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 винятком інгібіторів зворотної транскриптази. Ганцикловір.

Код АТХ J05A B06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

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 — Барр (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 фосфорилюється вірусною протеїнкіназою UL97 до ганцикловіру монофосфату. Наступне фосфорилювання 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 становить відповідно 18 та 6–24 години. Оскільки фосфорилювання ганцикловіру більшою мірою 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) включення трифосфату ганцикловіру у вірусну ДНК, що призводить до припинення подовження вірусної ДНК чи дуже обмеженого подовження.

Противірусна активність

Противірусна активність IC_{50} ганцикловіру відносно цитомегаловірусу, визначена *in vitro*, знаходиться у діапазоні від 0,08 мкМ (0,02 мкг/мл) до 14 мкМ (3,5 мкг/мл).

Клінічна ефективність та безпека

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 розвинутися після тривалого лікування або профілактики ганцикловіром при вибірковій мутації гена вірусної кінази (UL97), що відповідає за монофосфорилювання ганцикловіру, та/або менш часто — гена вірусної полімерази (UL54). Віруси, які містять мутації у гені UL97, резистентні лише до ганцикловіру, тоді як віруси з мутацією в UL54 резистентні до ганцикловіру, однак можуть демонструвати перехресну стійкість до інших противірусних засобів, дія яких направлена на вірусну полімеразу.

Діти

У проспективному дослідженні 36 пацієнтів дитячого віку (від 6 місяців до 16 років) з тяжким імунодефіцитом (хворі на ВІЛ і ЦМВ-інфекцію) отримували ганцикловір внутрішньовенно у дозі 5 мг/кг на добу протягом 2 днів, після чого приймали ганцикловір перорально в середньому протягом 32 тижнів. Ганцикловір був ефективним, при цьому профіль токсичності був подібний такому у дорослих. Зниження виявлення ЦМВ методом посіву або полімеразної ланцюгової реакції було пов’язане із застосуванням ганцикловіру. Нейтропенія була єдиною тяжкою побічною реакцією на препарат, яка спостерігалася під час дослідження; і хоча жодна дитина не потребувала припинення лікування, 4 з них було необхідне лікування гранулоцитарним колонієстимулювальним фактором (Г-КСФ) для збереження абсолютного числа нейтрофілів на рівні > 400 клітин/мм^3.

У ретроспективному дослідженні 122 дитини (віком від 16 днів до 18 років, середній вік — 2,5 року), які перенесли трансплантацію печінки, отримували не менше 14 днів ганцикловір у дозі 5 мг/кг внутрішньовенно двічі на добу, після чого проводився превентивний моніторинг ЦМВ за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). У 43 пацієнтів ризик розвитку ЦМВ вважався високим, а у 79 — звичайним. Безсимптомна ЦМВ-інфекція була виявлена за допомогою ПЛР у 34,4 % пацієнтів і частіше спостерігалася у тих, хто мав високий ризик, ніж у реципієнтів зі звичайним ризиком (58,1 % порівняно з 21,8 %, p = 0,0001). У 12 пацієнтів (9,8 %) виникла ЦМВ-інфекція (у 8 з групи високого ризику порівняно з 4 з групи звичайного ризику, p = 0,03). У 3 пацієнтів спостерігалося гостре відторгнення протягом 6 місяців після виявлення ЦМВ, але у 13 пацієнтів ЦМВ-інфекції передувало відторгнення. Випадків смерті,

спричиненої ЦМВ-інфекцією, не було. Загалом 38,5 % пацієнтів не отримували противірусні препарати після проведення початкової післяопераційної профілактики.

У ретроспективному аналізі безпеку та ефективність ганцикловіру порівнювали з відповідними характеристиками валганцикловіру у 92 дітей (віком від 7 місяців до 18 років, середній вік — 9 років), які перенесли трансплантацію нирок та/або печінки. Усі діти отримували ганцикловір по 5 мг/кг внутрішньовенно двічі на добу протягом 2 тижнів після трансплантації. Діти, яких лікували до 2004 року, отримували ганцикловір перорально від 30 мг/кг/дозу до 1 г/дозу тричі на добу (n = 41), тоді як діти, яких лікували після 2004 року, отримували валганцикловір у дозі до 900 мг один раз на добу (n = 51). Загальна частота ЦМВ становила 16 % (15 з 92 пацієнтів). Час до виникнення ЦМВ-інфекції був порівнянним в обох групах.

У рандомізованому контрольованому дослідженні 100 новонароджених (віком ≤ 1 місяця) із симптоматичною вродженою ЦМВ-інфекцією з ураженням центральної нервової системи (ЦНС) протягом 6 тижнів отримували ганцикловір 6 мг/кг внутрішньовенно кожні 12 годин або не отримували лікування. Зі 100 пацієнтів, включених у дослідження, 42 відповідали усім критеріям дослідження та мали результати аудіометричного обстеження і на вихідному рівні, і через 6 місяців подальшого спостереження. З них 25 отримували ганцикловір і 17 не отримували лікування. У 21 із 25 пацієнтів, які отримували ганцикловір, слух порівняно з початковим рівнем до 6 місяців покращився або залишився на нормальному рівні порівняно з 10 з 17 пацієнтів з контрольної групи (84 % та 59 % відповідно, p 0,06). У жодного із пацієнтів, які отримували ганцикловір, слух порівняно з початковим рівнем до 6 місяців не погіршився порівняно із 7 пацієнтами у контрольній групі (p < 0,01). Через рік у 5 з 24 пацієнтів, які отримували ганцикловір, і у 13 з 19 пацієнтів з контрольної групи слух порівняно з початковим рівнем погіршився (p < 0,01). У ході дослідження у 29 з 46 пацієнтів, які отримували ганцикловір, спостерігалася нейтропенія у порівняно з 9 з 43 пацієнтів з контрольної групи (p < 0,1). Під час дослідження було 9 випадків смерті: 3 — у групі застосування ганцикловіру і 6 — у контрольній групі. Жодна смерть не була пов’язана з досліджуваним препаратом.

