

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cymevene powder for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ganciclovir 500mg (като ganciclovir sodium 546 mg.

За помощните вещества, виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор

Бял до почти бял прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Сумевете е показан за лечение на животопасни или локално увреждащи цитомегаловирусни (CMV) инфекции при имунокомпрометирани индивиди. Тези състояния включват имунодефицитен синдром (СПИН), ятрогенна имunosупресия при органна трансплантация или химиотерапия при неоплазии.

Сумевете може да се използва и за профилактика на CMV заболявания, особено при пациенти на имunosупресивно лечение след органна трансплантация.

4.2. Дозировка и метод на приложение

Стандартна дозировка за лечение на CMV ретинит [51, 53, 54, 55, 57, 58, 60, 66, 67, 68]


Въвеждащо лечение: 5 mg/kg, приложени под формата на венозна инфузия в продължение на един час, през 12 часа за 14 - 21 дни при пациенти с нормална бъбречна функция.

Поддържащо лечение: 5 mg/kg, приложени под формата на венозна инфузия в продължение на един час, веднъж дневно 7 дни седмично или 6 mg/kg веднъж дневно 5 дни седмично.

Стандартна дозировка за профилактика при реципиенти на трансплантат [30, 31, 32, 33, 34]

Въвеждащо лечение: 5 mg/kg, приложени под формата на венозна инфузия в продължение на един час, през 12 часа за 7 – 14 дни при пациенти с нормална бъбречна функция.

Поддържащо лечение: 5 mg/kg, приложени под формата на венозна инфузия в продължение на един час, веднъж дневно 7 дни седмично или 6 mg/kg веднъж дневно 5 дни седмично.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-14658/26.10.06	
705/17.10.08	



Специални указания за дозиране

Пациенти с бъбречно увреждане:

Серумните нива на креатинина или креатининовия клирънс трябва да се мониторираат внимателно [72]. Необходимо е коригиране на дозата според креатининовия клирънс, както е показано в таблицата по-долу (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и раздел 5.2 Фармакокинетични свойства). [48, 69, 70]

Изчисляването на креатининовия клирънс може да се направи с помощта на серумния креатинин по следната формула: [71]

$$\text{При мъже} = \frac{(140 - \text{възрастта [години]}) \times (\text{телесното тегло [kg]})}{(72) \times (0.011 \times \text{серумния креатинин [micromol/L]})}$$

$$\text{При жени} = 0.85 \times \text{стойността при мъже}$$

CrCl	Въвеждаща доза на ganciclovir	Поддържаща доза на ganciclovir
≥70 ml/min	5.0 mg/kg през 12 ч	5.0 mg/kg дневно
50-69 ml/min	2.5 mg/kg през 12 ч	2.5 mg/kg дневно
25-49 ml/min	2.5 mg/kg дневно	1.25 mg/kg дневно
10-24 ml/min	1.25 mg/kg дневно	0.625 mg/kg дневно
<10 ml/min	1.25 mg/kg 3x седм. след хемодиализа [48]	0.625 mg/kg 3x седм. след хемодиализа [48]

Деца:

Безопасността и ефективността на ganciclovir при деца не са установени, включително и употребата му за лечение на вродени CMV инфекции или CMV инфекции при новородени (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и 5.2 Фармакокинетика при специални клинични ситуации, Деца)

Пациенти в напреднала възраст:

Тъй като лицата в напреднала възраст често имат намалена бъбречна функция, при тях Сумеვენе трябва да се прилага след като се вземе предвид състоянието на бъбреците (виж раздел 4.2 Дозировка и начин на приложение, Пациенти с бъбречно увреждане [48,69,70])

Пациенти с тежка левкопения, тежка неутропения, анемия, тромбоцитопения и панцитопения:

Преди започване на лечението виж раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

При наличие на значително влошаване на кръвната картина по време на терапия с Сумеვენе трябва да се има предвид лечение с хематопоеични растежни фактори и/или



преустановяване на терапията [76] (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и раздел 4.8 Нежелани ефекти).

Метод на приложение

Сумевене е прах за инфузионен разтвор. За указания относно приготвяне на инфузионния разтвор, виж раздел 6.6 Указания за употреба, работа с продукта и изхвърлянето му.

Внимание – да не се прилага бързо или болус интравенозно! Токсичността на Сумевене може да се увеличи поради прекомерно високи плазмени нива.

