій, що містить парабени (парагідроксибензоати), оскільки вони не сумісні зі стерильним порошком ганцикловіру і можуть викликати випадання осаду.**
2. Для розчинення препарату флакон потрібно струсити.
3. Відновлений розчин слід оглянути для виявлення механічних домішок до роботи зі змішаним препаратом.
4. Відновлений розчин у флаконі стійкий при кімнатній температурі протягом 12 годин. Ставити його у холодильник не можна.

#### **Приготування і застосування інфузійного розчину.**

Із флакона (концентрація ганцикловіру 50 мг/мл) відбирається потрібний об'єм, розрахований виходячи з маси тіла хворого, і додається до відповідної інфузійної рідини. **Не рекомендується застосовувати інфузійні розчини з концентрацією вище 10 мг/мл. З ганцикловіром сумісні такі інфузійні рідини: 0,9 % розчин натрію хлориду; 5 % розчин декстрози у воді; розчин Рінгєрата розчин Рінгєра-лактату.** Не слід змішувати Цимевен® з іншими продуктами для внутрішньовенного застосування.

Оскільки Цимевен® розводять зі стерильною водою, яка не є бактеріостатичною, всі інфузійні розчини, які містять ганцикловір, необхідно використати не пізніше ніж через 24 години з моменту розведення, щоб зменшити небезпеку бактеріального зараження.

Інфузійний розчин слід зберігати у холодильнику. Не рекомендується його заморожувати.

Будь-який невикористаний препарат або відходи слід утилізувати згідно місцевих вимог.

#### **Діти.**

Безпека та ефективність застосування Цимевену® дітям віком до 18 років, у тому числі при вродженій та неонатальній цитомегаловірусній інфекції не встановлена. Проте застосування Цимевену® дітям потребує винятково ретельного розгляду через можливість віддаленої канцерогенності і токсичного впливу на репродуктивну функцію. Призначати препарат дітям можливо лише після ретельного обстеження і лише у тому випадку, коли, на думку лікаря, можлива користь від лікування перевищує цей дуже істотний ризик.

#### **Передозування.**

**Досвід передозування при внутрішньовенному застосуванні ганцикловіру**

Випадки передозування повідомлялись під час клінічних досліджень та під час післяреєстраційного застосування препарату. У деяких випадках про побічні реакції не повідомлялося. Більшість пацієнтів зазнали одну або більше з наступних побічних реакцій.

*Гематологічна токсичність:* панцитопенія, пригнічення кісткового мозку, лейкопенія, нейтропенія, гранулоцитопенія, аплазія кісткового мозку.

*Гепатотоксичність:* гепатит, порушення функції печінки.

*Ниркова токсичність:* посилення гематурії у хворих з існуючими порушеннями функції нирок, гостра ниркова недостатність, підвищення рівня креатиніну.

*Шлунково-кишкова токсичність:* абдомінальний біль, діарея, блювання.

*Нейротоксичність:* генералізований тремор, судоми.

Одному дорослому хворому було введено надлишковий об'єм розчину ганцикловіру для внутрішньовенного введення шляхом ін'єкції у скловидне тіло, після чого розвинулася тимчасова втрата зору та обтурація центральної артерії сітківки, вторинна у зв'язку з підвищенням внутрішньоочного тиску, викликаного введеним об'ємом рідини.

Для швидкого зниження рівня ганцикловіру у плазмі крові пацієнтів, яким введено надлишкову кількість ганцикловіру, можна застосовувати гемодіаліз та гідратацію (див. розділ «Фармакокінетика», підрозділ стосовно пацієнтів на гемодіалізі).

### ***Досвід передозування валганцикловіром***

В одного дорослого пацієнта розвинулася летальна депресія кісткового мозку (аплазія кісткового мозку) після декількох днів дозування, що найменше у 10 разів перевищувало рекомендований рівень для пацієнтів з порушенням функції нирок (знижений кліренс креатиніну).