У рандомізованому контрольованому дослідженні III фази 100 новонароджених (віком від 3 до 33 днів, середній вік — 12 днів) з тяжкою симптоматичною вродженою ЦМВ-інфекцією з ураженням ЦНС отримували ганцикловір по 6 мг/кг внутрішньовенно двічі на день протягом 6 тижнів (n = 48) або не отримували противірусне лікування (n = 52). У немовлят, які отримували ганцикловір, на 6 і 12 місяцях покращилися результати розвитку нервової системи у порівнянні з тими, хто не отримував противірусне лікування. Хоча пацієнти, які отримували ганцикловір, мали меншу затримку і більше нормальних неврологічних показників, більшість з них все ж відставали від показників нормального розвитку у віці 6 тижнів, 6 місяців або 12 місяців. У цьому дослідженні безпеку не оцінювали.

У ретроспективному дослідженні вивчали вплив противірусної терапії на відстрочену туговухість у немовлят із вродженою ЦМВ-інфекцією (у віці 4–34 місяці, середній вік 10,3 ± 7,8 місяця, медіана віку — 8 місяців). У дослідженні за участю 21 немовляти з нормальним слухом під час народження у всіх учасників розвивалася відтермінована туговухість. Противірусне лікування складалося з:

– внутрішньовенного застосування ганцикловіру у дозі 5 мг/кг щодня протягом 6 тижнів з подальшим пероральним застосуванням валганцикловіру у дозі 17 мг/кг двічі на добу протягом 6 тижнів, а потім один раз на добу до досягнення віку 1 рік

або

– перорального застосування валганцикловіру у дозі 17 мг/кг двічі на добу протягом 12 тижнів,

а потім один раз на добу протягом 9 місяців.

У жодної дитини не було необхідності у встановленні кохлеарного імплантата, а слух покращився у 83 % випадків туговухості, наявної на вихідному рівні. Нейтропенія була єдиним побічним ефектом, про який повідомляли, і у жодного пацієнта не було необхідності у припиненні лікування.

Фармакокінетика.

Системна експозиція ($AUC_{0-\infty}$), що спостерігалася у дорослих пацієнтів з пересадженою печінкою, після одноразової внутрішньовенної інфузії ганцикловіру у дозі 5 мг/кг протягом 1 години становила у середньому 50,6 мкг×год/мл (CV% 40). У пацієнтів цієї популяції максимальна концентрація у плазмі (C_{max}) становила у середньому 12,2 мкг/мл (CV% 24).

Розподіл

Об’єм розподілу ганцикловіру після внутрішньовенного введення корелює з масою тіла. Рівноважний об’єм розподілу знаходиться в межах 0,54–0,87 л/кг. Зв’язок з білками плазми крові становив 1–2 % при концентрації ганцикловіру 0,5 та 51 мкг/мл. Ганцикловір проникає у спинномозкову рідину, де може досягати концентрації 24–67 % від плазмової.

Біотрансформація

Ганцикловір значною мірою не метаболізується.

Виведення

Ганцикловір виводиться переважно шляхом ниркової екскреції через клубочкову фільтрацію та активну канальцеву секрецію у незміненому вигляді. У хворих із нормальною функцією нирок більше ніж 90 % внутрішньовенно введеної дози ганцикловіру виділяється в сечу в незміненому вигляді протягом 24 годин. Середній системний кліренс перебуває у діапазоні від 2,64 ± 0,38 мл/хв/кг (n = 15) до 4,52 ± 2,79 мл/хв/кг (n = 6), а нирковий кліренс — від 2,57 ± 0,69 мл/хв/кг (n = 15) до 3,48 ± 0,68 мл/хв/кг (n = 20), що відповідає 90–101 % введеного ганцикловіру. Період напіввиведення в осіб без ниркової недостатності коливається від 2,73 ± 1,29 (n = 6) до 3,98 ± 1,78 (n = 8) год.

Лінійність/нелінійність

Ганцикловір, введений внутрішньовенно, демонструє лінійну фармакокінетику в діапазоні доз 1,6–5,0 мг/кг.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Загальний кліренс ганцикловіру лінійно корелює з кліренсом креатиніну. У пацієнтів з порушенням функції нирок легкого, середнього і тяжкого ступеня спостерігався середній системний кліренс 2,1, 1 і 0,3 мл/хв/кг. У пацієнтів з порушенням функції нирок збільшений період напіввиведення. У пацієнтів із порушенням функції нирок тяжкого ступеня період напіввиведення збільшувався до 10 разів (інформацію щодо корекції дози, необхідної для пацієнтів з порушенням функції нирок, див. у розділі «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти на гемодіалізі

Гемодіаліз тривалістю 4 години знижує концентрацію ганцикловіру у плазмі крові після внутрішньовенного та перорального застосування приблизно на 50 %.

При застосуванні переривчастої схеми гемодіалізу показники кліренсу ганцикловіру становлять від 42 до 92 мл/хв, період напіввиведення препарату під час діалізу — 3,3–4,5 години. Фракція ганцикловіру, яка видаляється за один сеанс гемодіалізу, становить від 50 до 63 %. Показники кліренсу ганцикловіру під час постійного діалізу були нижчими (4,0–29,6 мл/хв), але у період до наступного прийому препарату з організму виводиться більший відсоток прийнятої дози.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Цимевен® не вивчалися у пацієнтів з порушенням функції печінки. Не очікується, що порушення функції печінки впливатиме на фармакокінетику ганцикловіру, оскільки він виводиться нирками. Тому особливі рекомендації зі зміни дозування відсутні (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діти

Фармакокінетику ганцикловіру, який вводили внутрішньовенно у дозі 200 мг/м^2, вивчали у двох дослідженнях за участю пацієнтів віком від 3 місяців до 16 років після трансплантації печінки (n = 18) та нирки (n = 25) і оцінювали з використанням популяційної фармакокінетичної моделі.

