

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ЦИМЕВЕН® (CUMEVENE®)

Регистрационный номер

П N011681/01

Торговое наименование

Цимевен®

Международное непатентованное наименование

Ганцикловир

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Состав

Один флакон с препаратом содержит:

ганцикловир – 500 мг (в виде ганцикловира натрия – 543 мг).

Описание

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

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

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусное средство

Код АТХ

[J05AB06]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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-ого и 2-ого типа (*Herpes simplex* 1 и 2), вируса герпеса человека 6, 7 и 8 типа, 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 под действием вирусной протеинкиназы (UL97) с образованием ганцикловирмонофосфата. Дальнейшее фосфорилирование происходит под действием нескольких клеточных киназ, в результате чего образуется ганцикловиртрифосфат, который затем подвергается медленному внутриклеточному метаболизму. Показано, что этот 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, приводящего 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, воздействующим 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.

Фармакокинетика

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 ВИЧ- и ЦМВ-инфицированным пациентам или взрослым пациентам со СПИДом системная экспозиция (площадь под кривой «концентрация-время» (AUC_{0-24})) варьировалась от 18.8 до 26.0 мкг·ч/мл. Максимальная концентрация препарата в плазме (C_{max}) находилась в диапазоне от 7.59 до 9.03 мкг/мл.

Распределение

Объем распределения ганцикловира после внутривенного введения коррелирует с массой тела и при достижении равновесной концентрации 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.

Метаболизм

Значимого метаболизма ганцикловира не происходит.

Выведение

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 ± 0.38 до 4.52 ± 2.79 мл/мин/кг, а почечный клиренс – от 2.57 ± 0.69 до 3.48 ± 0.68 мл/мин/кг, что соответствует 90-101% введенного ганцикловира. Период полувыведения у пациентов с нормальной функцией почек колеблется от 2.73 ± 1.29 до 3.98 ± 1.78 часа.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

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 «Способ применения и дозы», подраздел «Особые указания по дозированию»).

Нарушение функции почек

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 «Способ применения и дозы», подраздел «Особые указания по дозированию»).

Гемодиализ

Концентрация ганцикловира в плазме снижается приблизительно на 50% в течение 4-часового сеанса гемодиализа (см. раздел «Передозировка»).

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%.

Нарушение функции печени

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 (см. подраздел «Фармакокинетика»).

Показания к применению

У взрослых и детей с 12 лет для лечения цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) у пациентов с иммунодефицитом; для профилактики ЦМВ заболеваний у пациентов с медикаментозной иммуносупрессией (например, после трансплантации органов или химиотерапии по поводу злокачественного новообразования).

Противопоказания

Гиперчувствительность к ганцикловиру, валганцикловиру или любому другому компоненту препарата.

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.

С осторожностью

Нарушение функции почек.

Гиперчувствительность 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.

Гематологическая цитопения (в том числе вызванная лекарственными средствами) в анамнезе.

При проведении лучевой терапии.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Фертильность

Ганцикловир нарушал фертильность у самцов и самок мышей. В исследованиях на животных наблюдался асперматогенез при экспозициях ганцикловира ниже терапевтических уровней, вследствие чего считается вероятным временное или стойкое угнетение сперматогенеза у человека (см. раздел «Особые указания»).

Беременность

Безопасность применения ганцикловира у беременных женщин не установлена.

Ганцикловир хорошо проникает через человеческую плаценту.

В исследованиях на животных применение ганцикловира ассоциировалось с тератогенностью и токсичностью в отношении репродуктивной системы (см. раздел «Особые указания»).

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

Контрацепция у мужчин и женщин

Вследствие возможной тератогенности ганцикловира и его токсичности в отношении репродуктивной системы женщинам с детородным потенциалом следует рекомендовать использование эффективных методов контрацепции во время лечения и в течение не менее 30 дней после его окончания.

Пациентам мужского пола следует рекомендовать использование барьерного метода контрацепции во время лечения ганцикловиrom и не менее 90 дней после его окончания, за исключением случаев отсутствия риска беременности у партнерши (см. раздел «Особые указания»).

Грудное вскармливание

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

Способ применения и дозы

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

Внимание! 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.