Внимание – мускулното или подкожно инжектиране може да доведе до тежко тъканно дразнене поради високото рН (~11) на разтворите на ganciclovir.

Не трябва да се надхвърля препоръчаната доза, честота или скорост на инфузията.

Трябва да се внимава при работа с Сумевене, виж раздел 6.6 Указания за употреба, работа с продукта и изхвърлянето му.

4.3. Противопоказания

НЕ ПРОМЕНЯЙТЕ СЪЩЕСТВУВАЩИТЕ НАЦИОНАЛНИ ПРЕПОРЪКИ ПО ОТНОШЕНИЕ НА УПОТРЕБАТА НА СУМЕВЕНЕ ПО ВРЕМЕ НА БРЕМЕННОСТ.

Сумевене е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към ganciclovir, valganciclovir или към някое от помощните вещества.

Тъй като химичната структура на Сумевене е подобна на структурата на aciclovir и valaciclovir, между тези лекарства е възможна реакция на кръстосана свръхчувствителност [43]. Поради това приложението на Сумевене е противопоказано при пациенти със свръхчувствителност към aciclovir и valaciclovir.

Приложението на Сумевене по време на кърмене е противопоказано, виж раздел 4.6 Бременност и кърмене.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди началото на лечението с ganciclovir пациентите трябва да се информират относно потенциалния риск за плода. Изследванията върху животни са показали, че ganciclovir има мутагенно, тератогенно, асперматогенно и канцерогенно действие и подтиска фертилитета при женските животни [39, 77, 78]. Поради това Сумевене трябва да се счита за потенциален тератоген и канцероген при човека с потенциална възможност да причинява вродени малформации и рак (виж раздел 5.3 Предклинични данни за безопасност) [39]. Счита се също, че има вероятност Сумевене да инхибира временно или трайно сперматогенезата [40]. Жени в детеродна възраст трябва да се съветват да прилагат ефективна контрацепция по време на лечението. Мъжете трябва да се съветват да използват бариерни методи на контрацепция по време и най-малко 90 дни след лечение, освен ако не е сигурно, че няма риск партньорката им да забременее (виж раздел 4.6 Бременност и кърмене, раздел 4.8 Нежелани ефекти и раздел 5.3 Предклинични данни за безопасност).



Употребата на Cymevene при деца и младежи изисква изключителна предпазливост поради потенциалната късна канцерогенност и репродуктивна токсичност [77, 78]. Ползата от лечението трябва да надхвърля риска.

При пациенти, лекувани с Cymevene, е наблюдавана тежка левкопения, неутропения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, подтискане на функцията на костния мозък и апластична анемия [68, 72, 73, 74, 75, 76]. Лечението не трябва да се започва при абсолютен брой на неутрофилите под 500 клетки/мм³, брой на тромбоцитите под 25000/μL или ниво на хемоглобина под 8 g/dL [72, 76] (виж раздел 4.2 Дозировка и метод на приложение, Специални предпазни мерки и раздел 4.8 Нежелани ефекти).

Cymevene трябва да се прилага внимателно при пациенти с налична хематологична цитопения или анамнеза за хематологична цитопения, индуцирана от лекарства, както и при пациенти, подложени на лъчелечение.

Препоръчва се по време на терапията да се проследява пълната кръвна картина и броя на тромбоцитите. По-често хематологично мониториране може да се наложи при пациенти с бъбречно увреждане. При пациенти, които развият тежка левкопения, неутропения, анемия и/или тромбоцитопения, се препоръчва лечение с хематопоетични растежни фактори и/или трябва да се помисли за прекъсване на лечението [76] (виж раздел 4.2 Дозировка и метод на приложение, Специални указания за дозиране и раздел 4.8 Нежелани ефекти).

При пациенти с увредена бъбречна функция се налага коригиране на дозата въз основа на креатининовия клирънс [48, 69, 70] (виж раздел 4.2. Дозировка и метод на приложение, Специални указания за дозиране и раздел 5.2. Фармакокинетични свойства, Фармакокинетика при специални популации).