### ***Побічні реакції.***

У пацієнтів, яких лікували ганцикловіром, найчастішими побічними ефектами були нейтропенія, анемія та тромбоцитопенія.

Побічні реакції, про які повідомлялося при застосуванні ганцикловіру внутрішньовенно, ганцикловіру та валганцикловіру перорально, представлені нижче. Валганцикловір – це проліки ганцикловіру, тому побічні реакції, пов'язані із застосуванням валганцикловіру, можна очікувати при застосуванні ганцикловіру. Групи частоти цих побічних реакцій засновані на частоті, про яку повідомлялося у клінічних дослідженнях пацієнтів, хворих на СНІД, із ЦМВ-ретинітом, та у клінічних дослідженнях пацієнтів із трансплантацією солідних органів. Частота побічних реакцій визначена за наступними категоріями: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1000$ ).

*Інфекції та інвазії:* часто – сепсис (бактеріємія, вірусемія), запалення підшкірної клітковини (целюліт), інфекція сечовивідних шляхів, кандидоз ротової порожнини.

*Порушення крові та лімфатичної системи:* дуже часто – нейтропенія, анемія; часто – тромбоцитопенія, лейкопенія, панцитопенія; нечасто – пригнічення кісткового мозку; рідко – агранулоцитоз, гранулоцитопенія.

*Порушення імунної системи:* нечасто – анафілактичні реакції.

*Порушення обміну речовин, метаболізму:* часто – зниження апетиту, анорексія.

*Неврологічні та психічні розлади:* часто – депресія, тривога, сплутаність свідомості, порушення мислення, головний біль, безсоння, дисгевзія (порушення смакових відчуттів), гіпестезія, парестезія, периферична нейропатія, судоми, запаморочення (за виключенням вертіго); нечасто – збудження, психотичні розлади, тремор.

*Порушення з боку органів зору:* часто – набряк рогівки, відшарування сітківки, плаваючі помутніння скловидного тіла, біль в очах; нечасто – порушення зору, кон'юнктивіт.

*Порушення з боку органів слуху та вестибулярного апарату:* часто – біль у вухах; нечасто – глухота.

*Кардіальні порушення:* нечасто – аритмія.

*Судинні розлади:* нечасто – гіпотензія.

*Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* дуже часто – задишка; часто – кашель.

*Порушення з боку шлунково-кишкового тракту:* дуже часто – діарея; часто – нудота, блювання, абдомінальний біль, абдомінальний біль у верхній частині живота, запор, метеоризм, дисфагія, диспепсія; нечасто – відчуття розтягнення живота, виразки у ротовій порожнині, панкреатит.

*Розлади гепатобіліарної системи:* часто – підвищення рівня лужної фосфатази у крові та АСТ, порушення функції печінки; нечасто – підвищення рівня АЛТ.

*Зміни з боку шкіри і підшкірної клітковини* часто – дерматит, нічне потіння, свербіж; нечасто – кропив'янка, алопеція, сухість шкіри.

*Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:* часто – біль у м'язах, біль у суглобах, біль у спині, судоми у м'язах.

*Розлади з боку нирок та сечовидільної системи:* часто – зниження ниркового кліренсу креатиніну, порушення функції нирок; нечасто – гематурія, ниркова недостатність.

*Розлади репродуктивної системи та молочних залоз:* нечасто – чоловіче безпліддя.

*Загальні розлади та стан місця введення:* часто – слабкість, пропасниця, озноб, біль, біль у грудній клітці, нездужання, астенія, реакції у місці ін'єкції.

*Дослідження:* часто – зменшення маси тіла, підвищення рівня креатиніну у крові.

***Термін придатності.***

3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 30 °С.

***Несумісність.***

Ганцикловір не можна змішувати з іншими препаратами, що вводяться внутрішньовенно. Ганцикловір випадає в осад у розчинах, які містять парабен.

**Упаковка.**

По 500 мг ліофілізату у безбарвному скляному флаконі місткістю 10 мл. По 1 флакону у картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Грензахерштрассе 124, СН-4070 Базель, Швейцарія