Кліренс креатиніну (КлКр) був ідентифікований як статистично значуща незалежна змінна (коваріата) для кліренсу ганцикловіру, а зріст пацієнта — як статистично значуща незалежна змінна для кліренсу ганцикловіру, об’єму розподілу у рівноважному стані та периферійного об’єму розподілу. Коли такі коваріати, як КлКр та зріст, були додані до моделі, були виявлені очевидні відмінності у фармакокінетиці ганцикловіру між різними віковими групами, а вік, стать та типи трансплантації органа не були значущими коваріатами в цих популяціях. У таблиці 1 наведено розрахункові фармакокінетичні показники за віковими групами.

Таблиця 1. Фармакокінетичні показники ганцикловіру після внутрішньовенного введення з розрахунком дози за ППТ [площа поверхні тіла] (200 мг/м^2) у пацієнтів з пересадженою печінкою або ниркою, представлені як медіани (мінімальне–максимальне значення).

Показники	вік < 6 років	вік від 6 до < 12 років	вік від ≥ 12 до ≤ 16 років
	n = 17	n = 9	n = 17
Кліренс (л/год)	4,23 (2,11–7,92)	4,03 (1,88–7,8)	7,53 (2,89–16,8)
V_{cent} (л)	1,83 (0,45–5,05)	6,48 (3,34–9,95)	12,1 (3,6–18,4)
V_{periph} (л)	5,81 (2,9–11,5)	16,4 (11,3–20,1)	27 (10,6–39,3)
V_{ss} (л)	8,06 (3,35–16,6)	22,1 (14,6–30,1)	37,9 (16,5–57,2)
AUC_{0-24h} (мкг×год/мл)	24,3 (14,1–38,9)	40,4 (17,7–48,6)	37,6 (19,2–80,2)
C_{max} (мкг/мл)	12,1 (9,17–15)	13,3 (4,73–15)	12,4 (4,57–30,8)

Крім того, фармакокінетичні показники ганцикловіру під час внутрішньовенного застосування відповідно до схеми дозування, схваленої для дорослих (5 мг/кг шляхом внутрішньовенної

інфузії протягом 1 години), вивчалися у невеликій групі новонароджених і дітей віком від 9 місяців до 12 років з нормальною функцією нирок (n = 10, середній вік 3,1 року). Експозиція, що визначалася як середнє значення $AUC_{0-\infty}$ в день 1 (n = 10) та AUC_{0-12} на день 14 (n = 7), становила 19,4 ± 7,1 та 24,1 ± 14,6 мкг×год/мл з показниками C_{max} 7,59 ± 3,21 мкг/мл (день 1) та 8,31 ± 4,9 мкг/мл (день 14) відповідно. Із застосуванням дозування за масою тіла у цьому дослідженні спостерігалася тенденція до нижчої експозиції у дітей молодшого віку. У дітей віком до 5 років середні величини $AUC_{0-\infty}$ в день 1 (n = 7) та AUC_{0-12h} на день 14 (n = 4) становили 17,7 ± 5,5 та 17,1 ± 7,5 мкг×год/мл.

Режим дозування ганцикловіру для внутрішньовенного застосування, який розраховується за показником ППТ та функцією нирок (3 × ППТ × КлКр), є похідним від режиму дозування для дітей валганцикловіру і забезпечує подібні величини експозиції ганцикловіру у дітей від народження до 16 років (див. таблицю 2).

Таблиця 2. Змодельовані* показники AUC_{0-24h} (мкг × год/мл) ганцикловіру для дітей, які отримували лікування ганцикловіром у дозі, розрахованій за формулою 3 × ППТ × КлКр, що застосовувалася шляхом інфузії протягом 1 години.

Показники	вік < 4 міс.	вік від ³ 4 міс. до £ 2 років	вік від > 2 до < 6 років	вік від ³ 6 до < 12 років	вік від ³ 12 до £ 16 років	Всі пацієнти
Кількість дітей у моделі	781	384	86	96	126	1 473
Медіана	55,6	56,9	54,4	51,3	51,4	55,4
Середня величина	57,1	58,0	55,1	52,6	51,8	56,4
Мінімум	24,9	24,3	16,5	23,9	22,6	16,5
Максимум	124,1	133,0	105,7	115,2	94,1	133,0
Пацієнти з AUC < 40 мкг × год/мл	89 (11%)	38 (10%)	13 (15%)	23 (24%)	28 (22%)	191 (13%)
Пацієнти з AUC 40-60 мкг × год/мл	398 (51%)	195 (51%)	44 (51%)	41 (43%)	63 (50%)	741 (50%)
Пацієнти з AUC > 60 мкг × год/мл	294 (38%)	151 (39%)	29 (34%)	32 (33%)	35 (28%)	541 (37%)

AUC — площа під кривою «плазмова концентрація — час»; ППТ — площа поверхні тіла; КлКр — кліренс креатиніну.
*Моделювання було виконане з використанням валідованої фармакокінетичної моделі для популяції дітей та демографічних даних дітей, які отримували лікування валганцикловіром або ганцикловіром у клінічних дослідженнях (n = 1473 записи даних)

Хворі літнього віку

Дослідження за участю осіб віком від 65 років не проводили.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат Цимевен® показаний дорослим та підліткам віком ≥ 12 років для:

– лікування цитомегаловірусної (ЦМВ) інфекції у пацієнтів з імунодефіцитами;

– попередження цитомегаловірусної інфекції шляхом превентивної терапії у пацієнтів з медикаментозною імуносупресією (наприклад, після трансплантації органа або хіміотерапії раку).

