

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЦИМЕВЕН
(CYMEVENE®)

Склад:

діюча речовина: ганцикловір;

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

Лікарська форма. Ліофілізат для приготування розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група.

Противірусні засоби для системного застосування. Ганцикловір. Код АТС J05A B06.

Клінічні характеристики.

Показання. Лікування маніфестної цитомегаловірусної 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, валганцикловіру чи до іншого компонента препарату.

У зв'язку з подібністю хімічної структури Цимевену, ацикловіру і валацикловіру між цими препаратами можливі реакції перехресної чутливості. Тому Цимевен 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.

Вагітність, період годування груддю, а також чоловікам, які планують батьківство.

Спосіб застосування та дози.

Розчин, отриманий шляхом розведення стерильного порошку Цимевен, призначений тільки для внутрішньовенного введення. Внутрішньом'язові та підшкірні ін'єкції препарату можуть призвести до тяжкого подразнення тканин у зв'язку з високим рН (9-11) розчину Цимевен.

Не можна перевищувати рекомендовані дози, частоту або швидкість інфузії.

Стандартне дозування

Початкове лікування: інфузія 5 мг/кг із постійною швидкістю протягом 1 години 2 рази на добу (кожні 12 годин (10 мг/кг/добу) протягом 14-21 дня у хворих із нормальною функцією нирок.

Підтримуюче лікування: у хворих, у яких не відновилася імунна система, і у зв'язку з чим зберігається ризик рецидиву, по 5 мг/кг шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 1 години, щоденно протягом 7 днів або по 6 мг/кг маси тіла щоденно протягом 5 днів.

Особливі рекомендації з дозування

Хворим із нирковою недостатністю дози необхідно коригувати (таблиця 1).

Кліренс креатиніну можна розраховувати за креатиніном сироватки крові за наступною формулою:

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

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

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

Таблиця 1.

Корекція дози Цимевену для хворих із нирковою недостатністю

Кліренс креатиніну	Початкова доза	Підтримуюча доза
≥70	5 мг/кг кожні 12 годин	5мг/кг на добу
50-69	2,5 мг/кг кожні 12 годин	2,5 мг/кг на добу
25-49	2,5 мг/кг кожні 12 годин	1,25 мг/кг на добу
10-24	1,25 мг/кг на добу	0,625 мг/кг на добу
<10	1,25 мг/кг 3 рази на тиждень після гемодіалізу	0,625 мг/кг 3 рази на тиждень

Оскільки у хворих із нирковою недостатністю дозу ганцикловіру необхідно коригувати, слід ретельно моніторувати концентрації креатиніну у сироватці крові чи кліренс креатиніну.

Рівень ганцикловіру у плазмі крові зменшується приблизно на 50 % після гемодіалізу.

Хворі з лейкопенією, вираженою нейтропенією, анемією та тромбоцитопенією. У хворих, які отримують ганцикловір, спостерігалися випадки вираженої лейкопенії, нейтропенії, анемії, тромбоцитопенії, мієлосупресії та апластичної анемії.

Не слід розпочинати лікування препаратом при абсолютному числі нейтрофілів менше 500 клітин в 1 мкл, чи тромбоцитів – менше 25 000 клітин в 1 мкл, чи при рівні гемоглобіну менше 8 г/дл (див. «Особливості застосування» та «Побічна дія»).

Хворі літнього віку: ефективність та переносимість Цимевену не вивчалась. Оскільки в осіб літнього віку функція нирок нерідко знижена, ганцикловір необхідно їм призначати строго з урахуванням функції нирок.

Діти: Цимевен не дозволений для застосування дітям віком до 18 років у зв'язку з відсутністю клінічного досвіду.

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 парагідроксибензоати, оскільки вони не сумісні зі стерильним порошком ганцикловіру і можуть викликати випадання осаду.

При розчиненні вмісту флакона слід дотримуватися обережності. Цю операцію рекомендується здійснювати у поліетиленових рукавичках і захисних окулярах, щоб уникнути контакту з вмістом флакона у разі його пошкодження. При потрапленні розчину на шкіру або слизові оболонки їх варто ретельно промити водою з милом. Очі слід промивати чистою водою не менше 15 хвилин.

2. Для розчинення препарату флакон потрібно струсити.

Розчин слід оглянути для виявлення механічних домішок.

