

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Cymevene®

### 1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cymevene® капсули

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 250 мг ganciclovir.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Непрозрачни зелени твърди капсули с надпис "CY 250", напечатан върху капачката и две частични линии върху тялото на капсулата.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

Cymevene капсули са показани са поддържащо лечение на CMV ретинит при пациенти със СПИН, при които ретинитът е стабилизирани след най-малко 3-седмично лечение с Cymevene интравенозно.

Cymevene капсули са показани и за профилактика на заболяване, причинено от CMV, при реципиенти с трансплантация на черен дроб и бъбреци.

#### 4.2. Дозировка и метод на приложение

Cymevene капсули трябва да се приемат с храната.

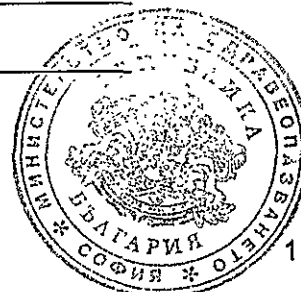
При пациенти с CMV ретинит, стабилизирани след най-малко 3-седмично лечение с Cymevene интравенозно, препоръчваната поддържаща доза на Cymevene капсули е 1000 мг три пъти дневно. Алтернативната схема на лечение може да бъде 500 мг шест пъти дневно.

#### *Пациенти с бъбречно увреждане*

Необходимо е коригиране на дозата, както следва:

Креатининов клирънс (mL/min)	Доза
≥ 70	1000 мг 3 х дневно
50-69	1500 мг дневно
25-49	1000 мг дневно

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 115276/26.02.02	
623/25.06.2002	<i>дмвч</i>



10-24	500 мг дневно
< 10	500 мг 3 x седмично след хемодиализа

Креатининовият клирънс може да се изчисли по следната формула:

При мъже:

$$\frac{(140 - \text{възрастта [години]} \times (\text{телесното тегло [kg]})}{(0.81) \times (\text{серумния креатинин [micromol/L]})}$$

При жени:

$$0.85 \times \text{стойността при мъже}$$

### *Пациенти в напреднала възраст*

Не са провеждани изследвания на безопасността и ефективността на Сумеვენе при пациенти в напреднала възраст. Тъй като такива лица често имат намалена бъбречна функция, при тях Сумеვენе трябва да се прилага след като се вземе предвид състоянието на бъбреците (виж по-горе).

### *Деца*

Клиничният опит с лечението на пациенти под 12-годишна възраст е ограничен. Употребата на Сумеვენе капсули при деца изисква внимателно обмисляне на възможността за късен канцерогенен ефект и репродуктивна токсичност. Ползата от лечението трябва да надхвърля рисковете. Сумеვენе НЕ Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ВРОДЕНИ ИЛИ НЕОНАТАЛНИ СМВ ИНФЕКЦИИ.

### *Лабораторно проследяване и намаление на дозата*

Поради честотата на възникване на неутропения, анемия и тромбоцитопения при пациенти, получаващи перорално Сумеვენе, препоръчва се през 2 седмици да се изследват броят на неутрофилите, нивата на хемоглобина и броят на тромбоцитите. При пациенти, при които предишно приложение на Сумеვენе или други нуклеозидни аналози е довело до левкопения или при които броят на неутрофилите е под 1000 клетки/мм<sup>3</sup> в началото на лечението, броят на неутрофилите трябва да се проследява най-малко веднъж седмично.

При пациенти с тежка неутропения (< 500 клетки/мм<sup>3</sup>) и/или тромбоцитопения (тромбоцити < 25000 клетки/мм<sup>3</sup>) се налага прекъсване на лечението до появата на данни за възстановяване на костномозъчната функция ( $\geq 750$  клетки/мм<sup>3</sup>).



При пациенти с левкопения и/или анемия трябва да се има предвид намаляване на дозата.

Тъй като се налага намаляване на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, серумният креатинин или креатининовият клирънс трябва да се проследяват през 2 седмици.

