

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА
И ЛИСТОВКА**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сутевене и свързани с него имена (вж. Приложение I) 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
[Вж. Приложение I - Да се попълни съгласно националните изисквания]

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 500 mg ганцикловир (*ganciclovir*) (като ганцикловир натрий).

След реконституиране с 10 ml вода за инжекции, всеки ml осигурява 50 mg ганцикловир.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие: приблизително 43 mg (2 mEq) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат)

Бяла до почти бяла компактна маса.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симевен е показан при възрастни и при юноши над 12-годишна възраст за:

- лечение на цитомегаловирусно (CMV) заболяване при имунокомпрометирани пациенти;
- профилактика на CMV заболяване при пациенти с лекарство-индуцирана имunosupресия (например, след органна трансплантация или химиотерапия при онкологично заболяване).

Трябва да се вземе под внимание официалното ръководство за правилна употреба на противовирусни средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лечение на CMV заболяване при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с нормална бъбречна функция

- Индукционно лечение: 5 mg/kg, приложени като интравенозна инфузия в продължение на един час, през 12 часа в продължение на 14 - 21 дни.
- Поддържащо лечение: При имунокомпрометирани пациенти с риск от рецидив може да се прилага поддържаща терапия. 5 mg/kg, приложени като интравенозна инфузия в продължение на един час, веднъж дневно, 7 дни седмично или 6 mg/kg веднъж дневно, 5 дни седмично. Продължителността на поддържащото лечение трябва да се определя индивидуално, като трябва да се направи справка с местните ръководства за лечение.

- Лечение на прогресия на заболяването: Всеки пациент, при когото има прогресия на CMV заболяването, докато е на поддържащо лечение или защото лечението с ганцикловир е спряно, може да бъде лекуван повторно, като се приложи индукционна схема на лечение.

Профилактика на CMV заболяване при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с нормална бъбречна функция чрез профилактична или предварителна терапия

- Профилактика:

5 mg/kg, приложени като интравенозна инфузия в продължение на един час, веднъж дневно, 7 дни седмично или 6 mg/kg веднъж дневно, 5 дни седмично. Продължителността на профилактиката се основава на риска от CMV заболяване, като трябва да се направи справка с местните ръководства за лечение.

- Предварителна терапия:

Индукционна терапия: 5 mg/kg, приложени като интравенозна инфузия в продължение на един час, през 12 часа, в продължение на 7 – 14 дни.

Поддържаща терапия: 5 mg/kg, приложени като интравенозна инфузия в продължение на един час, веднъж дневно, 7 дни седмично или 6 mg/kg, веднъж дневно, 5 дни седмично.

Продължителността на поддържащата терапия се основава на риска от CMV заболяване, като трябва да се направи справка с местните ръководства за лечение.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане дозата на ганцикловир трябва да се коригира според креатининовия клирънс, както е показано в таблицата по-долу (вж. точки 4.4 и 5.2).

Корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане:

CrCl	Индукционна доза	Поддържаща доза
>70 ml/min	5,0 mg/kg през 12 ч.	5,0 mg/kg/ден
50-69 ml/min	2,5 mg/kg през 12 ч.	2,5 mg/kg/ден
25-49 ml/min	2,5 mg/kg/ден	1,25 mg/kg/ден
10-24 ml/min	1,25 mg/kg/ден	0,625 mg/kg/ден
<10 ml/min	1,25 mg/kg 3х/седм. след хемодиализа	0,625 mg/kg 3х/седм. след хемодиализа

Изчисляването на креатининовия клирънс може да се направи от серумния креатинин с помощта на следните формули:

За мъже: $\frac{(140 - \text{възраст [години]}) \times (\text{телесно тегло [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{серумен креатинин [micromol/l]})}$

За жени: 0,85 x стойността за мъже

Тъй като при пациенти с бъбречно увреждане се препоръчват корекция на дозата, серумният креатинин или нивата на изчисления креатининов клирънс трябва да се проследяват.

Тежка левкопения, неутропения, анемия, тромбоцитопения и панцитопения

Преди започване на лечение вижте точка 4.4.

Ако броят на кръвните клетки е значимо намален по време на терапия с ганцикловир, трябва да се има предвид лечение с хемопоетични растежни фактори и/или преустановяване на лечението (вж. точки 4.4 и 4.8).

Старческа възраст

Не са провеждани проучвания за ефикасност или безопасност на ганцикловир в старческа възраст. Тъй като бъбречната функция се понижава с възрастта, при пациентите в старческа възраст ганцикловир трябва да се прилага със специално внимание по отношение на бъбречния статус (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Информацията относно безопасността и ефикасността на ганцикловир при деца под 12-годишна възраст, включително новородени, е ограничена (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1). Наличните понастоящем педиатрични данни са описани в точки 5.1 и 5.2, но не може да се направи препоръка относно дозировката. Трябва да се направи справка с терапевтичните ръководства.