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 Рінгера (хлорид натрію, хлорид калію і хлорид кальцію у воді для ін'єкцій); розчин Рінгера-лактату (хлорид кальцію, хлорид калію, хлорид і лактат натрію у воді для ін'єкцій).

Оскільки потрібно застосовувати розчини, які не є бактеріостатичними, 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.

Шлях введення. Увага! Внутрішньом'язова або підшкірна ін'єкція може викликати сильне подразнення тканин внаслідок високого рН розчину ганцикловіру. Слід уникати швидкої або болюсної внутрішньовенної ін'єкції, оскільки надлишкові концентрації ганцикловіру у плазмі крові можуть посилити його токсичність.

Побічні реакції. Деякі з нижче вказаних побічних реакцій можуть бути пов'язані з основним захворюванням.

Зворотна нейтропенія (число нейтрофілів < 1000/мкл) спостерігалось у 38 % хворих, тромбоцитопенія (число тромбоцитів < 50 000/мкл) – у 19 % хворих та залежать від дози. Анемія та еозинофілія виникали рідко.

У зв'язку з частотою розвитку нейтропенії рекомендується визначати число лейкоцитів кожного другого дня протягом перших 14 днів лікування. У хворих, у яких розвинулась лейкопенія після попереднього лікування Цимевеном, чи числом лейкоцитів менше 2000/мм³ до лікування загальний аналіз крові необхідно визначати щодня.

Інфекції: інфекції, сепсис (бактеріємія, вірусемія), запалення підшкірної клітковини (целюліт), інфекція сечовивідних шляхів, кандидоз ротової порожнини, епізоди інфекцій, зумовлені пригніченням кісткового мозку та імунної системи (місцеві та системні інфекції, сепсис).

Порушення системи крові та лімфатичної системи: анемія, еозинофілія, апластична анемія, гіпохромна анемія, лейкопенія, нейтропенія, пригнічення кісткового мозку, панцитопенія, тромбоцитопенія, спленоменгалія, лімфаденопатія.

Порушення обміну речовин, метаболізму: підвищений рівень лужної фосфатази, підвищений рівень креатиніну, підвищений рівень креатинфосфокінази, підвищення чи зниження рівня глюкози крові, гіпокаліємія, підвищений рівень лактатдегідрогенази, підвищений рівень АСТ, підвищений рівень АЛТ, гіпонатріємія, гіпокальціємія, гіпокаліємія, набряки.

Неврологічні та психічні розлади: дуже рідко: сплутаність, конвульсії, запаморочення, головний біль, порушення мислення, деменція, депресія, галюцинації, парестезія, психоз, сонливість, переднепритомний стан, ступор; рідко: дисфорія, амнезія, тривога, атаксія, безсоння, маніакальні реакції, нервозність, підвищене потовиділення, психотичні розлади.

Також були зареєстровані незвичайні сновидіння та думки, кошмарні сновидіння, анормальна хода, кома, сухість у роті, ейфорія, гіпестезія, тремор, периферична невропатія, збудження.

Ажитация, емоційна лабільність, гіперкінезія, втрата лібіді, міоклонус, нейропатія, судоми.

Порушення з боку органа зору: порушення зору, амбліопія, сліпота, кон'юнктивіт, біль в очах, глаукома, відшарування сітківки, ретиніт, порушення з боку скловидного тіла, плаваючі помутніння скловидного тіла, деструкція скловидного тіла, набряк жовтої плями, крововилив в око.

Порушення з боку органа слуху та вестибулярного апарату: рідко: порушення слуху.

Глухота, дзвін у вухах, біль у вухах.

Кардіальні порушення: дуже рідко: артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, тахікардія; рідко: стенокардія, втрата свідомості, інфаркт міокарда, аритмія (у тому числі шлуночкові).

Судинні розлади: дуже рідко: кровотечі; рідко: тромбофлебіт.

Також реєструвалися тромбоз глибоких вен, флебіт, дилатація судин, потенційно загрозливі життю кровотечі на фоні тромбоцитопенії, мігрень.

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже рідко: задишка; рідко: симптоми, схожі на астму, кашель, носові кровотечі, пневмоцистна пневмонія, кашель з мокротою, застійні явища у придаткових пазухах носа, риніт, плевральний випіт.

Шлунково-кишкового розлади: дуже рідко: нудота, блювання, діарея, зниження апетиту, анорексія, кровотеча і абдомінальний біль; рідко: ангіна, відчуття переповнення, запор, блювання з домішками крові.