Препарат Цимевен® також показаний дітям від народження для:

– попередження цитомегаловірусної інфекції шляхом універсальної профілактики у пацієнтів з медикаментозною імуносупресією (наприклад, після трансплантації органа або хіміотерапії раку).

Слід керуватись офіційними рекомендаціями щодо належного застосування противірусних засобів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини лікарського засобу Цимевен®, валганцикловіру чи до будь-якої допоміжної речовини препарату.

Годування груддю.

Особливі заходи безпеки.

Застереження щодо приготування розчину ганцикловіру

Оскільки Цимевен® вважається потенційно тератогенним та канцерогенним для людини, поводитися з препаратом треба з обережністю.

Слід запобігати вдиханню або прямому контакту з порошком, що міститься у флаконах, а також прямому контакту відновленого розчину зі шкірою чи слизовими оболонками. Розчин Цимевену® лужний (pH приблизно 11). Готувати розчин рекомендується у поліетиленових рукавичках та захисних окулярах.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакокінетичні взаємодії

Пробенецид: застосування пробенециду з пероральним ганцикловіром призводило до статистично значущого зниження ниркового кліренсу ганцикловіру, що, у свою чергу, призводило до статистично значущого зростання експозиції. Подібні ефекти очікуються також у разі одночасного внутрішньовенного застосування ганцикловіру та пробенециду. Таким

чином, за станом пацієнтів, які приймають пробенецид та Цимевен®, слід ретельно спостерігати щодо проявів токсичності ганцикловіру.

Диданозин: встановлено, що при одночасному застосуванні диданозину та ганцикловіру концентрації диданозину у плазмі крові стійко підвищуються. При внутрішньовенному застосуванні ганцикловіру в дозах 5–10 мг/кг на добу AUC диданозину збільшується на 38–67 %. Клінічно значущих змін концентрацій ганцикловіру при цьому не було. Однак з огляду на підвищення плазмових концентрацій диданозину в присутності ганцикловіру за станом хворих необхідно ретельно спостерігати щодо проявів токсичності диданозину (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші антиретровірусні засоби: ізоферменти цитохрому Р450 не беруть участі у метаболізмі ганцикловіру. Як наслідок, фармакокінетичні взаємодії з інгібіторами протеази та ненуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази не очікуються.

Фармакодинамічні взаємодії

Іміпенем/циластатин: у хворих, які одночасно отримували ганцикловір та іміпенем/циластатин, спостерігалися судоми. Ці засоби слід призначати в комбінації з Цимевеном® лише у разі, коли можливі переваги перевищують ризик (див. розділ «Особливості застосування»).

Зидовудин: зидовудин та ганцикловір можуть призводити до нейтропенії і анемії. Фармакодинамічна взаємодія може виникнути під час супутнього застосування цих лікарських засобів. Деякі пацієнти можуть погано переносити супутнє лікування повними дозами цих лікарських засобів (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші можливі взаємодії

Можливе посилення токсичності у разі призначення ганцикловіру одночасно з іншими лікарськими засобами, які можуть чинити мієлосупресивну дію або призводити до виникнення ниркової недостатності. До них належать: антибактеріальні засоби (наприклад дапсон, пентамідин, флуцитозин, амфотерицин В, триметоприм/сульфаметоксазол); імуносупресанти (циклоспорин, такролімус, мікофенолату мофетил); антинеопластичні засоби (наприклад вінкристин, вінбластин, доксорубіцин та гідроксисечовина); нуклеозиди (зокрема зидовудин, ставудин та диданозин), аналоги нуклеотиду (зокрема тенофовір, адефовір). Тому зазначені лікарські засоби слід призначати одночасно з ганцикловіром лише у разі, коли очікувана користь від лікування перевищує цей ризик (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти

Дослідження взаємодії проводилися виключно за участю дорослих.

Особливості застосування.

Перехресна підвищена чутливість

У зв’язку з подібністю хімічної структури ганцикловіру, ацикловіру і пенцикловіру між цими лікарськими засобами можливі реакції перехресної підвищеної чутливості. Тому у разі призначення лікарського засобу Цимевен® пацієнтам з відомою підвищеною чутливістю до ацикловіру або пенцикловіру (або до їх неактивних форм (проліків) валганцикловіру або фамцикловіру відповідно) слід дотримуватися обережності.

Мутагенність, тератогенність, канцерогенність, фертильність та контрацепція

До початку лікування ганцикловіром пацієнтів слід попередити про можливий ризик для плода. У дослідженнях на тваринах ганцикловір виявляв мутагенну, тератогенну та канцерогенну дію, а також пригнічував фертильність. З огляду на результати клінічних та доклінічних досліджень вважається ймовірним, що ганцикловір може спричиняти тимчасове або постійне інгібування сперматогенезу (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю», «Побічні реакції»).

Ганцикловір потенційно чинить тератогенну і канцерогенну дію та може спричиняти вроджені вади розвитку і злоякісні новоутворення. Під час лікування ганцикловіром та протягом 30 днів після лікування 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 завагітніти (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Побічні реакції»).

Застосування ганцикловіру, особливо дітям, потребує надзвичайної обережності через можливість віддаленої канцерогенності та токсичного впливу на репродуктивну функцію. Слід ретельно розглядати переваги лікування у кожному окремому випадку і чітко зважати на ризики. Потрібно керуватися відповідними настановами щодо лікування.

Мієлосупресія

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

У хворих, які отримували лікування ганцикловіром, спостерігалися випадки тяжкої лейкопенії, нейтропенії, анемії, тромбоцитопенії, панцитопенії та пригнічення функції кісткового мозку. 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» і «Побічні реакції»).