За профилактика на CMV инфекции на пациенти с чернодробна и бъбречна трансплантация препоръчваната доза е 1000 mg три пъти дневно.

#### **4.3. Противопоказания**

- Бременност и кърмене
- Пациенти с известна свръхчувствителност към Сумеверене или към ацикловир.

#### **4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

Клиничната токсичност на Сумеверене включва левкопения, анемия и тромбоцитопения. По време на предклиничните изпитвания ганцикловир е предизвикал мутагенност, тератогенност и канцерогенност. Поради това той трябва да се счита за потенциален тератоген и канцероген при човека.

Сумеверене не трябва да се прилага при абсолютен брой на неутрофилите под  $500 \text{ клетки/мм}^3$  или брой на тромбоцитите под  $25000 \text{ клетки/мм}^3$ . При пациенти, лекувани с Сумеверене, са наблюдавани неутропения, анемия и тромбоцитопения.

Счита се, че има вероятност Сумеверене да инхибира временно или трайно сперматогенезата. Данните от изследванията върху животни показват също, че може да се подтисне фертилитета при женските.

Жени в детородна възраст трябва да се съветват да прилагат ефективна контрацепция по време на лечението. Мъжете също трябва да се съветват да използват бариерни методи на контрацепция по време или най-малко 90 дни след лечение с Сумеверене.

Ако бъбречната функция е увредена, налага се коригиране на дозата въз основа на креатининовия клирънс (виж раздел 4.2. *Дозировка и метод на приложение*).

#### **4.5. Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие**



Степента на свързването на ганцикловир с плазмените протеини е само около 1-2% и лекарствени взаимодействия вследствие на изместване от местата на свързване не се очакват.

***Пробенецид:***

Пробенецид, както и другите лекарства, които инхибират бъбречната тубулна секреция или резорбция, може да намали (с приблизително 22%) бъбречния клирънс на ганцикловир и да увеличи плазменото време на полуелиминиране (с приблизително 26%) и AUC на ганцикловир (с приблизително 45%).

***Адитивна токсичност:***

Възможно е лекарства, които инхибират репликацията на бързо делящи се клетъчни популации, като костен мозък, сперматогонии и герминалните слоеве в кожата и стомашно-чревната лигавица да имат комбинирани адитивни токсични ефекти, когато се прилагат едновременно, преди или след Сумевене. Поради възможността от адитивна токсичност при едновременно приложение на такива лекарства като дапсон, пентамидин, флуцитозин, винкристин, винбластин, адриамицин, амфотерицин В, комбинации триметоприм / сулфаметоксазол или нуклеозидни аналози, комбинирана терапия с Сумевене трябва да се прилага само ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск.

***Зидовудин:***

AUC на зидовудин може да се увеличи (с около 15%), когато се дава едновременно с ганцикловир. AUC на ганцикловир може да се понижи при едновременно приложение със зидовудин.

Тъй като както зидовудин, така и ганцикловир, могат да предизвикат неутропения и анемия, пациенти, които приемат тези лекарства едновременно, са подложени на повишен риск от развитие на това състояние. Трябва редовно да се проследява броят на неутрофилите и нивата на хемоглобина (виж раздел 4.2. *Лабораторно проследяване и намаление на дозата*).

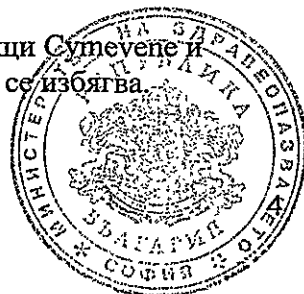
***Диданозин:***

Тъй като ганцикловир може да увеличи AUC на диданозин (с приблизително 80%), пациентите трябва стриктно да се проследяват за токсичност на диданозин.

Наблюдавано е намаление на AUC на ганцикловир (с приблизително 23%), когато се приема 2 часа преди диданозин, но липсва ефект върху ганцикловир, когато двете лекарства се приемат по едно и също време.