Диспепсія, дисфагія, відрижка, нетримання калу, метеоризм, виразки слизової оболонки ротової порожнини, панкреатит, зміни язика, глосит, підвищений рівень амілази і ліпази, езофагіт, гастрит, кандидоз стравоходу, відрижка.

Розлади гепатобілярної системи: дуже рідко: підвищення рівня білірубіну та АСТ; рідко: підвищення рівня АЛТ, порушення функції печінки, гепатит, жовтяниця.

Підвищення рівня лужної фосфатази у крові.

Зміни з боку шкіри і підшкірної клітковини: дуже рідко: висипання, свербіж, кропив'янка; рідко: алопеція, реакції фоточутливості.

Зареєстровані ізольовані випадки синдрому Стівенса-Джонсона.

Також повідомлялося про випадки акне, простого герпесу, макулопапульозних висипань, свербіжу, потіння, целюліту, сухості шкіри, дерматиту, ексфолювативного дерматиту.

Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: біль у м'язах та міастенія, біль у суглобах, біль у спині, біль у кістках, судоми у нижніх кінцівках, судоми у м'язах.

Розлади з боку сечовидільної системи: дуже рідко: підвищення рівня небілкового азоту та креатиніну в плазмі крові у результаті зниження кліренсу креатиніну, особливо у хворих з існуючою нирковою недостатністю, гіпонатріємія; рідко: гематурія, нетримання сечі.

Зареєстровані окремі випадки ниркового тубулярного ацидозу.

Ниркова недостатність, зниження кліренсу креатиніну, підвищення рівня азоту сечовини, полакіурія, інфекція сечовивідних шляхів, зміна частоти сечовипускання.

Розлади репродуктивної системи та молочних залоз: імпотенція, біль у молочних залозах, чоловіче безпліддя.

Загальні розлади: слабкість, здуття живота, анорексія, зміни смаку, астенія, біль у грудній клітці, озноб, набряк, пропасниця, головний біль, мігрень, нездужання, больовий синдром, схуднення, анафілактичні реакції, зниження маси тіла, підвищення рівня креатиніну, кандидоз, інфекції у місці введення, сепсис, мікобактеріоз (*Mycobacterium avium*), бактеріємія, ураження слизових оболонок, набряк обличчя, кахексія, зневоднення, реакції фотосенсибілізації.

У місці введення: тромбоз, абсцес, набряк, кровотеча, крововилив, запалення, біль, флебіт.

Базуючись на даних досліджень на тваринах, вірогідно, що ганцикловір викликає короточасне чи довготривале пригнічення сперматогенезу. Негативний вплив на фертильність може спостерігатись у чоловіків. Тому під час лікування Цимевеном чоловікам та жінкам рекомендується використовувати надійні методи контрацепції.

Для повної характеристики профілю безпеки ганцикловіру при внутрішньовенному введенні нижче вказуються відповідні небажані явища, виявлені з більшою частотою, при пероральному прийомі ганцикловіру у ВІЛ-інфікованих осіб чи пацієнтів після трансплантації органів, незалежно від ступеню тяжкості та причинного зв'язку з препаратом. Деякі небажані явища при пероральному прийомі можуть бути пов'язані саме з цим способом прийому препарату.

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи: лейкоцитоз.

Шлунково-кишкові розлади: запор, холангіт, метеоризм, блювання.

Загальні розлади: асцит, астенія, кровотеча, бактеріальні, грибові та вірусні інфекції, нездужання.

Кардіальні порушення: вазодилатація (зниження артеріального тиску, почервоніння шкіри обличчя).

Неврологічні розлади: депресія, запаморочення, безсоння.

Розлади гепатобіліарної системи: холестатична жовтяниця.

Зміни з боку шкіри ті підшкірної клітковини: посилення потовиділення.

Порушення з боку органа зору: амбліопія.

Порушення з боку інших спеціальних органів чуття: порушення смаку.

Порушення обміну речовин, метаболізму: цукровий діабет, гіпонатріємія, гіпопротеїнемія, зниження маси тіла.

Досвід післяреєстраційного застосування препарату

Відповідно до спонтанних повідомлень, при застосуванні ганцикловіру у ВІЛ-інфікованих пацієнтів та інших хворих із ослабленим імунітетом виникали небажані явища (наприклад, після трансплантації), для яких не можна виключити причинний зв'язок з препаратом: анафілаксія, зниження фертильності у чоловіків, гостра ниркова недостатність, олігурія, анурія, поодинокі випадки зниження рівня протромбіну.