Лечение ЦМВ инфекции у взрослых и детей с 12 лет

Пациенты с нормальной функцией почек

Начальная терапия: в/в инфузия в дозе 5 мг/кг в течение 1 часа через каждые 12 часов (10 мг/кг/сут) на протяжении 14-21 дня.

Поддерживающая терапия может применяться у лиц с иммунодефицитами при риске рецидива. По 5 мг/кг путем внутривенной инфузии в течение 1 часа ежедневно на протяжении 7 дней в неделю или по 6 мг/кг ежедневно на протяжении 5 дней в неделю. Продолжительность поддерживающей терапии должна определяться индивидуально для каждого пациента.

Лечение при прогрессировании заболевания: у любого пациента с прогрессированием ЦМВ инфекции, развившимся в ходе поддерживающей терапии или после прекращения лечения препаратом Цимевен®, возможно проведение повторного лечения с применением схемы начальной терапии.

Профилактика ЦМВ заболеваний у взрослых и детей с 12 лет

Пациенты с нормальной функцией почек

Профилактика

По 5 мг/кг путем в/в инфузии в течение 1 часа ежедневно на протяжении 7 дней в неделю или по 6 мг/кг ежедневно на протяжении 5 дней в неделю.

Продолжительность профилактики основывается на оценке риска ЦМВ инфекции и должна определяться индивидуально для каждого пациента.

Превентивная терапия

Начальная терапия: в/в инфузия в дозе 5 мг/кг в течение 1 часа через каждые 12 часов (10 мг/кг/сут) на протяжении 7-14 дней.

Поддерживающая терапия: по 5 мг/кг путем внутривенной инфузии в течение 1 часа ежедневно на протяжении 7 дней в неделю или по 6 мг/кг ежедневно на протяжении 5 дней в неделю.

Продолжительность поддерживающей терапии основывается на оценке риска развития ЦМВ инфекции и должна определяться индивидуально для каждого пациента.

Особые указания по дозированию

Пациенты пожилого и старческого возраста

У пациентов старше 65 лет исследований не проводилось. Поскольку почечный клиренс с возрастом снижается, пациентам пожилого и старческого возраста ганцикловир следует назначать строго с учетом функции почек (см. ниже и раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов»).

Нарушение функции почек

Дозы следует корректировать, как показано в нижеследующей таблице.

Расчетный клиренс креатинина можно вычислить по концентрации креатинина в сыворотке 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

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

Клиренс креатинина, мл/мин	Начальная доза	Поддерживающая доза
≥ 70	5.0 мг/кг каждые 12 часов	5.0 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

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

Нарушение функции печени

Безопасность и эффективность препарата Цимевен® у пациентов с нарушением функции печени не изучались (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов»).

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 «Особые указания»). 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.

Несовместимость

Препарат Цимевен® нельзя смешивать с другими внутривенно вводимыми препаратами.

Приготовление восстановленного раствора препарата Цимевен®

1. Лиофилизат ганцикловира растворяют, вводя во флакон 10 мл стерильной воды для инъекций. Нельзя использовать бактериостатическую воду для инъекций, содержащую парабены (парагидроксибензоаты), в силу несовместимости ее со стерильным порошком ганцикловира, что может повлечь за собой выпадение осадка.
2. Флакон следует осторожно вращать для полного смачивания продукта и до получения прозрачного восстановленного раствора. Приготовленный раствор следует осмотреть на предмет наличия механических примесей.
3. С микробиологической точки зрения приготовленный раствор должен быть использован немедленно. В ином случае за условия и продолжительность хранения отвечает специалист, готовивший раствор.

Срок годности и хранение восстановленного раствора

Приготовленный раствор во флаконе устойчив при температуре 25°C в течение 12 часов. Ставить его в холодильник или замораживать нельзя.

Приготовление инфузионного раствора препарата Цимевен®

Из флакона с ганцикловиром (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.

С микробиологической точки зрения инфузионный раствор следует использовать немедленно после приготовления, поскольку ганцикловир разводится небактериостатической стерильной водой. В ином случае за условия и продолжительность хранения отвечает специалист, готовивший раствор.

Срок годности и хранение инфузионного раствора

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

Побочное действие

У пациентов, получающих терапию ганцикловиром, наиболее серьезными и часто встречающимися нежелательными реакциями являются гематологические нарушения, а именно нейтропения, анемия и тромбоцитопения. Другие нежелательные реакции описаны ниже.