***Импинем-циластатин:***

Съобщава се за генерализирани гърчове при пациенти, приемащи Сумевене и импинем-циластатин. Употребата на тези лекарства трябва да се избягва.



#### 4.6. Бременност и кърмене

Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени.

При изпитванията върху животни е наблюдавана тератогенност. Сутевене не трябва да се дава на бременни жени поради голяма вероятност от увреждане на развиващия се плод.

Не е известно дали ганцикловир се екскретира в кърмата при човека. Тъй като много лекарства се екскретират, Сутевене не трябва да се прилага при кърмачки. Не е известно минималното време от последната доза на Сутевене, след което кърменето може безопасно да се възобнови.

Интравенозното приложение на 90 мг/кг ганцикловир на женски мишки преди и непрекъснато по време на бременността и кърменето е довело до хипоплазия на тестисите и семенните мехурчета в потомството на първия месец след раждането, както и до патологични промени в нежлезистата част на стомаха.

#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

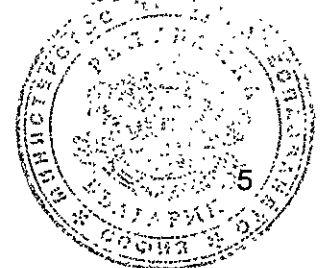
При пациенти, приемащи Сутевене, може да се появят гърчове, сънливост, замаяване, атаксия и/или объркване. Ако пациентите имат такива прояви, те трябва да се съветват да не предприемат действия, изискващи постоянна концентрация, като шофиране и работа с машини.

#### 4.8. Нежелани реакции

Следните нежелани събития могат да възникнат при пациенти, лекувани с Сутевене перорално. Някои от тях може да се дължат на основното заболяване. В три контролирани клинични изпитвания честотата на нежеланите събития, за които се счита, че вероятно или възможно са свързани с лечението с Сутевене капсули (3000 мг дневно), е била под 1% (< 1%), освен ако в скоби ( ) не е указано друго.

*Организъм като цяло:* увеличен корем, анорексия (< 5%), астения (< 5%), целулит, болка в гръдния кош, тръпки, фебрилитет (< 5%), главоболие (< 5%), инфекция (< 5%), неразположеност, болка (< 5%), загуба на тегло.

*Стомашно-чревна система:* коремна болка (< 10%), афтозен стоматит, запек, диария (< 15%), диспепсия (< 5%), дисфагия, уригване, езофагит, незадържане на фекалиите, метеоризъм (< 5%), гастрит, гастроинтестинални смущения, кръвоизлив, нарушение на чернодробните проби (< 5%), разязвявания в устата, гадене (< 10%), панкреатит, повръщане (< 5%).



*Кръвна и лимфна система:* анемия (< 10%), хипохромна анемия, левкопения (< 25%), панцитопения, спленомегалия, тромбоцитопения (< 5%).

*Дихателна система:* засилване на кашлицата, диспнея.

*Централна и периферна нервна система:* абнормни сънища и мисли, нарушения в походката, ажитация, амнезия, тревожност, объркване, замайване, сухота в устата, емоционална лабилност, еуфория, хипоестезия, хиперкинезия, хипертония, безсъние, намалено либидо, манийна реакция, миоклонус, невропатия, парестезия, гърчове, безсъние, тремор.

*Кожа и кожни придатъци:* алоpecia, акне, сухота на кожата, макуло-папуларен обрив, сърбеж (< 5%), обрив (< 5%), изпотяване.

*Сърдечно-съдова система:* тромбоза на дълбоките вени, хипертония, мигрена, вазодилатация.

*Чернодробна система:* хепатит, жълтеница.

*Метаболитни и хранителни нарушения:* хипергликемия, хипокалиемия, повишаване на алкалната фосфатаза, креатинина, креатин фосфокиназата, лактатдеhidрогеназата, SGOT, SGPT.