В інших випадках побічні явища, описані при післяреєстраційному застосуванні препарату, аналогічні тим, які відзначалися у клінічних дослідженнях.

Передозування. Випадки передозування повідомлялись під час клінічних досліджень та та під час післяреєстраційного застосування препарату.

Гематологічна токсичність: панцитопенія, пригнічення кісткового мозку, лейкопенія, нейтропенія,

гранулоцитопенія, аплазія кісткового мозку.

Гепатотоксичність: гепатит, ниркова недостатність.

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 введенням об'ємом рідини.

Для швидкого зниження рівня ганцикловіру можна застосовувати гемодіаліз.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Немає даних щодо застосування Цимевену вагітним. Цимевен проникає через плацентарний бар'єр. У дослідженнях на тваринах виявлена тератогенність препарату. Безпека ганцикловіру під час вагітності не встановлена, тому призначення препарату вагітним жінкам протипоказано.

Пери- та постнатальний розвиток після впливу ганцикловіру не вивчався, однак не можна виключити, що ганцикловір може потрапляти у грудне молоко та викликати серйозні небажані реакції у дитини. Тому призначення препарату у період годування груддю протипоказано.

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.

Особливі заходи безпеки.

Застереження при приготуванні розчину ганцикловіру

У зв'язку з високим рівнем рН (9-11) та потенційною канцерогенною дією, розчин ганцикловіру необхідно готувати з обережністю. При приготуванні розчину ганцикловіру рекомендується застосовувати гумові чи захисні рукавиці.

При попаданні ганцикловіру на шкіру чи слизові оболонки це місце необхідно ретельно промити водою з милом; очі необхідно промивати водою протягом 15 хвилин. При застосуванні Цимевену необхідно дотримуватись обережності, як і при застосуванні цитотоксичних препаратів.

Особливості застосування. У зв'язку з високою токсичністю ганцикловір слід застосовувати лише при тяжкій цитомегаловірусній інфекції та не застосовувати при інших вірусних захворюваннях.

У дослідженнях на тваринах ганцикловір виявляв мутагенну, тератогенну, асперматогенну та канцерогенну дію. Ганцикловір має потенційну тератогенну та канцерогенну дію, та може викликати вроджені вади розвитку і злякисні новоутворення. Ганцикловір може тимчасово чи стійко пригнічувати сперматогенез (див. розділи «Вагітність» та «Побічна дія»).

Нейтропенія (менше 1000/мм³) спостерігалась у 38 % хворих, які отримували Цимевен, і, як правило, виникала протягом 1-го чи 2-го тижня початкового лікування і перед призначенням кумулятивної дози 200 мг/кг. Число лейкоцитів, як правило, поверталось до значень норми протягом 3-7 днів після відміни лікування чи після зменшення дози. У зв'язку з тим, що не було виявлено зв'язку між частотою виникнення нейтропенії та числом лейкоцитів до лікування, ризик виникнення нейтропенії не може бути прогнозований. Однак слід виявляти обережність у хворих із нейтропенічною реакцією на інші препарати в анамнезі.

Тромбоцитопенія (менше 50 000/мм³) спостерігалась у 19 % хворих. Тромбоцитопенія частіше виникала у хворих, які отримували імуносупресивну терапію, ніж у хворих зі СНІДом. Ризик

тромбоцитопенії вищий при вихідному рівні тромбоцитів менше 100 000/мм².

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 в 1 мкл, або число тромбоцитів менше 25000 клітин в 1 мкл чи рівень гемоглобіну менше 8 г/дл (див. розділи «Особливі рекомендації з дозування» та «Побічна дія»).

У хворих із тяжкою лейкопенією, нейтропенією, анемією і/чи тромбоцитопенією рекомендується проводити лікування гемопоетичними ростовими факторами і/чи тимчасово припинити терапію препаратом (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

У ході лікування рекомендується моніторувати розгорнуту формулу крові, включаючи число тромбоцитів.

При порушенні функції нирок рекомендується проводити корекцію дози препарату у залежності від кліренсу креатиніну (див. розділи «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»).

Як ганцикловір, так і зидовудин можуть викликати нейтропенію та анемію, тому деякі пацієнти можуть не переносити одночасний прийом цих препаратів у повних дозах (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»).