Начин на приложение

Внимание:

Ганцикловир трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение на 1 час в концентрация, която не надхвърля 10 mg/ml. Да не се прилага чрез бърза или болус интравенозна инжекция, защото получените прекомерно високи плазмени нива може да повишат токсичността на ганцикловир.

Да не се прилага чрез интрамускулна или подкожна инжекция, защото това може да доведе до силно тъканно дразнене поради високото рН (~11) на разтворите на ганцикловир (вж. точка 4.8).

Не трябва да се надхвърлят препоръчителната доза, честота и скорост на инфузия.

Симевен е прах за инфузионен разтвор. След реконституиране Симевен е безцветен до бледожълтеникав разтвор, практически без видими частици.

Инфузията трябва да се прилага във вена с достатъчен кръвен ток, за предпочитане през пластмасова канюла.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт:

Тъй като се счита, че ганцикловир е потенциално тератогенен и карциногенен за човека, с него трябва да се работи с повишено внимание (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или валганцикловир, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кръстосана свръхчувствителност

Поради подобие на химичната структура на ганцикловир и тази на ацикловир и пенцикловир е възможна кръстосана реакция на свръхчувствителност между тези лекарства. Поради това трябва да се подхожда с повишено внимание, когато Симевен се предписва на пациенти с известна свръхчувствителност към ацикловир или пенцикловир (или съответно към техните предлекарства валацикловир или фамцикловир).

Мутагенност, тератогенност, карциногенност, фертилитет и контрацепция

Преди започване на лечение с ганцикловир пациентите трябва да се информират относно потенциалните рискове за плода. При проучвания при животни е установено, че ганцикловир е мутагенен, тератогенен, асперматогенен, карциногенен и че уврежда фертилитета. Счита се, че е вероятно ганцикловир да предизвиква временно или постоянно инхибиране на сперматогенезата (вж. точки 4.6, 4.8 и 5.3).

Поради това, ганцикловир трябва да се счита за потенциално тератогенен и карциногенен при хора, с потенциал за предизвикване на вродени дефекти и рак. Поради това, жени с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечение и в продължение най-малко на 30 дни след това. Мъжете трябва да бъдат съветвани да прилагат бариерна контрацепция по време на лечение и в продължение най-малко на 90 дни след това освен ако не е сигурно, че партньорката им не е изложена на риск от бременност (вж. точки 4.6, 4.8 и 5.3).

Употребата на ганцикловир изисква изключителна предпазливост, особено при педиатричната популация, поради потенциала за късна карциногенност и репродуктивна токсичност. Ползите от лечението трябва внимателно да се преценят във всеки отделен случай и трябва категорично да надхвърлят рисковете (вж. точка 4.2). Направете справка с ръководствата за лечение.

Миелосупресия

Симевен трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с предшестваща цитопения или анамнеза за свързана с лекарство цитопения и при пациенти получаващи лъчетерапия. Тежка левкопения, неутропения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения и потискане на костния мозък са наблюдавани при пациенти, лекувани с ганцикловир. Терапията не трябва да се започва, ако абсолютният брой неутрофили е под 500 клетки/ μl , броят на тромбоцитите е под 25 000 клетки/ μl или хемоглобинът е под 8 g/dl (вж. точки 4.2 и 4.8).

Препоръчва се пълната кръвна картина, включително броят на тромбоцитите, да се проследява по време на терапията. Засилено хематологично проследяване може да е необходимо при пациенти с бъбречно увреждане. През първите 14 дни от приложението се препоръчва броят на белите кръвни клетки (за предпочитане като диференциално броене) да се изследват през ден; при пациенти с ниски изходни нива на неутрофилите ($< 1\,000$ неутрофили/ μl), при такива, които са развили левкопения по време на предшестваща терапия с други миелотоксични вещества, и при пациенти с бъбречно увреждане това проследяване трябва да се извършва ежедневно.

При пациенти с тежка левкопения, неутропения, анемия и/или тромбоцитопения се препоръчва да се има предвид употребата на лечение с хемопоетични растежни фактори и/или прекъсване на терапията с ганцикловир (вж. точки 4.2 и 4.8).

Бъбречно увреждане

Пациентите с нарушена бъбречна функция са изложени на повишен риск от токсичност (особено хематологична токсичност). Необходимо е понижаване на дозата (вж. точки 4.2 и 5.2).

Употреба с други лекарства

Съобщава се за гърчове при пациенти, приемащи имипенем-циластатин и ганцикловир. Ганцикловир не трябва да се използва едновременно с имипенем-циластатин освен ако потенциалната полза не надхвърля потенциалния риск (вж. точка 4.5).

Пациентите, лекувани с ганцикловир и диданозин, лекарства, за които е известно, че са миелосупресивни или засягат бъбречната функция, трябва внимателно да се наблюдават за признаци на адитивна токсичност (вж. точка 4.5).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 2 mmol (43 mg) натрий на доза от 500 mg. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Пробенецид

Едновременното приложение на пробенецид с перорален ганцикловир води до статистически значимо понижение на бъбречния клирънс на ганцикловир и до клинично значимо повишена експозиция. Такъв ефект се очаква също и по време на едновременно приложение на интравенозен ганцикловир и пробенецид. Поради това, пациенти, приемащи пробенецид и Симевен, трябва да се наблюдават внимателно за токсичност на ганцикловир.