*Сензорни органи:* абнормно зрение, амблиопия, слепота, конюнктивит, глухота, болка в очите или ушите, отлепване на ретината, ретинит, промяна на вкуса, шум в ушите, нарушения на очната леща.

*Пикочо-полова система:* абнормна бъбречна функция, болка в гърдите, намаление на креатининовия клирънс, импотентност, често уриниране, инфекция на пикочните пътища.

*Мускуло-скелетна система:* артралгия, болка в гърба, болка в костите, миалгия, миастения, крампи на краката.

#### 4.9. Предозиране

Няма съобщения за предозиране при перорално приложение на Sumeverne.

Хемодиализата и хидратацията може да бъдат от полза за намаляване на плазмените нива на лекарството при пациенти с предозиране на Sumeverne.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1. Фармакодинамични свойства



Ганцикловир (9-[1,3-дихидрокси-2-пропоксиметил]гуанин) е синтетичен аналог на гуанина, който инхибира репликацията на херпес вирусите *in vitro* и *in vivo*. Чувствителните вируси при човека включват цитомегаловирус (CMV), herpes simplex вирус-1 и -2 (HSV-1 и HSV-2), Epstein-Barr вирус (EBV), varicella zoster вирус (VZV). Клиничните проучвания са ограничени до оценка на ефективността при пациенти с CMV инфекция.

В клетките ганцикловир се фосфорилира от клетъчната дезоксигуанозин киназа до ганцикловир монофосфат. След това фосфорилирането се извършва от няколко клетъчни кинази до ганцикловир трифосфат. В клетките, инфектирани с CMV, се откриват приблизително 10 пъти по-високи концентрации на клетъчни кинази и ганцикловир трифосфат. По този начин фосфорилирането на ганцикловир се извършва преференциално в инфектираните с вирус клетки. В такива клетки ганцикловир трифосфат се метаболизира бавно, като 60 до 70% остават вътреклетъчно 18 часа след елиминирането на ганцикловир от екстрацелуларната течност. Антивирусната активност на ганцикловир се дължи на инхибирането на синтеза на вирусната ДНК чрез: (1) конкурентно инхибиране на инкорпорирането на дезоксигуанозин трифосфат в ДНК от вирусната ДНК полимераза и (2) инкорпориране на ганцикловир трифосфат във вирусната ДНК, което предизвиква прекъсване или силно ограничаване на по-нататъшното удължаване на вирусната ДНК.

Съобщава се за поява на вирусна резистентност. Съобщенията се основават на изпитвания за чувствителност *in vitro* на CMV изолати от пациенти, лекувани с Сулемеене.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Резорбция

Абсолютната бионаличност след перорално приложение на ганцикловир на гладно е била приблизително 5% (n=6), а след нахранване – 6% (n=24). Когато ганцикловир е даван с храната в обща дневна доза от 3 г дневно (500 г през 3 часа, 6 пъти дневно и 1000 три пъти дневно), резорбцията в равновесно състояние, измерена чрез площта под серумната концентрация срещу кривата на времето (AUC) за 24 часа и максималните серумни концентрации ( $C_{max}$ ) са били подобни, като AUC 0-24 е била  $15.9 \pm 4.2$  (средна стойност  $\pm$  SD) и  $15.4 \pm 4.3$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  и  $C_{max}$  е била  $1.02 \pm 0.24$  и  $1.18 \pm 0.36$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  съответно (n=16).

### Ефекти на храната

Когато Сулемеене капсули в доза 1000 мг през 8 часа са давани на 20 HIV-положителни индивиди с храна, съдържаща 602 калории и 46.5% мазнини, AUC в равновесно състояние се е повишила с  $22 \pm 22\%$  (граница: -6% до 68%) и е наблюдавано значително удължаване на времето за постигане на максимални серумни концентрации ( $T_{max}$ ) от  $1.8 \pm 0.8$  на  $3.0 \pm 0.6$  часа и по-висока  $C_{max}$  ( $0.85 \pm 0.25$  срещу  $0.96 \pm 0.27$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) (n=20).