Съобщава се за гърчове при пациенти, лекувани с imipenem-cilastatin и ganciclovir [69]. Cymevene не трябва да се прилага едновременно с imipenem-cilastatin, освен ако потенциалната полза не надхвърля потенциалния риск (виж раздел 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Пациенти, лекувани с Cymevene и (а) didanosine, (б) лекарства с известно миелосупресивно действие (напр. zidovudine), или (в) вещества, повлияващи бъбречната функция, трябва да бъдат наблюдавани за признаци на адитивна токсичност [13, 44, 90] (виж раздел 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Imipenem-cilastatin

Съобщава се за гърчове при пациенти, приемащи едновременно ganciclovir и imipenem-cilastatin [81]. Тези лекарства не трябва да се прилагат едновременно, освен ако потенциалната полза не надхвърля потенциалния риск (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Probenecid

Приложението на probenecid едновременно с ganciclovir перорално, е предизвикало статистически значимо намаление на бъбречния клирънс на ganciclovir (20%), което е довело до статистически значимо увеличение на експозицията (40%). Тези промени съответстват на механизма на взаимодействие, включващ конкуриране за бъбречната



тубулна секреция. Поради това, пациенти, които приемат probenecid и Cymevene, трябва да се следят внимателно за токсичност на ganciclovir [44].

Zidovudine

Когато zidovudine е прилаган едновременно с ganciclovir перорално е наблюдавано малко (17%), но статистически значимо увеличение на AUC на zidovudine. Установена е и тенденция към понижаване на концентрациите на ganciclovir, прилаган едновременно със zidovudine, въпреки че това не е било статистически значимо. Тъй като обаче zidovudine, както и ganciclovir, потенциално могат да предизвикат неутропения и анемия, някои пациенти може да не понесат пълната доза при едновременно лечение [44] (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Didanosine

Установено е, че при приложение с ganciclovir (както интравенозно, така и перорално) плазмените концентрации на didanosine са били постоянно повишени. При дози на ganciclovir от 3 и 6 g дневно перорално е наблюдавано увеличение на AUC на didanosine, вариращо от 84 до 124%, а при интравенозно приложение в дози от 5 и 10 mg/kg дневно увеличението на AUC на didanosine е вариало от 38 до 67%. Не е отбелязан клинически значим ефект върху концентрациите на ganciclovir. Пациентите трябва да се проследяват внимателно за признаци на токсичност на didanosine [44] (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Mycophenolate mofetil

Въз основа на резултатите от проучването с прилагане на еднократна доза от препоръчаните перорални дози mycophenolate mofetil (MMF) и ganciclovir интравенозно и известните ефекти на бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на MMF и ganciclovir, очаква се, че едновременното приложение на тези продукти (които се конкурират за бъбречната тубулна секреция) ще доведе до увеличаване на феноловия глюкуронид на микофеноловата киселина (MPAG) и на концентрацията на ganciclovir. Не се очаква съществена промяна на фармакокинетиката на микофеноловата киселина (MPA) и не се налага коригиране на дозата на MMF. След едновременно приложение на ganciclovir и MMF на пациенти с бъбречно увреждане трябва да се спазват стриктно препоръките за дозиране на ganciclovir и пациентите да се наблюдават внимателно [87, 88].

Zalcitabine

След едновременно приложение на ganciclovir и zalcitabine не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични промени. Valganciclovir и zalcitabine могат да предизвикат периферна невропатия и пациентите трябва да се наблюдават за поява на такива събития. [44].

Stavudine

Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия, когато stavudine и ganciclovir перорално са прилагани в комбинация. [44].

Trimethoprim

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия, когато trimethoprim и ganciclovir перорално са прилагани в комбинация. Съществува обаче потенциална възможност за засилване на токсичността, тъй като е известно, че двете лекарства имат миелосупресивно действие, и поради това те трябва да се прилагат едновременно само когато потенциалната полза надхвърля риска. [44].

Други антиретровирусни средства



Малко е вероятно в клинично използвани концентрации да се наблюдава синергичен или антагонистичен ефект върху инхибирането на HIV в присъствие на ganciclovir или на CMV при наличие на различни антиретровирусни лекарства. Метаболитните взаимодействия, напр. с протеазни инхибитори и нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs), са малко вероятни, тъй като P450 не участва в метаболизма на ganciclovir.

Други потенциални лекарствени взаимодействия

Токсичността може да се засили, когато ganciclovir се прилага едновременно със или непосредствено преди или след приема на други лекарства, които инхибират репликацията на бързо делящи се популации от клетки, като клетките в костния мозък, тестисите, герминалните слоеве на кожата и лигавицата на стомашно-чревния тракт. Примери за този вид лекарства са dapsone, pentamidine, flucytosine, vincristine, vinblastine, adriamycin, amphotericin B, комбинациите trimethoprim/сулфонамид, нуклеозидни аналози и hydroxyurea.