Диданозин

Установено е, че плазмените концентрации на диданозин са значително повишени, когато се прилага с ганцикловир. При интравенозни дози от 5 и 10 mg/kg/ден е наблюдавано повишение на AUC на диданозин, вариращо от 38% до 67%. Няма клинично значим ефект върху концентрациите на ганцикловир. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за токсичност на диданозин (вж. точка 4.4).

Микофенолат мофетил, ставудин, триметоприм и зидовудин

Не са наблюдавани значими фармакокинетични взаимодействия, когато ганцикловир е прилаган в комбинация с микофенолат мофетил, ставудин, триметоприм или зидовудин.

Други антиретровирусни лекарства

Цитохром Р450 изоензимите не играят роля във фармакокинетиката на ганцикловир. Следователно, не се очакват фармакокинетични взаимодействия с протеазните инхибитори и нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза.

Фармакодинамични взаимодействия

Имипенем-циластатин

Съобщават се гърчове при пациенти, приемащи едновременно ганцикловир и имипенем–циластатин. Тези лекарства не трябва да се използват едновременно освен ако потенциалната полза не надхвърля потенциалния риск (вж. точка 4.4).

Други потенциални лекарствени взаимодействия

Токсичността може да бъде засилена, когато ганцикловир се прилага едновременно с други лекарства, за които е известно, че са миелосупресивни или свързани с бъбречно увреждане (като дапсон, пентамидин, флуцитозин, винкристин, винбластин, доксорубицин, амфотерицин В, микофенолат мофетил, триметоприм/сулфаметоксазол и хидроксиурей), както и с нуклеозидни аналози (включително зидовудин). Поради това, едновременна употреба на тези лекарства с ганцикловир трябва да се обмисли само ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

При проучвания при животни ганцикловир уврежда фертилитета при мъжки и женски мишки. Въз основа на появата на асперматогенеза при експозиции на ганцикловир под терапевтичните нива при проучванията при животни се счита, че е вероятно ганцикловир да предизвика временно или постоянно инхибиране на сперматогенезата при хора (вж. точка 4.4).

Бременност

Безопасността на ганцикловир при употреба при бременни жени не е установена. Ганцикловир обаче лесно преминава през човешката плацента. При проучвания при животни ганцикловир е бил свързан с репродуктивна токсичност и тератогенност (вж. точки 4.4 и 5.3). Поради това, ганцикловир не трябва да се прилага при бременни жени освен ако клиничната необходимост от лечение на жената не надхвърля потенциалния тератогенен риск за фетуса.

Контрацепция при мъже и жени

Поради потенциала за репродуктивна токсичност и тератогенност жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват ефективна контрацепция по време на и в продължение най-малко на 30 дни след лечението. Пациентите мъже трябва да бъдат съветвани да прилагат бариерна контрацепция по време на и в продължение най-малко на 90 дни след лечение с ганцикловир освен ако не е сигурно, че партньорката им не е изложена на риск от бременност (вж. точки 4.4 и 5.3).

Кърмене

Не е известно дали ганцикловир се екскретира в кърмата, но възможността ганцикловир да се екскретира в кърмата и да предизвика сериозни нежелани реакции при кърмачето не може да се изключи. Поради това, кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с ганцикловир (вж. точка 4.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ганцикловир може да повлияе в значителна степен способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-сериозните и чести нежелани лекарствени реакции при пациентите, лекувани с ганцикловир, са хематологичните реакции, включващи неутропения, анемия и тромбоцитопения. Другите нежелани лекарствени реакции са представени в таблицата по-долу.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

<i>Инфекции и инфестации:</i>	
Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Сепсис Целулит Инфекция на пикочните пътища Кандидози, включително орална кандидоза
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>	

<i>Инфекции и инфестации:</i>	
Много чести ($\geq 1/10$):	Неутропения Анемия
Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Тромбоцитопения Левкопения Панцитопения
Нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):	Костно-мозъчна недостатъчност
Редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$):	Агранулоцитоза* Апластична анемия* Гранулоцитопения*
<i>Нарушения на имунната система:</i>	
Нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):	Анафилактична реакция
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	
Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Понижен апетит Анорексия Понижено телло
<i>Психични нарушения:</i>	
Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Депресия Тревожност Състояние на обърканост Абнормно мислене
Нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):	Ажитация Психотично нарушение
Редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$):	Халюцинации*
<i>Нарушения на нервната система:</i>	
Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Главоболие Безсъние Дизгеузия (нарушение на вкуса) Хипоестезия Парестезии Периферна невропатия Гърч Замайване
Нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):	Тремор
<i>Нарушения на очите:</i>	
Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Оток на макулата Отлепване на ретината Мътнини в стъкловидното тяло Болка в окото
Нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):	Зрително увреждане Конюнктивит
<i>Нарушения на ухото и лабиринта:</i>	
Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Болка в ухото
Нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):	Глухота
<i>Сърдечни нарушения:</i>	
Нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):	Сърдечни аритмии
<i>Съдови нарушения:</i>	
Нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):	Хипотония
<i>Респираторни, гръдни 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