При одночасному прийомі ганцикловіру можуть підвищуватись концентрації диданозину в плазмі крові, тому таких пацієнтів необхідно ретельно спостерігати на предмет явищ токсичності диданозину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»).

Одночасний прийом ганцикловіру та препаратів, які мають мієлосупресивну чи нефротоксичну дію, може призвести до розвитку адитивної токсичності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»).

Оскільки ганцикловір виділяється з організму через нирки, під час лікування необхідно забезпечувати адекватну гідратацію.

Розчин Цимевену має високий рН (9-11) і може спричинити розвиток флебіту і/чи болю в місці введення. Тому для забезпечення швидкого розведення і розподілу Цимевен необхідно вводити внутрішньовенно.

Застосування хворим літнього віку. Дослідження щодо оцінки ефективності або безпеки застосування препарату хворим літнього віку не проводилися, оскільки у них часто спостерігається погіршення функції нирок. При призначенні Цимевену таким хворим слід обов'язково враховувати їхній стан.

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 закінчення.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. У пацієнтів, які отримують Цимевен, можуть спостерігатися судоми, сонливість, запаморочення, атаксія, сплутаність свідомості. У такому разі під час лікування препаратом слід уникати керування автотранспортом та роботи з потенційно небезпечними механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Ступінь зв'язування ганцикловіру з білками плазми крові становить усього 1-2 %, тому взаємодій, пов'язаних із витісненням із місць зв'язку з білками, очікувати не слід.

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 %. Це збільшення не можна пояснити зміною каналцевої секреції препарату, оскільки відсоток виведення диданозину підвищувався. Таке збільшення AUC може бути викликане або підвищеною біодоступністю, або зменшенням швидкості метаболізму. Клінічно значущих змін концентрацій ганцикловіру при цьому не було. Однак з урахуванням підвищення плазмових концентрацій диданозину в присутності ганцикловіру хворих необхідно ретельно спостерігати на предмет токсичності диданозину (зокрема панкреатит).

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.

Мікофенолату мофетил: одночасне призначення цих препаратів, що потенційно конкурують при каналцевій 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, 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.

Оскільки і мікофенолату мофетил, і ганцикловір можуть спричинити нейтропенію і лейкопенію, хворих необхідно спостерігати на предмет збільшення частоти виникнення побічних реакцій.

Інші можливі взаємодії

Можливе посилення токсичності при призначенні ганцикловіру одночасно з іншими препаратами, які мають мієлосупресивну дію чи порушують функцію нирок (такими як дапсон, пентамідин, флуцитозин, вінкрисин, вінбластин, адриаміцин, амфотерицин В, неклеозидні аналоги та гідроксисечовина). Тому ці препарати необхідно призначати одночасно з ганцикловіром лише у тому випадку, якщо потенційні переваги перевищують можливий ризик (див. «Особливості застосування»). Оскільки ганцикловір виділяється з організму через нирки (див. розділ «Фармакокінетика»), може спостерігатись збільшення токсичності при одночасному застосуванні Цимевену та 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, на думку лікаря, можлива користь від лікування перевищує цей дуже істотний ризик.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Ганцикловір – синтетичний нуклеозидний аналог гуаніну, 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-Барр, вірус вітряної віспи (*Varicella zoster*), вірус гепатиту В. Клінічні дослідження обмежувалися оцінкою ефективності препарату у хворих на цитомегаловірусну інфекцію.

У клітині ганцикловір фосфорилується клітинною деоксигуанозинкіназою до ганцикловіру монофосфату. Наступне фосфорилування здійснюється за допомогою кількох клітинних кіназ з утворенням ганцикловіру трифосфату. 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 дезоксирибозину 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 IC_{50} у відношенні цитомегаловірусу, визначена *in vitro*, знаходиться у діапазоні від 0,14 мкМ (0,04 мкг/мл) до 14 мкМ (3,5 мкг/мл).