У ході лікування рекомендується моніторувати розгорнуту формулу крові, включаючи число тромбоцитів. Посилений гематологічний моніторинг може бути необхідним для пацієнтів з порушенням функції нирок, а також для новонароджених та немовлят (див. розділ «Побічні реакції»). Протягом перших 14 днів застосування рекомендується проводити дослідження кількості лейкоцитів (бажано диференційований підрахунок) через день; у пацієнтів з низьким вихідним рівнем нейтрофілів (< 1000 нейтрофілів/мкл), пацієнтів, у яких спостерігалася лейкопенія під час попередньої терапії іншими мієлотоксичними засобами, а також у пацієнтів з порушеннями функції нирок цей моніторинг слід

проводити щодня.

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» і «Побічні реакції»).

Порушення функцій нирок

Пацієнти з порушенням функції нирок мають підвищений ризик розвитку токсичності (особливо гематологічної токсичності). Слід проводити корекцію дози препарату (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакокінетика в особливих групах хворих»).

Застосування з іншими лікарськими засобами

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 чинять мієлосупресивну 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»).

Допоміжні речовини

Даний лікарський засіб у дозуванні 500 мг містить 2 ммоль (43 мг) натрію. Це слід враховувати, якщо пацієнту потрібно контролювати рівень натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фертильність

У невеликому клінічному дослідженні за участю пацієнтів після трансплантації нирок, які отримували валганцикловір для профілактики ЦМВ-інфекції протягом періоду до 200 днів, було продемонстровано вплив валганцикловіру/ганцикловіру на сперматогенез зі зниженням густоти сперми та рухливості сперматозоїдів, що визначалися після завершення лікування. Цей ефект був оборотним, і приблизно через шість місяців після припинення застосування валганцикловіру середня густота сперми та рухливість відновилися до рівнів, порівнянних з такими, що спостерігалися у групах контролю, які не отримували лікування.

У дослідженнях на тваринах ганцикловір викликав порушення фертильності у самців і самок мишей, а також пригнічував сперматогенез та спричиняв атрофію яєчок у мишей, щурів і собак при застосуванні у дозах, які вважалися клінічно значущими.

З огляду на результати клінічних та доклінічних досліджень вважається ймовірним, що ганцикловір може спричиняти тимчасове або постійне пригнічення сперматогенезу у людини

(див. розділ «Особливості застосування»).

Вагітність

Немає даних з безпеки застосування ганцикловіру вагітним. Однак ганцикловір швидко проникає через плацентарний бар'єр. У дослідженнях на тваринах застосування ганцикловіру було пов'язане з виникненням репродуктивної токсичності та з тератогенністю. Тому ганцикловір не слід застосовувати вагітним, окрім випадків клінічної необхідності, коли користь від лікування для жінки перевищує можливий тератогенний ризик для плода.

Контрацепція у чоловіків та жінок

Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати використовувати ефективні методи контрацепції протягом лікування та щонайменше протягом 30 днів після лікування, оскільки можливе виникнення репродуктивної токсичності та тератогенності. Пацієнтам-чоловікам необхідно рекомендувати використовувати бар'єрні методи контрацепції протягом лікування та щонайменше 90 днів після лікування ганцикловіром, якщо тільки не доведено, що жінка-партнер не має ризику завагітнити.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає ганцикловір у грудне молоко у людей, однак не можна виключити, що ганцикловір може проникати у грудне молоко та викликати серйозні небажані реакції у дитини. Дані, отримані у ході досліджень на тваринах, показують, що ганцикловір екскретується в молоко в період лактації у щурів. Тому годування груддю слід припинити під час лікування ганцикловіром.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Застосування ганцикловіру може суттєво впливати на керування автотранспортом та роботу з іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Розчин, отриманий шляхом розведення стерильного ліофілізату Цимевен®, призначений тільки для внутрішньовенного введення, переважно з використанням пластикової канюлі, у вену з адекватним потоком крові. Не слід застосовувати швидкі або болюсні внутрішньовенні ін'єкції! Токсичність лікарського засобу Цимевен® 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 pH (9–11) розчину Цимевен®.

Лікування ЦМВ-інфекції.

Дорослі та підлітки віком від 12 років з нормальною функцією нирок.

– *Індукційне лікування:* 5 мг/кг шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 1 години кожні 12 годин (10 мг/кг/добу) протягом 14–21 дня.

– *Підтримувальне лікування:* хворим, у яких не відновилася імунна система, у зв’язку з чим зберігається ризик рецидиву, можна застосувати підтримувальне лікування — 5 мг/кг шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 1 години одноразово щоденно протягом 7 днів або 6 мг/кг одноразово щоденно протягом 5 днів на тиждень. Тривалість підтримувального лікування визначає лікар індивідуально. Слід враховувати чинні настанови щодо лікування.

– *Лікування захворювання, яке прогресує:* будь-якому пацієнту з прогресуванням ЦМВ-інфекції як під час проведення підтримувального лікування, так і після відміни застосування ганцикловіру лікування можна поновити за схемою індукційного лікування.

Діти від народження до 12 років.

Наявну на сьогодні інформацію щодо застосування препарату дітям викладено у розділі «Фармакологічні властивості», однак жодних рекомендацій щодо дозування не можна надати.

Попередження ЦМВ-інфекції шляхом превентивної терапії.

Дорослі та підлітки віком ≥ 12 років з нормальною функцією нирок.

– *Індукційне лікування:* 5 мг/кг шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 1 години кожні 12 годин протягом 7–14 днів.

– *Підтримувальне лікування:* 5 мг/кг шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 1 години одноразово щоденно протягом 7 днів або 6 мг/кг одноразово щоденно протягом 5 днів на тиждень. Тривалість профілактики визначається на основі ризику ЦМВ-інфекції; слід враховувати чинні настанови щодо лікування.

Діти від народження до 12 років.