<i>Инфекции и инфестации:</i>	
Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Гадене Повръщане Коремна болка Болка в горните отдели на корема Запек Флатуленция Дисфагия Диспепсия
Нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):	Раздуване на корема Разязвяване в устата Панкреатит
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>	
Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Абнормна чернодробна функция Повишена алкална фосфатаза в кръвта Повишена аспартат аминотрансфераза Повишена аланин аминотрансфераза
Нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):	
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	
Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Дерматит Нощни изпотявания Сърбеж
Нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):	Алоpecia Уртикария Сухота на кожата
Редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$):	Обрив*
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	
Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Болка в гърба Миалгия Артралгия Мускулни спазми
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	
Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Понижен бъбречен креатининов клирънс Бъбречно увреждане Повишен креатинин в кръвта
Нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):	Хематурия Бъбречна недостатъчност
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:</i>	
Нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):	Инфертилитет при мъжете
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	
Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Умора Пирексия Студени тръпки Болка Болка в гърдите Общо неразположение Астения Реакция на мястото на инжектиране

Забележка: Валганцикловир е предлекарство на ганцикловир и може да се очаква нежеланите реакции, свързани с валганцикловир, да възникнат с ганцикловир. Вече няма перорален ганцикловир, но може да се очаква нежеланите реакции, съобщени при употребата му, да възникнат също и при пациенти, получаващи интравенозно ганцикловир. Поради това, нежеланите лекарствени реакции, съобщени с интравенозен или перорален ганцикловир, или с валганцикловир, са включени в таблицата на нежеланите реакции.

* Честотата на тези нежелани реакции е получена от постмаркетинговия опит, всички други категории по отношение на честотата са въз основа на честотата, установена по време на клиничните изпитвания.

Описание на избрани нежелани реакции

Неутропения

Рискът от неутропения не може да се предвиди въз основа на броя на неутрофилите преди лечението. Неутропения обикновено възниква по време на първата или втората седмица на индукционна терапия и след приложение на кумулативна доза от $\leq 200 \text{ mg/kg}$. Броят на клетките обикновено се нормализира в рамките на 2 до 5 дни след преустановяване на приложението на лекарството или след понижаване на дозата (вж. точка 4.4).

Тромбоцитопения

Пациентите с нисък изходен брой тромбоцити ($< 100\,000 /\text{ml}$) имат повишен риск от развитие на тромбоцитопения. Пациенти с ятрогенна имunosупресия поради лечение с имunosупресори са изложени на по-голям риск от тромбоцитопения отколкото тези със СПИН (вж. точка 4.4). Тежката тромбоцитопения може да бъде свързана с потенциално животозастрашаващо кървене.

Гърчове

Съобщават се гърчове при пациенти, приемащи имипенем-циластатин и ганцикловир (вж. точки 4.4 и 4.5).

Отлепване на ретината

Тази нежелана реакция се съобщава само в проучвания при пациенти със СПИН, лекувани със Симевен за CMV ретинит.

Реакции на мястото на инжектиране

Реакции на мястото на инжектиране възникват често при пациентите, получаващи ганцикловир. Симевен трябва да се прилага според препоръките в точка 4.2, за да се понижи рискът от локално тъканно дразнене.

Педиатрична популация

Официални проучвания за безопасност на ганцикловир не са провеждани при деца под 12-годишна възраст, но въз основа на опита с валганцикловир, предлекарство на ганцикловир, общият профил на безопасност на активното вещество е подобен при педиатрични и възрастни пациенти. Някои нежелани реакции обаче, като пирексия и коремна болка, които могат да бъдат характерни за педиатричната популация, възникват по-често при педиатричните отколкото при възрастните пациенти. Неутропения също възниква по-често при педиатричните пациенти, но няма корелация между неутропенията и инфекциозните нежелани реакции в педиатричната популация.

Има само ограничени данни при новородени или кърмачета с HIV/СПИН или симптоматична вродена CMV инфекция, лекувани с валганцикловир или ганцикловир. Профилът на безопасност обаче изглежда съответства на известния профил на безопасност на валганцикловир/ганцикловир.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V*](#).