Тъй като ganciclovir се екскретира през бъбреците (раздел 5.2), токсичността може да бъде засилена също и при едновременно приложение на ganciclovir с лекарства, които може да намалят бъбречния клирънс на ganciclovir и по такъв начин да увеличат експозицията му. Бъбречният клирънс на ganciclovir може да се подтисне по два механизма: (а) нефротоксичност, предизвикана от лекарства като cidofovir и foscarnet, и (б) конкурентно инхибиране на активната тубулна секреция в бъбреците от напр. други нуклеозидни аналози.

Поради това всички тези лекарства трябва да се имат предвид за едновременно приложение с ganciclovir само ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск [13, 61, 62, 64, 65, 89, 90] (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

4.6. Бременност и кърмене

Безопасността на употреба на Cymevene по време на бременност при човека не е установена. Ganciclovir лесно преминава през плацентата при човека. Като се има предвид фармакологичния му механизъм на действие и репродуктивната токсичност, наблюдавана при проучванията върху животни с ganciclovir (виж раздел 5.3 Предклинични данни за безопасност), съществува теоретичен риск от тератогенност при хора [77].

Жени в детеродна възраст трябва да се съветват да използват ефективна контрацепция по време на лечение. Мъжете трябва да се съветват да използват бариерен метод на контрацепция по време и поне 90 дни след лечението, освен ако не е сигурно, че няма риск партньорката им да забременее [77, 78] (виж раздел 5.3 Предклинични данни за безопасност).

Не е известно дали ganciclovir се екскретира в кърмата при човека, но възможността той да се екскретира в млякото и да предизвиква сериозни нежелани реакции в кърмачето не може да се отхвърли. Поради това кърменето трябва да се преустанови.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.



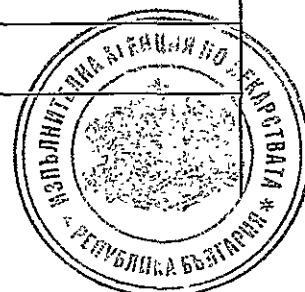
Има съобщения за гърчове, седация, замайване, атаксия и/или объркване след употреба на Cymevene [66, 67, 80, 81, 82, 83]. При поява на такива ефекти, те могат да повлияят бдителността, включително и на способността на пациента да шофира и работи с машини.

4.8 Нежелани ефекти

При пациенти, които се лекуват с ganciclovir най-честите хематологични нежелани ефекти са били неутропения, анемия и тромбоцитопения.

Други нежелани лекарствени реакции, съобщени след интравенозно или перорално приложение на ganciclovir, са представен в таблицата по-долу. Честотата на тези нежелани събития се основава на честотата, съобщена при клиничните изпитвания на пациенти със СПИН и при клиничните изпитвания на пациенти с трансплантация на солидни органи. [103]

<i>Инфекции и опаразитяване:</i>	
Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Сепсис (бактериемия, виремия), целулит, инфекция на пикочните пътища, кандидоза на устната кухина.
<i>Кръв и кръвни нарушения:</i>	
Много чести ($\geq 1/10$):	неутропения, анемия.
Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	тромбоцитопения, левкопения, панцитопения.
Не чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	подтискане на функцията на костния мозък.
<i>Нарушения на имунната система:</i>	
Не чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	анафилактична реакция.
<i>Метаболитни и хранителни нарушения:</i>	
Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	намаление на апетита, анорексия.
<i>Психични разстройства:</i>	
Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	депресия, тревожност, объркване, абнормно мислене.
Не чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	възбуда, психотични разстройства
<i>Нарушения на нервната система:</i>	
Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	главоболие, безсъние, дизгеузия (нарушение на вкуса), хипоестезия, парестезии, периферна невропатия, гърчове, замайване (с изключение на вертиго).
Не чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	тремор.
<i>Нарушения на очите:</i>	
Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	оток на макулата, отлепване на ретината, плуващи частички в стъкловидното тяло, болка в очите.
Не чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	абнормно зрение, конюнктивит.
<i>Нарушения на ушите и лабиринта:</i>	
Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	болка в ушите
Не чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	глухота.
<i>Сърдечни нарушения:</i>	
Не чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	аритмии.
<i>Съдови нарушения:</i>	
Не чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	хипотония.
<i>Респираторни, торакални и медиастинални нарушения:</i>	
Много чести ($\geq 1/10$):	диспнея.



Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	кашлица.
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	
Много чести ($\geq 1/10$):	диария.
Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	гадене, повръщане, коремна болка, болка в горните отдели на корема, запек, метеоризъм, дисфагия, диспепсия.
Не чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	раздуване на корема, разязвявания в устата, панкреатит.
<i>Хепато-билиарни нарушения:</i>	
Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	абнормна чернодробна функция, увеличаване на алкалната фосфатаза в кръвта, увеличаване на аспартат аминотрансферазата.
Не чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	увеличаване на аланин аминотрансферазата.
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	
Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	дерматит, нощно изпотяване, сърбеж.
Не чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	алопеция, уртикария, суха кожа.
<i>Мускулно-скелетни и съединителнотъканни нарушения:</i>	
Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	болка в гърба, миалгия, артралгия, мускулни спазми.
<i>Бъбречни и пикочни нарушения:</i>	
Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	намаление на креатининовия клирънс, бъбречно увреждане.
Не чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	хематурия, бъбречна недостатъчност.
<i>Нарушения на гърдите и репродуктивната система:</i>	
Не чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	инфертилитет при мъжете.
<i>Общи нарушения и състояния на мястото на приложение:</i>	
Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	умора, пирексия, ригор, болка, болка в гърдите, неразположение, астения, реакция на мястото на инжектиране (само при интравенозно приложение на ganciclovir)
<i>Изследвания:</i>	
Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	намаление на теглото, увеличение на креатинина в кръвта.

4.9 Предозиране

Опит с предозиране при интравенозно приложение на ganciclovir [91]

Съобщения за предозиране при интравенозно приложение на ganciclovir са получени от клиничните изпитвания и по време на постмаркетинговия опит. В някои от тези случаи не са съобщавани нежелани събития. Повечето от пациентите са получили едно или повече от следните нежелани събития:

- *Хематологична токсичност:* панцитопения, подтискане на функцията на костния мозък, костно-мозъчна аплазия, левкопения, неутропения, гранулоцитопения
- *Хепатотоксичност:* хепатит, нарушение на чернодробната функция
- *Бъбречна токсичност:* влошаване на хематурия при пациент с предшестващо бъбречно увреждане, остра бъбречна недостатъчност, повишение на креатинина.
- *Стомашно-чревна токсичност:* коремна болка, диария, повръщане
- *Невротоксичност:* генерализиран тремор, гърчове



Освен това, на един възрастен пациент е бил инжектиран интравитреално прекомерно голям обем от разтвор на ganciclovir и той е получил временна загуба на зрението и оклузия на централната артерия на ретината вследствие на увеличеното вътреочно налягане, свързано с инжектирания обем течност.

Хемодиализата и хидратацията може да бъдат от полза за намаляване на плазмените нива на лекарството при пациенти с предозиране на ganciclovir (виж раздел 5.2 Фармакокинетични свойства, *Пациенти на хемодиализа*).[48]

Опит с предозиране на valganciclovir [91]

Един възрастен пациент е развил летално подтискане на функцията на костния мозък (медуларна аплазия) няколко дни след приложението на доза, която е била най-малко 10 пъти по-висока от препоръчаната за степента на увреждане на бъбреците му (намален креатининов клирънс).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АТС код: J 05 A B 06 (антиинфекциозни средства за системно приложение, антивирусни средства за системно приложение, антивирусни средства с директно действие, нуклеозиди и нуклеотиди, с изключение на инхибитори на обратната транскриптаза).

Механизъм на действие

Ganciclovir е синтетичен аналог на 2'-deoxyguanosine, който инхибира репликацията на херпес вирусите *in vitro* [2, 3, 4, 5, 6] и *in vivo* [5, 6]. Чувствителните вируси при човека включват cytomegalovirus (HCMV), herpes-simplex вирус -1 и -2 (HSV-1 и HSV-2), човешки herpes вирус -6, -7 и -8 (HHV-6, HHV-7 [8], HHV-8 [9]), вирус на Epstein-Barr (EBV), varicella-zoster вирус (VZV) и вируса на хепатит В [9, 11, 12, 13]. Клиничните проучвания са ограничени до оценка на ефективността при пациенти с CMV инфекция.