### *Разпределение*

При Сумевене капсули не е наблюдавана корелация между AUC и съответното телесно тегло (граница: 55 – 128 kg); поради това при перорално приложение не се изисква дозиране според теглото. Молекулата на ганцикловир е хидрофилна с коефициент на разделяне n-октанол/вода 0.22. Свързването с плазмените протеини е било 1% - 2% при концентрации на ганцикловир 0.5 и 51 µg/mL.

### *Метаболизъм*

След перорално приложение на единична доза от 1000 mg на 14С-белязан ганцикловир 86 ± 3% от приложената доза е била открита във фекалиите, а 5 ± 1% в урината (n=4). Не са открити метаболити, които да дават повече от 1% - 2% от радиоактивността в урината или фекалиите.

### *Елиминиране*

След перорално прилагане ганцикловир показва линейна кинетика до обща доза от 4 g дневно. Бъбречната екскреция на непромененото лекарство чрез гломерулна филтрация и активна тубулна секреция е основният път на елиминирането му. След перорално приложение на ганцикловир равновесно състояние се постига до 24 часа. Бъбречният клирънс след перорално приложение е бил 3.4 ± 1.1 ml/min/kg (n=11). Времето на полуелиминиране е било 3.9 ± 0.8 часа (n=11).

### *Фармакокинетика при специални клинични ситуации*

*Бъбречно увреждане:* Фармакокинетиката след перорално приложение на Сумевене капсули е оценявана при 8 реципиенти на солидни органични трансплантати; дозата е била променена според изчисления клирънс на креатинина.

Хемодиализата намалява плазмените концентрации на ганцикловир с около 50% както след интравенозно, така и след перорално приложение.

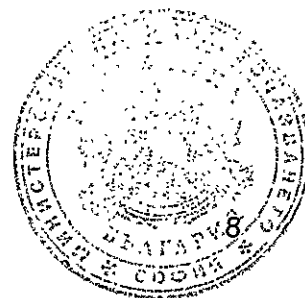
*Пациенти в напреднала възраст:* Не са провеждани изпитвания при възрастни над 65-годишна възраст.

## **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Виж разделите 4.4. *Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба* и 4.6. *Бременност и кърмене*.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**





Капсулите съдържат следните помощни вещества: croscarmellose sodium, magnesium stearate и povidone.

Капсулната обвивка може да съдържа gelatin, sodium lauryl sulphate, yellow iron oxide (E172), titanium dioxide (E171) и indigo carmine (E132).

## 6.2. Несъвместимости

Няма

## 6.3. Срок на годност

3 години

## 6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Сумевене капсули трябва да се съхраняват при температура под 30°C.

## 6.5. Естество и съдържание на опаковката

84 капсули в бутилки от полиетилен с висока плътност със сушител и полипропиленова капачка, отгоре с капачка, която е устойчива на отваряне от деца и междинно запояване, което се нарушава при отваряне.

84 капсули в бутилки от тъмно стъкло с полипропиленова капачка на винт. Приложени са полиуретанов тампон и сушител.

## 6.6. Инструкции за употреба / работа с продукта

Тъй като Сумевене е показал канцерогенна и мутагенна активност, трябва да се работи внимателно с Сумевене капсули. **Да се избягва вдишване или директен контакт на праха, съдържащ се в капсулите, с кожата или лигавиците.** Ако настъпи такъв контакт, мястото трябва да се измие обилно с вода и сапун, очите да се промият обилно с обикновена вода.

Сумевене капсули не трябва да се отварят или размачкват.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**  
F.Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland.

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

PL 0031/0466



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

м. декември, 1994 г.

**10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

м. юни, 2001 г.

Сутевене е търговска марка