4.9 Предозиране

Симптоми

Съобщения за предозиране на i.v. ганцикловир, някои с летален изход, са получени от клиничните изпитвания и по време на постмаркетинговия опит. Повечето от съобщенията или не са били свързани с никакви нежелани реакции, или са включвали една или повече от нежеланите реакции, изброени по-долу:

- Хематологична токсичност: миелосупресия, включително панцитопения, медуларна аплазия, левкопения, неутропения, гранулоцитопения.
- Хепатотоксичност: хепатит, нарушение на чернодробната функция.
- Бъбречна токсичност: влошаване на хематурия при пациент с предшестващо бъбречно увреждане, остра бъбречна недостатъчност, повишен креатинин.
- Стомашно-чревна токсичност: коремна болка, диария, повръщане.
- Невротоксичност: генерализиран тремор, гърч.

Лечение

Ганцикловир се елиминира посредством хемодиализа, поради това хемодиализата може да бъде от полза за понижаване на лекарствената експозиция при пациенти, които получат предозиране на ганцикловир (вж. точка 5.2).

Допълнителна информация относно специалните популации

Бъбречно увреждане: Очаква се, че предозирането на ганцикловир би могло да доведе до повишена бъбречна токсичност при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Липсва конкретна информация.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Противовирусни средства за системно приложение, противовирусни средства с директно действие, нуклеозиди и нуклеотиди с изключение на инхибиторите на обратната транскриптаза, АТС код: J05AB06.

Механизъм на действие

Ганцикловир е синтетичен аналог на 2'-дезоксигуанозин, който инхибира репликацията на *herpes* вирусите както *in vitro*, така и *in vivo*. Чувствителните вируси при човека включват човешки цитомегаловирус (HCMV), *herpes simplex* вирус-1 и -2 (HSV-1 и HSV-2), човешки *herpes* вирус -6, -7 и -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), вирус на Epstein-Barr (EBV), *varicella zoster* вирус (VZV) и вируса на хепатит В. Клиничните проучвания са ограничени до оценка на ефикасността при пациенти с CMV инфекция.

В клетките, инфектирани с CMV, ганцикловир първоначално се фосфорилира до ганцикловир монофосфат от вирусната протеинкиназа UL97. По-нататъшното фосфорилиране се извършва от няколко клетъчни кинази до образуването на ганцикловир трифосфат, който след това бавно се метаболизира вътреклетъчно. Доказано е, че това се извършва в HSV- и HCMV-инфектирани клетки, с полуживот съответно 18 и 6-24 часа след елиминиране на екстрацелуларния ганцикловир. Тъй като фосфорилирането до голяма степен зависи от вирусната киназа, фосфорилирането на ганцикловир се извършва преференциално в инфектираните с вирус клетки.

Вирустатичната активност на ганцикловир се дължи на инхибирането на синтеза на вирусната ДНК чрез: (1) конкурентно инхибиране на инкорпорирането на дезоксигуанозин трифосфат в ДНК чрез ДНК полимераза и (2) инкорпориране на ганцикловир трифосфат във вирусната ДНК, което предизвиква прекъсване или силно ограничаване на елонгацията на вирусната ДНК.

Антивирусна активност

Антивирусната активност *in vitro*, измерена като IC₅₀ на ганцикловир срещу CMV, е в границите от 0,08 μ M (0,02 μ g/ml) до 14 μ M (3,57 μ g/ml).

Клинични ефикасност и безопасност

Вирусна резистентност

Възможността за наличие на вирусна резистентност трябва да се има предвид при пациенти, които многократно постигат лош клиничен отговор или получават продължителна вирусна екскреция по време на лечение.

Вирусната резистентност към ганцикловир може да възникне чрез селекция на мутации в гена на вирусната киназа (UL97), отговорен за монофосфорилирането на ганцикловир, и/или в гена на вирусната полимераза (UL54). Вирусите, съдържащи мутации в UL97 гена, са резистентни само към ганцикловир, докато вирусите с мутации в UL54 гена са резистентни към ганцикловир, но може да показват кръстосана резистентност към други противовирусни средства, които също се прицелват във вирусната полимераза.

Педиатрична популация

В едно проспективно проучване 36 силно имунокомпрометирани педиатрични пациенти (на възраст 6 месеца - 16 години) с HIV и CMV инфекция са получили интравенозно ганцикловир с доза 5 mg/kg на ден за 2 дни, последвано от перорален ганцикловир за период с медиана 32 седмици. Ганцикловир е ефективен с профил на токсичност, подобен на този, наблюдаван при възрастните. Ганцикловир е свързан с понижаване на откриването на CMV чрез култура или полимеразна верижна реакция. Неутропенията е единствената тежка нежелана лекарствена реакция, наблюдавана по време на проучването и, въпреки че при никое от децата не се е наложило прекъсване на лечението, 4 са имали нужда от лечение с гранулоцит-колониестимулиращ фактор (G-CSF) за поддържане на абсолютен брой неутрофили > 400 клетки/mm³.