Наявні на сьогодні дані застосування препарату дітям наведені у розділі «Фармакологічні властивості», однак жодні рекомендації щодо дозування не можуть бути надані.

Попередження ЦМВ-інфекції шляхом універсальної профілактики.

Дорослі та підлітки віком від 16 років: 5 мг/кг шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 1 години одноразово щоденно протягом 7 днів або 6 мг/кг одноразово щоденно протягом 5 днів на тиждень. Тривалість профілактики визначають на основі ризику ЦМВ-інфекції; слід враховувати чинні настанови щодо лікування.

Діти від народження до ≤ 16 років.

Наявну на сьогодні інформацію щодо застосування препарату дітям викладено у розділі «Фармакологічні властивості», однак жодних рекомендацій щодо дозування не можна надати.

Рекомендовану одноразову добову дозу ганцикловіру, яку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії протягом однієї години, розраховують на основі площі

поверхні тіла (ППТ), визначеної за формулою ППТ Мостеллера (Mostellar) та кліренсу креатиніну (КлКр), визначеного за формулою Шварца (Schwartz). Формули розрахунку наведено нижче. Тривалість універсальної профілактики слід визначати індивідуально, з урахуванням ризику розвитку ЦМВ-інфекції.

Доза для дітей (мг) = 3 × ППТ × КлКр (див. нижче формулу ППТ Мостеллера та формулу КлКр Шварца).

Якщо розрахований за формулою Шварца КлКр перевищує 150 мл / хв / 1,73 $м^2$, тоді максимальна величина, яку слід застосовувати у формулі, становить 150 мл / хв / 1,73 $м^2$.

де k = 0,33 для пацієнтів віком < 1 року з низькою масою тіла після народження, 0,45 для пацієнтів віком < 2 років, 0,55 для хлопчиків віком від 2 до < 13 років та дівчаток віком від 2 до 16 років та 0,7 для хлопчиків віком від 13 до 16 років. Пацієнтам віком від 16 років слід застосовувати дозування, рекомендоване для дорослих.

Наведені величини k ґрунтуються на визначенні креатиніну сироватки за методом Яффе (Jaffe) і можуть потребувати коригування у разі використання ферментативних методів.

Рекомендується регулярно переглядати сироваткові рівні креатиніну, зріст і масу тіла пацієнта та за необхідності змінювати дозу.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Діти (від народження до 16 років) з порушенням функції нирок, які отримують профілактичну дозу ганцикловіру, розраховану за формулою 3 × ППТ × КлКр, не потребують додаткової корекції дози, оскільки ця доза вже скоригована з урахуванням кліренсу креатиніну.

Пацієнтам віком від 12 років з порушенням функції нирок, які отримують превентивну терапію та лікування ЦМВ-інфекції у дозі, розрахованій на основі маси тіла, дозу ганцикловіру слід коригувати з урахуванням кліренсу креатиніну, як показано у таблиці нижче.

Корекція дози для пацієнтів з порушенням функції нирок

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Індукційна доза	Підтримувальна доза
> 70	5 мг/кг кожні 12 годин	5 мг/кг на добу

50–69	2,5 мг/кг кожні 12 годин	2,5 мг/кг на добу
25–49	2,5 мг/кг на добу	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/тиждень після гемодіалізу	0,625 мг/кг 3 рази/тиждень після гемодіалізу

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

$$\text{Для чоловіків} = \frac{(140 - \text{вік [років]}) \times (\text{маса тіла [кг]})}{72 \times 0{,}011 \times \text{креатинін сироватки крові [мкмоль/л]}}$$

Для жінок 0,85 × показник для чоловіків.

Оскільки пацієнтам з порушенням функції нирок рекомендується проводити корекцію дози, слід контролювати рівні креатиніну сироватки крові або розрахунковий кліренс креатиніну.

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Цимевен® не вивчалися у пацієнтів з порушенням функції печінки (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Хворі з тяжкою лейкопенією, нейтропенією, анемією, тромбоцитопенією та панцитопенією (див. розділ «Особливості застосування» до початку терапії).

Якщо протягом лікування Цимевеном® спостерігається значне зниження 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 безпека Цимевену® в осіб літнього віку не вивчались. Оскільки в осіб літнього віку функція нирок нерідко знижена, ганцикловір їм необхідно призначати з урахуванням функції нирок (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Діти.

Досвід лікування дітей віком до 12 років обмежений (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Повідомлені побічні реакції були подібними до тих, що спостерігалися у дорослих. Однак застосування Цимевену® дітям вимагає надзвичайної обережності у зв’язку з можливою тривалою канцерогенною дією та репродуктивною токсичністю. Користь від лікування повинна переважати ризики.

Цимевен® не показаний для лікування вродженої та неонатальної ЦМВ-інфекції.

Спосіб застосування.

Увага!

Ганцикловір слід вводити шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 1 години у концентрації, що не перевищує 10 мг/мл. Не можна вводити шляхом швидкої або болюсної внутрішньовенної ін'єкції, оскільки токсичність ганцикловіру може зростати через його надмірні рівні у плазмі крові.

Не можна вводити шляхом внутрішньом'язової або підшкірної ін'єкції, оскільки це може призвести до тяжкого подразнення тканин через високий pH (~11) розчину ганцикловіру (див. розділ «Побічні реакції»).

Не можна перевищувати рекомендовані дози, частоту або швидкість інфузії.

Цимевен® — це ліофілізат (порошок) для розчину для інфузій. Після відновлення лікарський засіб Цимевен® є розчином від безбарвного до світло-жовтого кольору практично без видимих частинок.

Інфузію слід проводити у вену з відповідним потоком крові, бажано через пластикову канюлю.

Приготування відновленого концентрату

Приготування концентрату слід проводити в асептичних умовах.