В инфектираните клетки ganciclovir първоначално се фосфорилира от вирусната протеин киназа (pUL97) до ganciclovir monophosphate [14,15]. След това фосфорилирането се извършва от няколко клетъчни кинази до ganciclovir triphosphate, който бавно се метаболизира вътреклетъчно [16, 17]. Доказано е, че метаболизмът на трифосфата се извършва в инфектираните с HSV- и HCMV клетки с полуживот съответно от 18 часа и между 6 и 24 часа след елиминирането на екстрацелуларния ganciclovir. Тъй като зависи в голяма степен от вирусните кинази, фосфорилирането на ganciclovir се извършва преференциално в инфектираните с вирус клетки [17, 18].

Вирустатичната активност на ganciclovir се дължи на инхибирането на синтезата на вирусната ДНК чрез: (а) конкурентно инхибиране на инкорпорирането на дезоксигуанозин трифосфат в ДНК от вирусната ДНК полимераза [19, 20, 21] и (б) инкорпориране на ganciclovir triphosphate във вирусната ДНК, което предизвиква прекъсване или силно ограничаване на удължаването на вирусната ДНК [22].

Антивирусна активност

Антивирусната активност *in vitro*, измерена като IC₅₀ на ganciclovir срещу CMV, е в границите на 0.08 µM (0.02 µg/mL) [23] до 14 µM (3.5 µg/mL) [24].

Вирусна резистентност



Съвременната работна дефиниция на резистентността на ganciclovir към CMV, основаваща се на опити *in vitro*, е средна инхибиторна концентрация (IC_{50}) $>1.5 \mu\text{g/mL}$ ($6.0 \mu\text{M}$). Резистентността на ganciclovir към CMV не е рядка ($\sim 1\%$). Тя е наблюдавана при пациенти със СПИН и CMV ретинит, които никога не са лекувани с ganciclovir. През първите 6 месеца от лечението на CMV ретинит с Cymevene инфузионен разтвор или Cymevene капсули вирусна резистентност е открита в 3% до 8% от пациентите [25, 26]. Повечето пациенти с влошаващ се по време на лечението CMV ретинит не отделят резистентни CMV. Вирусна резистентност е наблюдавана също и при пациенти, лекувани продължително за CMV ретинит с Cymevene инфузионен разтвор. По време на контролираните клинични изпитвания с перорално приложение на ganciclovir за профилактика на свързано със СПИН CMV заболяване, при 364 пациенти са изследвани една или повече култури след най-малко 90 дни лечение с ganciclovir. От тях 113 са имали поне една положителна култура. Последният изолат, получен от всеки индивид, е тестван за намалена чувствителност и 2 от 40 са били резистентни към ganciclovir. Тези резистентни изолати са били свързани с последващ неуспех на лечението на ретинита [27, 28].

Възможността от вирусна резистентност трябва да се има предвид при пациенти, които многократно показват лоши клинични резултати или имат персистираща вирусна екскреция по време на лечението [14, 15, 27, 29, 30, 31, 32, 33, 34]. Основният механизъм на резистентността към ganciclovir при CMV е намалената способност за образуване на активната трифосфатна част. В резистентните вируси се описва наличието на мутации в ген UL97 на CMV, който контролира фосфорилирането на ganciclovir. Съобщава се също и за мутации на вирусната ДНК полимераза, които придават резистентност на вируса към ganciclovir, като вирус с тази мутация може да бъде резистентен към други лекарства против CMV [35, 36, 37, 38].

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция [44]

Съобщава се за системна експозиция (AUC_{0-24}) варираща от 21.4 ± 3.1 ($N=16$) до 26.0 ± 6.06 ($N=16$) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ след еднократна едночасова интравенозна инфузия на 5 mg/kg ganciclovir при HIV+/CMV+ пациенти или при възрастни болни от СПИН. При тази популация максималната плазмена концентрация (C_{max}) варира от 7.59 ± 3.21 ($N=10$) 8.27 ± 1.02 ($N=16$) до 9.03 ± 1.42 ($N=16$) $\mu\text{g/mL}$

Разпределение [44, 46, 47]

След интравенозно приложение на ganciclovir обемът на разпределение отговаря на телесното тегло, като стойностите на обемът на разпределение в равновесно състояние варира от 0.536 ± 0.078 ($N=15$) до 0.870 ± 0.116 ($N=16$) L/kg. Концентрациите в гръбначно-мозъчната течност, получени 0.25 - 5.67 часа след приложението при 2 пациенти, лекувани с 2.5 mg/kg ganciclovir интравенозно през 8 или 12 часа, са варирали от 0.50 до 0.68 $\mu\text{g/mL}$, което представлява 24% - 67% от съответните плазмени концентрации. Свързването с плазмените протеини е било 1% - 2% при концентрации на ganciclovir от 0.5 и 51 $\mu\text{g/mL}$.