В едно ретроспективно проучване 122 педиатрични реципиенти на чернодробен трансплантат (възраст 16 дни – 18 години, медиана на възрастта 2,5 години) най-малко в продължение на 14 дни са получавали интравенозно ганцикловир 5 mg/kg два пъти дневно, последвано от проследяване чрез CMV PCR. Четиридесет и трима пациенти се считат с висок риск от CMV, а 79 са с обичайния риск. Открита е безсимптомна CMV инфекция чрез PCR при 34,4% от участниците и е по-вероятна при реципиентите с висок риск отколкото при тези с обичаен риск (58,1% спрямо 21,8%, $p = 0,0001$). Дванадесет участници (9,8%) са развили CMV заболяване (8 с висок риск спрямо 4 с обичаен риск, $p = 0,03$). Трима участници са развили остро отхвърляне в рамките на 6 месеца от откриването на CMV, но CMV е предшестван от отхвърляне при 13 участници. Няма смъртни случаи вследствие на CMV. При общо 38,5% от участниците не са прилагани противовирусни лекарства освен началната им постоперативна профилактика.

В един ретроспективен анализ безопасността и ефикасността на ганцикловир са сравнявани с валганцикловир при 92 педиатрични пациенти с бъбречна и/или чернодробна трансплантация (на възраст 7 месеца - 18 години, медиана на възрастта 9 години). Всички деца са получавали интравенозно ганцикловир 5 mg/kg два пъти дневно за 2 седмици след трансплантацията. Децата, лекувани преди 2004 г., след това са получили перорално ганцикловир 30 mg/kg/доза до

1 g/доза три пъти дневно ($n = 41$), докато децата, лекувани след 2004 г., са получили валганцикловир до 900 mg веднъж дневно ($n = 51$). Общата честота на CMV е 16% (15/92 пациенти). Времето до началото на CMV инфекция е сравнимо в двете групи.

В едно рандомизирано, контролирано проучване 100 новородени (≤ 1 -месечна възраст) със симптомно вродено CMV заболяване със засягане на ЦНС са получавали 6 седмици ганцикловир интравенозно 6 mg/kg през 12 часа или не са получавали лечение. От включените 100 пациенти 42 са отговорили на всички критерии на проучването и са имали аудиометрични оценки както на изходно ниво, така и след 6 месеца на проследяване. От тях 25 са получавали ганцикловир, а 17 не са получавали лечение. Двадесет и един от 25 реципиенти на ганцикловир са имали подобрен слух или са поддържали нормален слух от изходното ниво до 6 месеца в сравнение с 10/17 контролни пациенти (съответно 84% и 59%, $p = 0,06$). Никой от реципиентите на ганцикловир не е получил влошаване на слуха от изходното ниво до 6 месеца в сравнение със 7 контролни пациенти ($p < 0,01$). Една година след изходното ниво 5/24 реципиенти на ганцикловир и 13/19 контролни пациенти са имали влошаване на слуха ($p < 0,01$). В хода на проучването 29/46 пациенти, лекувани с ганцикловир, са имали неутропения в сравнение с 9/43 контролни пациенти ($p < 0,1$). По време на проучването се отбелязват 9 смъртни случаи, 3 в групата с ганцикловир и 6 в контролната група. Не са наблюдавани смъртни случаи, свързани с проучваното лекарство.

В едно рандомизирано контролирано проучване фаза III 100 новородени (на възраст 3-33 дни, медиана на възрастта 12 дни) с тежко симптомно вродено CMV заболяване със засягане на ЦНС са получавали или ганцикловир интравенозно 6 mg/kg два пъти дневно в продължение на 6 седмици ($n = 48$), или не са получавали противовирусно лечение ($n = 52$). Кърмачетата, които са получавали ганцикловир, са имали по-добри резултати по отношение на невропсихичното развитие след 6 и 12 месеца в сравнение с тези, които не са получавали противовирусно лечение. Въпреки че при тези, които са получавали ганцикловир е имало по-малко случаи на забавяне на развитието и по-нормални неврологични резултати, повечето все още са изоставали от считаното за нормално развитие на 6-седмична, 6-месечна или 12-месечна възраст. Безопасността не е оценявана в това проучване.

В едно ретроспективно проучване е изследван ефектът от противовирусно лечение върху загубата на слуха с късно начало при кърмачета с вродена CMV инфекция (възраст 4-34 месеца, средна възраст $10,3 \pm 7,8$ месеца, медиана на възрастта 8 месеца). Проучването включва 21 кърмачета с нормален слух при раждане, които са развили загуба на слуха с късно начало. Противовирусното лечение се състои от:

- Интравенозно ганцикловир 5 mg/kg дневно в продължение на 6 седмици, последван от валганцикловир перорално 17 mg/kg два пъти дневно за 6 седмици, след това веднъж дневно до 1-годишна възраст, или
- Перорално валганцикловир 17 mg/kg два пъти дневно в продължение на 12 седмици, след това веднъж дневно за 9 месеца.

При никое от децата не се е наложила кохлеарна имплантация и загубата на слуха се е подобрила в 83% от ушите, засегнати от загуба на слуха на изходно ниво. Неутропения е единственият съобщен нежелан ефект, като при нито един пациент не се е наложило преустановяване на лечението.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на ганцикловир са оценени при HIV- и CMV-серопозитивни пациенти, при пациенти със СПИН и с CMV ретинит, и при пациенти с органна трансплантация.