Вірусна резистентність

Сучасне визначення резистентності цитомегаловірусу до ганцикловіру, основане на визначенні *in vitro*: медіана пригнічуючої концентрації (IC_{50}) перевищує 1,5 мкг/мл (6,0 мкМ). Стійкість цитомегаловірусу до ганцикловіру розвивається рідко (близько 1 %). Резистентність спостерігалась у пацієнтів із СНІДом та ЦМВ ретинітом, які ніколи не отримували ганцикловір. У перші 6 місяців лікування ЦМВ ретиніту Цимевеном вірусна резистентність визначалась у 3-8 % хворих. Стійкість вірусу спостерігалась також у хворих, які тривало отримували терапію Цимевеном в інфузіях з приводу ЦМВ ретиніту. Головний механізм резистентності ЦМВ до ганцикловіру – зниження здатності утворювати активний трифосфат. Були описані стійкі віруси, які містять мутації у гені UL_{97} ЦМВ, які відповідають за фосфорилування ганцикловіру. Описані також мутації у гені вірусної ДНК-полімерази, що визначають вірусну резистентність до ганцикловіру, при цьому віруси можуть бути стійкими і до інших препаратів, які впливають на цитомегаловірус.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Після інфузії ганцикловіру у дозі 5 мг/кг протягом 1 години ВІЛ- та ЦМВ-інфікованим пацієнтам чи дорослим хворим СНІДом сумарна площа під кривою «концентрація-час» (AUC_{0-24}) коливається від $21,4 \pm 3,1$ до $26,0 \pm 6,06$ мкг х годину/мл. Максимальна концентрація препарату у плазмі крові (C_{max}) знаходилась у діапазоні від $7,59 \pm 3,21$ та $8,27 \pm 1,02$ до $9,03 \pm 1,42$ мкг/мл.

Розподіл

Об'єм розподілу ганцикловіру після внутрішньовенного введення корелює з масою тіла при досягненні рівноважної концентрації складає 0,5-0,8 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 складає 24-67 % від концентрацій у плазмі крові та дорівнює 0,50-0,68 мкг/мл. Зв'язок з білками плазми крові – 1-2 %.

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 канальцевої секреції. У хворих із нормальною функцією нирок $89,6 \pm 5,0$ % від внутрішньовенно введеної дози ганцикловіру виявляється в сечі у незміненому вигляді у осіб із нормальною функцією нирок системний кліренс перебуває у діапазоні від $2,64 \pm 0,38$ до $4,52 \pm 2,79$ мл/хв/кг, а нирковий кліренс – від $2,57 \pm 0,69$ до $3,48 \pm 0,68$ мл/хв/кг, що відповідає 90-101 % введеного ганцикловіра. Період напіввиведення в осіб без ниркової недостатності коливається від $2,73 \pm 1,29$ до $3,98 \pm 1,78$ години.

Фармакокінетика в особливих групах хворих

Захворювання нирок

Гемодіаліз знижує концентрації ганцикловіру у плазмі крові після внутрішньовенного та перорального введення у дозах 1,25-5 мг/кг приблизно на 50 %.

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 видаляється більший відсоток прийнятої дози. При переривчастому гемодіалізі фракція ганцикловіру, видаленого за один сеанс гемодіалізу, складає від 50 % до 63 %.

Діти

У новонароджених віком від 2 до 49 днів після внутрішньовенного введення доз 4 мг/кг та 6 мг/кг

ЗАТВЕРДЖЕНО

Сторінка 9 з 9. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України

середня $C_{\text{макс}}$ становить $5,5 \pm 6$ мкг/мл та $7,0 \pm 1,6$ мкг/мл відповідно. Середній об'єм розподілу в рівноважному стані (0,7 л/кг) та системний кліренс ($3,15 \pm 0,47$ мл/хв/кг після дози 4 мг/кг та $3,55 \pm 0,35$ мл/хв/кг) після дози 6 мг/кг) були порівнювані з такими у дорослих пацієнтів із нормальною функцією нирок.

У дітей з нормальною функцією нирок 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. AUC_{∞} на 1 та 14 дні дорівнювали $19,4 \pm 7,1$ та $24,1 \pm 14,6$ мкг х час/мл відповідно, а відповідні $C_{\text{макс}}$ – $7,59 \pm 3,21$ (1-й день) та $8,31 \pm 4,9$ мкг/мл (14-й день). Цей діапазон показників порівнюваний з характерним для дорослих. Фармакокінетичні параметри у дітей віком від 6 місяців до 12 років відповідали таким у новонароджених та у дорослих.

Хворі літнього віку

Дослідження в осіб старше 65 років не проводилися.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізат (тверда речовина) білого або майже білого кольору.

Несумісність.

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

Термін придатності. 3 роки.

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

Упаковка. Ліофілізат для приготування розчину для інфузій по 500 мг у флаконі (10 мл) №1, у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія.

Місцезнаходження. Грензахерштрассе, 124, СН-4070 Базель, Швейцарія.