Категории частоты определялись как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$).

Пролекарством ганцикловира является валганцикловир, соответственно при применении ганцикловира можно ожидать тех же побочных реакций, что и при применении валганцикловира. Нежелательные реакции, ранее отмечавшиеся при применении ганцикловира внутрь (ганцикловир для перорального приема более не доступен), могут так же наблюдаться у пациентов, получающих ганцикловир внутривенно. Таким образом, в список нежелательных реакций включены реакции, отмечавшиеся при в/в введении или пероральном приеме ганцикловира, а также при применении валганцикловира.

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – сепсис, воспаление подкожной клетчатки, инфекции мочевыводящих путей, кандидозы, включая кандидоз полости рта.

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

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – анафилактическая реакция.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – снижение аппетита, анорексия, снижение массы тела.

Нарушения психики: часто – депрессия, тревога, состояние спутанности сознания, расстройства мышления; нечасто – возбуждение, психотическое расстройство; редко – галлюцинации*.

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

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

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

Нарушения со стороны сердца: нечасто – аритмия.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – гипотензия.

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея; часто – тошнота, рвота, боль в животе, боль в верхней части живота, запор, метеоризм, дисфагия, диспепсия; нечасто – вздутие живота, язвы в полости рта, панкреатит.

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

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

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

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

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – мужское бесплодие.

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

* 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 «Особые указания»).

Тромбоцитопения

У пациентов с низким исходным уровнем тромбоцитов (< 100000 /мкл) повышен риск развития тромбоцитопении. У пациентов с ятрогенной иммуносупрессией, обусловленной применением иммуносупрессантов, риск развития тромбоцитопении выше, чем у пациентов со СПИДом (см. раздел «Особые указания»). Тяжелая тромбоцитопения может сопровождаться потенциально жизнеугрожающими кровотечениями.

Судороги

У пациентов, получавших ганцикловир и имипенем/циластатин, отмечались случаи судорог (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Отслойка сетчатки

Случаи отслойки сетчатки отмечались только в клинических исследованиях у пациентов со СПИДом, получавших лечение препаратом Цимевен® 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 «Способ применения и дозы», для снижения риска возникновения местного раздражения тканей.

Передозировка

Передозировка внутривенно вводимого ганцикловира

Случаи передозировки отмечались при внутривенном введении ганцикловира, в том числе с летальным исходом, как в клинических исследованиях, так и при пострегистрационном

применении препарата. При передозировке в некоторых случаях никаких нежелательных явлений не возникало. У большинства пациентов отмечалось одно или несколько из следующих нежелательных явлений.

Гематологическая токсичность: миелосупрессия, включая панцитопению, аплазию костного мозга, лейкопению, нейтропению, гранулоцитопению.

Гепатотоксичность: гепатит, нарушение функции печени.

Нефротоксичность: нарастание гематурии у пациентов с уже имеющимся нарушением функции почек, острая почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина.

Гастроинтестинальная токсичность: боли в животе, диарея, рвота.

Нейротоксичность: генерализованный тремор, судороги.

Для снижения концентрации ганцикловира в плазме при передозировке препарата Цимевен® можно применять гемодиализ и гидратацию (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов»). У пациентов с тяжелой лейкопенией, нейтропенией, анемией и/или тромбоцитопенией рекомендуется проводить лечение гемопоэтическими ростовыми факторами (см. раздел «Особые указания»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 препаратом Цимевен® только в том случае, если возможные преимущества превышают риск (см. раздел «Особые указания»).

Возможные лекарственные взаимодействия

Возможно усиление токсичности при назначении ганцикловира одновременно с другими препаратами, обладающими миелосупрессивным действием или нарушающими функцию почек. Эти препараты включают аналоги нуклеозидов (например, зидовудин, диданозин, ставудин), иммуносупрессанты (например, циклоспорин, такролимус, микофенолата мофетил), противоопухолевые препараты (например, доксорубин, винкристин, винбластин, гидроксимочевина) и противомикробные препараты (например, триметоприм/сульфамиды, дапсон, амфотерицин В, флуцитозин, пентамидин). Указанные препараты следует назначать одновременно с ганцикловиром только в том случае, если

потенциальные преимущества превышают возможный риск (см. раздел «Особые указания»).

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 «Особые указания»).