1. Зняти ковпачок для того, щоб мати доступ до центральної частини гумової пробки. 10 мл води для ін'єкцій набирають у шприц та повільно переносять у флакон через центр гумової пробки. Не можна використовувати бактеріостатичну воду для ін'єкцій, що містить парабени (парагідроксибензоати), оскільки вони несумісні з лікарським засобом Цимевен®.
2. Флакон м'яко струсити, щоб забезпечити повне змочування ліофілізату.
3. М'яко обертати флакон круговими рухами протягом декількох хвилин, для того щоб отримати повністю відновлений розчин.
4. Відновлений розчин ретельно оглянути щодо наявності механічних домішок перед розведенням сумісним розчинником. Колір відновленого розчину лікарського засобу Цимевен® може бути від безбарвного до світло-жовтого.

Приготування кінцевого розведеного розчину для інфузій.

Із флакона відбирається потрібний об'єм, розрахований за масою тіла хворого, і далі розводиться у 100 мл відповідного інфузійного розчинника. Не рекомендується застосовувати інфузійні розчини з концентрацією вище 10 мг/мл. З лікарським засобом Цимевен® сумісні такі інфузійні розчини: 0,9 % розчин натрію хлориду; 5 % розчин декстрози; розчин Рінгера та розчин Рінгера лактатний. Не слід змішувати Цимевен® з іншими продуктами для внутрішньовенного застосування.

Розведений розчин не слід вводити внутрішньовенно довше 1 години, як зазначено в розділі «Спосіб застосування та дози».

Розчин, відновлений водою для ін'єкцій, продемонстрував хімічну та фізичну стабільність протягом 12 годин у разі зберігання при температурі 25 ºС. Відновлений розчин не слід зберігати у холодильнику або заморожувати.

З мікробіологічної точки зору відновлений розчин слід використати негайно. Інакше термін та умови зберігання перед застосуванням є відповідальністю користувача.

Розведений розчин для інфузій демонстрував хімічну та фізичну стабільність протягом 24 годин при температурі 2–8 °С. Готовий розчин для інфузій не слід заморожувати. З мікробіологічної точки зору готовий розчин для інфузій лікарського засобу Цимевен® слід використати негайно. Інакше термін та умови зберігання перед застосуванням є відповідальністю користувача. При цьому термін зберігання не повинен перевищувати 24 години при температурі 2–8 °С, якщо відновлення і розведення відбувалося в контрольованих і валідованих асептичних умовах.

Будь-який невикористаний препарат або відходи слід утилізувати згідно з міцевими вимогами.

Діти.

Досвід лікування дітей віком до 12 років обмежений — див. розділи «Фармакологічні властивості», «Показання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування», «Спосіб застосування та дози», «Передозування», «Побічні реакції».

Передозування.

Симптоми

Про випадки передозування ганцикловіру, деякі зі смертельним наслідком, повідомлялося під час проведення клінічних досліджень та під час післяреєстраційного застосування препарату. У вказаних випадках або не виникало жодних побічних реакцій, або виникала щонайменше одна побічна реакція з переліку, наведеного нижче:

– *гематологічна токсичність*: мієлосупресія, зокрема панцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, гранулоцитопенія, аплазія кісткового мозку;

– *гепатотоксичність*: гепатит, порушення функції печінки;

– *ниркова токсичність*: посилення гематурії у хворих з наявними до цього порушеннями функції нирок, гостра ниркова недостатність, підвищення рівня креатиніну;

– *шлунково-кишкова токсичність*: абдомінальний біль, діарея, блювання;

– *нейротоксичність*: генералізований тремор, судоми.

Лікування

Ганцикловір виводиться під час гемодіалізу; таким чином, для зниження його рівня у плазмі крові пацієнтів, яким введено надлишкову кількість препарату, можна застосовувати гемодіаліз (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти з нирковою недостатністю: очікується, що передозування ганцикловіру може призвести до підвищення ниркової токсичності у пацієнтів з нирковою недостатністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти: конкретна інформація відсутня.

Побічні реакції.

Примітка: валганцикловір є неактивною формою (проліки) ганцикловіру, і побічні реакції, пов’язані із застосуванням валганцикловіру, можна очікувати у разі застосування ганцикловіру. Ганцикловір для перорального застосування більше не виробляється, але побічні реакції, про які повідомляли під час його застосування, також можна очікувати у пацієнтів, які отримують ганцикловір внутрішньовенно. Тому перелік включає побічні реакції, які спостерігалися під час внутрішньовенного або перорального застосування ганцикловіру або валганцикловіру.

У пацієнтів, яких лікували ганцикловіром/валганцикловіром, найбільш серйозними та частими побічними реакціями були нейтропенія, анемія та тромбоцитопенія. Інші побічні реакції наведено нижче.

Частота побічних реакцій визначалася на основі об’єднаних даних групи ВІЛ-інфікованих пацієнтів (n = 1704), які отримували підтримувальну терапію ганцикловіром або валганцикловіром. Винятком є агранулоцитоз, гранулоцитопенія та анафілактична реакція; дані про їх частоту отримано під час постмаркетингового періоду. Побічні реакції наведено за системами органів відповідно до MedDRA [Медичний словник для регуляторної діяльності]. Частота визначена за такими категоріями: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), рідко (≥ 1/10 000, < 1/1000).

Загальний профіль безпеки ганцикловіру/валганцикловіру є порівнянним у популяціях ВІЛ-інфікованих пацієнтів і пацієнтів, які перенесли трансплантацію органів, за винятком того, що відшарування сітківки спостерігалося тільки у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ЦМВ-ретинітом. Однак є певні відмінності у частоті деяких реакцій. Внутрішньовенне застосування ганцикловіру пов’язане з меншим ризиком виникнення діареї у порівнянні з пероральним застосуванням валганцикловіру. Підвищення температури тіла, кандидозні інфекції, депресія, тяжка нейтропенія (АКН [абсолютна кількість нейтрофілів] < 500/мкл) та шкірні реакції частіше виникали у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Ниркову та печінкову дисфункцію частіше спостерігали у пацієнтів, які перенесли трансплантацію органів.