Разпределение

Обемът на разпределение на интравенозно приложен ганцикловир корелира с телесното тегло. Обемът на разпределение в стационарно състояние е в границите на 0,54–0,87 l/kg. Свързването с плазмените протеини е 1%–2% при концентрации на ганцикловир от 0,5 и 51 µg/ml. Ганцикловир прониква в гръбначно-мозъчната течност, където наблюдаваните концентрации достигат 24%–67% от плазмените концентрации.

Биотрансформация

Ганцикловир не се метаболизира в значима степен.

Елиминиране

Ганцикловир се елиминира предимно чрез бъбречна екскреция посредством гломерулна филтрация и активна тубулна секреция на непроменен ганцикловир. При пациенти с нормална бъбречна функция повече от 90% от интравенозно приложената доза ганцикловир се открива непроменена в урината до 24 часа. Средният системен клирънс варира от $2,64 \pm 0,38$ ml/min/kg (N = 15) до $4,52 \pm 2,79$ ml/min/kg (N = 6), а бъбречният клирънс варира от $2,57 \pm 0,69$ ml/min/kg (N = 15) до $3,48 \pm 0,68$ ml/min/kg (N = 20), което съответства на 90%–101% от приложения ганцикловир. Полуживотът при лица без бъбречно увреждане варира от $2,73 \pm 1,29$ (N = 6) до $3,98 \pm 1,78$ часа (N = 8).

Линейност/нелинейност

Ганцикловир, приложен интравенозно, показва линейна фармакокинетика в диапазона 1,6–5,0 mg/kg.

Пациенти с бъбречно увреждане

Общият плазмен клирънс на ганцикловир корелира линейно с креатининовия клирънс. При пациенти с лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане е наблюдаван среден системен клирънс 2,1, 1 и 0,3 ml/min/kg. Пациентите с бъбречно увреждане имат удължен елиминационен полуживот, като в зависимост от бъбречната функция, той варира от около 6 до 17 часа (вж. точка 4.2 за корекция на дозата, необходима при пациентите с бъбречно увреждане).

Серумен креатинин (µmol/l)	Креатининов клирънс (ml/min)	Среден системен плазмен клирънс на ганцикловир (ml/min)	Среден плазмен полуживот на ганцикловир (часове)
< 125	≥ 70	208	3,0
125–175	50–69	102	4,8
176–350	25–49	87	5,5
> 350	10–24	34	11,5

Пациенти с бъбречно увреждане, подложени на хемодиализа

Хемодиализата намалява плазмените концентрации на ганцикловир с около 50% след интравенозно приложение по време на 4-часов сеанс на хемодиализа. По време на интермитентна хемодиализа изчислените стойности на клирънса на ганцикловир варират от 42–92 ml/min, което води до полуживот по време на диализата от 3,3–4,5 часа. Частта от ганцикловир, отстранена по време на един сеанс на диализа, варира от 50% до 63%. Изчислените стойности на клирънса на ганцикловир при непрекъсната диализа са по-ниски (4,0–29,6 ml/min), но водят до по-голямо отстраняване на ганцикловир в дозовия интервал.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на интравенозен ганцикловир е изучавана при новородени на възраст 2–49 дни след дози от 4 mg/kg (N = 14) и 6 mg/kg (N = 13). Средната C_{max} е $5,5 \pm 6 \mu\text{g/ml}$ при 4 mg/kg и $7,0 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$ при 6 mg/kg. Средните стойности на обема на разпределение в стационарно състояние ($0,7 \text{ l/kg}$) и системния клирънс ($3,15 \pm 0,47 \text{ ml/min/kg}$ при 4 mg/kg и $3,55 \pm 0,35 \text{ ml/min/kg}$ при 6 mg/kg) са сравними с тези, наблюдавани при възрастни с нормална бъбречна функция.

Фармакокинетиката на интравенозен ганцикловир е проучена също и при кърмачета и деца с нормална бъбречна функция на възраст 9 месеца–12 години. Фармакокинетичните показатели на ганцикловир са еднакви след еднократно и многократно приложение (през 12 h) на интравенозна доза от 5 mg/kg. Експозицията, измерена чрез средната $AUC_{0-\infty}$ на ден 1 и 14, е съответно $19,4 \pm 7,1$ и $24,1 \pm 14,6 \mu\text{g.h/ml}$, а съответните стойности на C_{max} са $7,59 \pm 3,21 \mu\text{g/ml}$ (ден 1) и $8,31 \pm 4,9 \mu\text{g/ml}$ (ден 14). Границите на експозициите са сравними с тези, наблюдавани при възрастни. Съответните стойности на средния системен клирънс, средния бъбречен клирънс и средния елиминационен полуживот са съответно $4,66 \pm 1,72 \text{ ml/min/kg}$, $3,49 \pm 2,40 \text{ ml/min/kg}$, и $2,49 \pm 0,57 \text{ h}$. Фармакокинетиката на интравенозен ганцикловир при кърмачета и деца съответства на наблюдаваната при новородени и възрастни.