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 АУС 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 «Особые указания»).

Пробенецид: при одновременном приеме пробенецида и перорального ганцикловира наблюдалось 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 препарат Цимевен[®], из-за возможного появления симптомов токсичности ганцикловира.

Микофенолата мофетил, ставудин, триметоприм: значимого фармакокинетического взаимодействия при применении ганцикловира в комбинации с микофенолата мофетилом, ставудином и триметопримом не наблюдалось. Исследования взаимодействия были проведены только у взрослых.

Особые указания

Перекрестная гиперчувствительность

Вследствие схожей химической структуры ганцикловира, ацикловира и пенцикловира, возможно развитие реакции перекрестной гиперчувствительности между этими препаратами. Таким образом, препарат Цимевен[®] следует применять с осторожностью у пациентов с гиперчувствительностью к ацикловиру или пенцикловиру (или к их пролекарствам валацикловиру или фамцикловиру соответственно) в анамнезе.

Мутагенность, тератогенность, канцерогенность, фертильность и контрацепция

В исследованиях на животных ганцикловир оказывал мутагенное, тератогенное, асперматогенное и канцерогенное действие, а также нарушал фертильность. Таким образом, ганцикловир обладает потенциальным тератогенным и канцерогенным действием у человека, может вызывать врожденные пороки развития и злокачественные новообразования. Перед началом лечения ганцикловиром пациентов следует проинформировать о возможных рисках для плода.

Женщинам с детородным потенциалом следует рекомендовать использование эффективных методов концентрации во время лечения ганцикловиром и в течение не менее 30 дней после его окончания. Ганцикловир может временно или стойко угнетать сперматогенез у человека (см. разделы «Применение при беременности и в период грудного вскармливания», «Побочное действие» и «Способ применения и дозы»).

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 «Применение при беременности и в период грудного вскармливания», «Побочное действие»).

При применении ганцикловира необходимо соблюдать предельную осторожность, особенно в педиатрии, из-за возможности развития отдаленной канцерогенности и токсичности в отношении репродуктивной системы. Польза от лечения должна быть тщательно рассмотрена в каждом конкретном случае и должна однозначно превосходить риск (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Миелосупрессия

Препарат Цимевен® следует применять с осторожностью у пациентов с гематологической цитопенией (в том числе вызванной лекарственными средствами) 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. раздел «Побочное действие»).

У всех пациентов в ходе лечения рекомендуется мониторировать число форменных элементов крови, включая число тромбоцитов (особенно у пациентов с нарушением функции почек).

В течение первых 14 дней применения ганцикловира рекомендуется контролировать число лейкоцитов через день (предпочтительно проведение дифференциального теста).

У пациентов с низким уровнем нейтрофилов на исходном уровне (<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 препаратом (см. разделы «Передозировка» и «Побочное действие»).

Нарушение функции почек

При нарушении функции почек рекомендуется проводить коррекцию дозы препарата в зависимости от клиренса креатинина (см. раздел «Способ применения и дозы», подраздел «Особые указания по дозированию» и раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов»).

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 потенциальные преимущества терапии не превышают возможного риска (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

При одновременном приеме ганцикловира могут увеличиваться плазменные концентрации диданозина, поэтому таких пациентов следует тщательно наблюдать на предмет явлений токсичности диданозина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Одновременный прием ганцикловира и препаратов, обладающих миелосупрессивным действием или нарушающих функцию почек, может привести к развитию аддитивной токсичности (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Инструкции по уничтожению неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности

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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

У пациентов, принимающих ганцикловир, могут возникать судорожные припадки, сонливость, головокружение и спутанность сознания. 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. При развитии этих симптомов пациентам следует отказаться от вождения транспортных средств и работы с машинами и механизмами.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 500 мг

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.

Условия хранения

При температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Пар Стерайл Продактс ЭлЭлСи, США

Par Sterile Products LLC, 870 Parkdale Road, Rochester, MI 48307, USA

БиЭсПи Фармасьютикалз С.п.А., Италия

BSP Pharmaceuticals S.p.A., Via Appia Km 65,561 (loc. Latina Scalo) – 04013 Latina (LT), Italy

Претензии потребителей направлять в компанию ЗАО «Рош-Москва» по адресу:

107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2

тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99

или через форму обратной связи на сайте:

www.roche.ru