Інфекції та інвазії: дуже часто — кандидозні інфекції, зокрема кандидоз ротової порожнини, інфекції верхніх відділів респіраторного тракту; часто — сепсис, грип, запалення підшкірної клітковини (целюліт), інфекція сечовивідних шляхів.

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

Порушення імунної системи: часто — підвищена чутливість; нечасто — анафілактичні реакції*.

Порушення обміну речовин, метаболізму: дуже часто — зниження апетиту; часто — зниження маси тіла.

Психічні розлади: часто — депресія, сплутаність свідомості, тривога; нечасто — збудження, психотичні розлади, порушення мислення, галюцинації.

Порушення з боку нервової системи: дуже часто — головний біль, часто — безсоння, дисгевзія (порушення смакових відчуттів), гіпестезія, парестезія, периферична нейропатія, судоми, запаморочення; нечасто — тремор.

Порушення з боку органів зору: часто — набряк рогівки, відшарування сітківки, плаваючі помутніння склистого тіла, біль в очах, порушення зору, кон'юнктивіт.

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

Кардіальні порушення: нечасто — аритмія.

Судинні розлади: часто — гіпотензія.

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

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

Розлади гепатобіліарної системи: часто — підвищення рівня лужної фосфатази у крові та АСТ [аспартатамінотрансфераза], порушення функції печінки, підвищення рівня АЛТ [аланінамінотрансфераза].

Зміни з боку шкіри і підшкірної клітковини: дуже часто — дерматит; часто — нічне потіння, свербіж, висип, алопеція; нечасто — сухість шкіри, кропив'янка.

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, підвищення рівня креатиніну в крові; нечасто — гематурія, ниркова недостатність.

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз: нечасто — чоловіче безпліддя.

Загальні розлади та стан місця введення: дуже часто — пропасниця, слабкість; часто —

біль, озноб, нездужання, астенія, реакції у місці ін’єкції; нечасто — біль у грудній клітці.

* Інформацію про частоту виникнення побічних реакцій отримано під час постмаркетингового застосування, частота усіх інших побічних реакцій визначалася за даними клінічних досліджень.

Опис окремих побічних реакцій

Нейтропенія. Ризик виникнення нейтропенії неможливо передбачити на основі кількості нейтрофілів перед лікуванням. Нейтропенія зазвичай виникає протягом першого або другого тижня індукційного лікування та після застосування кумулятивної дози ≤ 200 мг/кг. Кількість клітин зазвичай нормалізується протягом 2–5 днів після припинення застосування препарату або зниження дози (див. розділ «Особливості застосування»).

Тяжка нейтропенія. Тяжка нейтропенія частіше виникала у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (14 %), які отримували підтримувальну терапію валганцикловіром, ганцикловіром перорально або внутрішньовенно (n = 1704), ніж у пацієнтів після трансплантації органів, які отримували валганцикловір або ганцикловір для перорального застосування. У пацієнтів, які отримували валганцикловір або ганцикловір для перорального застосування до дня 100 після трансплантації, частота тяжкої нейтропенії становила 5 % і 3 % відповідно, тоді як у пацієнтів, які отримували валганцикловір до дня 200 після трансплантації, частота тяжкої нейтропенії становила 10 %.

Тромбоцитопенія. Пацієнти з низькою вихідною кількістю тромбоцитів (< 100 000/мкл) мають підвищений ризик розвитку тромбоцитопенії. Пацієнти з ятрогенною імуносупресією внаслідок лікування імуносупресивними лікарськими засобами мають більший ризик виникнення тромбоцитопенії, ніж пацієнти зі СНІДом (див. розділ «Особливості застосування»). Тяжка тромбоцитопенія може бути пов’язана із загрозливою для життя кровотечею.

Судоми. У пацієнтів, які одночасно приймали іміпенем-циластатин та ганцикловір, спостерігалися судоми (див. розділ «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Відшарування сітківки. Про цю побічну реакцію повідомлялося тільки під час досліджень за участю ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували Цимевен® для лікування ЦМВ-ретиніту.

Реакції у місці ін’єкції. У пацієнтів, яким застосовують ганцикловір, часто виникають реакції у місці ін’єкції. Цимевен® слід застосовувати згідно з рекомендаціями, викладеними у розділі «Спосіб застосування та дози», з метою зниження ризику місцевого подразнення тканин.

Діти

Офіційні дослідження безпеки застосування ганцикловіру дітям віком ≤ 12 років не проводилися, однак з огляду на досвід застосування валганцикловіру, неактивної форми (проліків) ганцикловіру, загальний профіль безпеки активної форми у дітей та дорослих

пацієнтів подібний. Нейтропенія виникає частіше у дітей, але кореляції між виникненням нейтропенії та інфекціями у дітей немає. Більш високий ризик розвитку цитопеній у новонароджених та немовлят потребує ретельного контролю числа клітин крові в цих вікових групах.

Існують лише обмежені дані щодо застосування валганцикловіру чи ганцикловіру новонародженим або немовлятам з ВІЛ/СНІДом або симптоматичною вродженою ЦМВ-інфекцією, однак профіль безпеки відповідає відомому профілю безпеки валганцикловіру/ганцикловіру.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua

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.

1. ЧЕПЛАФАРМ Арцнаймітель ГмбХ

2. Престідж Промоушен Феркауфсфьордерунг та Вербесервісе ГмбХ

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1. Цігельхоф 23-24, 17489 Грайфсвальд, Німеччина

2. Борсігштрассе 2, Альзенау, Баварія, 63755, Німеччина