Метаболизъм и елиминиране [44]

След интравенозно приложение ganciclovir показва линейна фармакокинетика в границите на 1.6 - 5.0 mg/kg. Бъбречната екскреция на непромененото лекарство чрез гломерулна филтрация и активна тубулна секреция е основният път на елиминиране на ganciclovir. При пациенти с нормална бъбречна функция $89.6 \pm 5.0\%$ ($N=4$) от интравенозно приложението ganciclovir се открива неметаболизиран в урината. При индивиди с нормална бъбречна функция системният клирънс варира от $2.54 \pm$



0.38 mL/min/kg (N=15) до 4.52 ± 2.79 mL/min/kg (N=6), а бъбречният клирънс – от 2.57 ± 0.69 mL/min/kg (N=15) до 3.48 ± 0.68 mL/min/kg (N=20), което съответства на 90% - 101% от приложението ganciclovir. Времето на полуживот при лица без бъбречно увреждане варира от 2.73 ± 1.29 (N=6) до 3.98 ± 1.78 часа (N=8).

Фармакокинетика при специални клинични ситуации

Пациенти с бъбречно увреждане [48, 49]

Фармакокинетиката на Сумеვენе инфузионен разтвор е оценявана след интравенозно приложение на 10 имунокомпрометирани пациенти с бъбречно увреждане, които са получили дози, вариращи от 1.25 - 5.0 mg/kg.

Пациенти на хемодиализа

Хемодиализата намалява плазмените концентрации на ganciclovir с около 50% след интравенозно и перорално приложение (виж раздел 4.9 Предозиране).

По време на интермитентна хемодиализа изчисленият клирънс на ganciclovir е вариал от 42 до 92 mL/min с време на полуелиминиране по време на диализата от 3.3 до 4.5 часа. Изчисленият клирънс на ganciclovir при непрекъснатата диализа е бил по-нисък (4.0 до 29.6 mL/min), но е елиминирано по-голямо количество ganciclovir в дозовия интервал. При интермитентна хемодиализа частта от ganciclovir, елиминирана по време на един сеанс на диализа, е вариала от 50% до 63% [44].

Деца [50, 51]

Фармакокинетиката на ganciclovir е изучавана при 27 новородени на възраст от 2 до 49 дни след интравенозно приложение на дози от 4 mg/kg (N=14) и 6 mg/kg (N=13).

Средната C_{max} е била 5.5 ± 6 µg/mL и 7.0 ± 1.6 µg/mL съответно при по-ниската и по-високата доза. Средните стойности на V_{ss} (0.7 L/kg) и системния клирънс (3.15 ± 0.47 mL/min/kg при 4 mg/kg и 3.55 ± 0.35 mL/min/kg при 6 mg/kg) са били сравними с тези, наблюдавани при възрастни с нормална бъбречна функция [51].

Фармакокинетиката на ganciclovir е изучавана и при 10 деца с нормална бъбречна функция на възраст от 9 месеца до 12 години. Фармакокинетичните показатели на ganciclovir са били еднакви след еднократно и многократно (през 12 часа) интравенозно приложение (5 mg/kg). Експозицията, измерена чрез средната AUC_{∞} на ден 1 и 14, е била 19.4 ± 7.1 и 24.1 ± 14.6 µg.h/mL респективно, а съответните стойности на C_{max} са били 7.59 ± 3.21 (ден 1) и 8.31 ± 4.9 µg/mL (ден 14). Тези граници на експозицията са сравними с наблюдаваните при възрастните. Обемът на разпределение в равновесно състояние след приложение на еднократна доза на ден 1 и в края на периода на многократно приложение (ден 14) е бил 0.68 ± 0.20 L/kg. Системният клирънс в същите дни на изследване е бил 4.66 ± 1.72 (ден 1) и 4.86 ± 2.96 mL/min/kg (ден 14) [44, 50]. Съответните средни стойности на бъбречния клирънс (0 – 12 час) са били 3.49 ± 2.40 в ден 1 и 3.49 ± 1.19 mL/min/kg в ден 14. Съответните средни стойности на времето на полуелиминиране са били 2.49 ± 0.57 (ден 1) и 2.22 ± 0.76 h (ден 14) [50, 51]. Фармакокинетиката на ganciclovir в това изследване е съответствала на кинетиката при новородени и възрастни.

Пациенти в напреднала възраст

Не са провеждани изследвания при възрастни над 65-годишна възраст.

5.3 Предклинични данни за безопасност



Ganciclovir е бил мутагенен за миши лимфомни клетки и кластогенен за клетки на бозайници. Тези резултати отговарят на положителния тест за канцерогенност на ganciclovir при мишки. Ganciclovir е потенциален канцероген [39, 40].

Ganciclovir уврежда фертилитета и има тератогенен ефект при животни [41](виж Предупреждения).

Въз основа на проучванията върху животни, при които се индуцира асперматогенеза при системна експозиция на ganciclovir под терапевтичните нива, се счита, че има вероятност ganciclovir да инхибира сперматогенезата при човека [42, 43].

Данни, получени при използване на човешки плацентарен модел ex vivo, показват, че ganciclovir преминава през плацентата и че простата дифузия е най-вероятният механизъм на преминаване. Не е отбелязано насищане в границите на концентрации от 1 до 10 mg/mL, като преминаването се извършва чрез пасивна дифузия [44, 45].

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Sodium hydroxide, Hydrochloric acid, Water for injection.

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3. Срок на годност

Три години

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Флаконите трябва да се съхраняват при температура под 30⁰С. Всеки приготвен разтвор за инфузии трябва да се съхранява в хладилник и да се използва до 24 часа след приготвянето му.

6.5. Естество и съдържание на опаковката

Мултидозови флакони от 10ml(прозрачно стъкло тип I) със сива бутил силиконизирана запушалка, в количества от 1 или 5 флакона.

6.6. Инструкции за употреба, работа с продукта и изхвърлянето му

Инфузионният разтвор трябва да се съхранява при температура 2-8⁰С. Да не се замразява!

При работа с Сумевене трябва да се внимава.

Тъй като Сумевене се счита за потенциален тератоген и канцероген за човека, с него трябва да се работи внимателно (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Да се избягва вдихване или директен контакт на праха, съдържащ се във флаконите, или директен контакт на приготвения разтвор с кожата и лигавиците. Разтворите на Сумевене са алкални (pH ~11). Ако настъпи такъв контакт, мястото трябва да се измие обилно с вода и сапун, очите да се промият обилно със стерилна вода или с обикновена вода при липса на стерилна.



Метод на приготвяне на разтвора на Сумевете

1. Лиофилизираният Сумевете трябва да се разтвори, като се инжектира 10 mL стерилна вода за инжекции във флакона. Да не се използва бактериостатична вода за инжекции, съдържаща парабени (парахидроксибензоати), тъй като те са несъвместими с Сумевете стерилен прах и може да предизвикат преципитация.
2. Флаконът трябва да се разклати, за да се разтвори лекарството.
3. Приготвеният разтвор трябва да се огледа за твърди частички, преди препаратът да се смеси.
4. Приготвеният разтвор във флакона е стабилен на стайна температура в продължение на 12 часа. Той не трябва да се съхранява в хладилник.

Приготвяне и прилагане на инфузионния разтвор

Подходящият обем според дозата, изчислена въз основа на телесното тегло на пациента, се изтегля от флакона с Сумевете (концентрация 50 mg/mL) и се прибавя към подходяща течност за инфузия. Определено е, че обикновеният физиологичен разтвор, 5% воден разтвор на декстроза, разтвор на Ringer или Ringer лактат са химически и физически съвместими с Сумевете [79]. Не се препоръчват концентрации на инфузията над 10 mg/mL.

Сумевете не трябва да се смесва с други лекарства за интравенозно приложение.

Тъй като Сумевете се приготвя с небактериостатична стерилна вода, инфузионният разтвор трябва да се използва колкото е възможно по-скоро и до 24 часа след разреждането, за да се намали риска от бактериална контаминация.

Инфузионният разтвор не трябва да се съхранява в хладилник. Не се препоръчва замразяването му.

Всеки неизползван продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

РОШ България ЕООД, ул. "Бяло поле" 16, 1618 София, България.

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П- 3059/29.01.2001г.

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

29.01.2001г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Февруари 2005г.