Старческа възраст

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ганцикловир е мутагенен в миши лимфомни клетки и кластогенен в клетки на бозайници. Тези резултати съответстват на положителните резултати от проучването за карциногенност на ганцикловир при мишки. Ганцикловир е потенциален карциноген.

Ганцикловир уврежда фертилитета и има тератогенен ефект при животни. Въз основа на проучванията при животни, при които се индуцира асперматогенеза при системна експозиция на ганцикловир под терапевтичните нива, се счита, че има вероятност ганцикловир да инхибира сперматогенезата при човека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6. Да не се използва бактериостатична вода за инжекции, съдържаща парабени (парахидроксибензоати), тъй като те са несъвместими със Симевен и може да предизвикват преципитация.

6.3 Срок на годност

3 години

След реконституиране:

Химична и физична стабилност по време на употреба на реконституирания продукт е доказана в продължение на 12 часа при 25°C след разтваряне с вода за инжекции. Да не се съхранява в хладилник или замразява.

От микробиологична гледна точка приготвеният разтвор трябва да се употреби незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

След разреждане:

Химическата и физическата стабилност по време на употреба е доказана в продължение на 24 часа при 2 – 8°C (да не се замразява).

От микробиологична гледна точка Симевен инфузионен разтвор трябва да се употреби незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C до 8°C освен ако реконституирането и разреждането са извършени при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

За условията на съхранение след реконституиране и след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Еднодозови стъклени флакони по 10 ml с гумена запушалка, ламинирана с флуор-каучук, и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче.

Доставя се в опаковки по 1 флакон или 5 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

При работа със Симевен се изисква повишено внимание.

Тъй като Симевен се счита за потенциално тератогенен и карциногенен за човека, при работа с него се изисква повишено внимание. Да се избягва вдишване или директен контакт с праха, който се съдържа във флаконите, или директен контакт на реконституирания разтвор с кожата или лигавиците. Разтворите на Симевен са алкални (pH ~11). Ако настъпи такъв контакт, промийте обилно със сапун и вода, изплакнете обилно очите с чиста вода.

Приготвяне на реконституирания концентрат

Трябва да се използва изцяло асептична техника за реконституиране на лиофилизирания Симевен.

1. Отчупващото се капаче трябва да се отстрани, за да се покаже централната част на гумената запушалка. Изтеглете 10 ml вода за инжекции в спринцовка, след това бавно инжектирайте през центъра на гумената запушалка във флакона, като насочите иглата към стената на флакона. **Да не се използва бактериостатична вода за инжекции, съдържаща парабени (парахидроксибензоати), тъй като те са несъвместими със Симевен.**

2. Флаконът трябва да се завърти внимателно, за да се осигури пълното омокряне на продукта.

3. Флаконът трябва да се върти внимателно няколко минути, за да се получи бистър реконституиран разтвор.

4. Реконституираният разтвор трябва да се провери внимателно, за да е сигурно, че продуктът е разтворен и практически няма видими частици преди разреждане със съвместим разтворител. Цветът на реконституирания разтвор Симевен варира от безцветен до светложълт.

За условията на съхранение на реконституирания концентрат вижте точка 6.3.

Приготвяне на крайния разреден инфузионен разтвор

Подходящият обем, според теглото на пациента, трябва да се изтегли от флакона със спринцовка и да се разреди допълнително в подходящ инфузионен разтвор. Добавете обем от 100 ml разредител към реконституирания разтвор. Не се препоръчват концентрации на инфузията по-големи от 10 mg/ml.

Определено е, че натриев хлорид, декстроза 5%, разтвори на Рингер или Рингер лактат са химично или физично съвместими със Симевен.

Симевен не трябва да се смесва с други интравенозни продукти.

След това разреденият разтвор трябва да се приложи интравенозно в продължение на 1 час според указанията в точка 4.2. Да не се прилага като интрамускулна или подкожна инжекция, защото това може да доведе до силно тъканно дразнене поради високото рН (~11) на разтвора на ганцикловир.

За условията на съхранение на разредения инфузионен разтвор вижте точка 6.3.

Изхвърляне

Само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I - Да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{имейл.:}>

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

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

Дата на първо разрешаване: {ДД месец ГГГГ г.}

Дата на последно подновяване: {ДД месец ГГГГ г.}

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

<{ММ/ГГГГ}>

<{ДД/ММ/ГГГГ}>

<{ДД месец ГГГГ г.}>

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

{(Свободно избрано) име и свързани с него имена (вж. Приложение I) количество на активното вещество в дозова единица лекарствена форма}

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Ганцикловир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа ганцикловир натрий, еквивалентен на 500 mg ганцикловир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този лекарствен продукт съдържа натрий.

За повече информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон

5 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след реконституиране и разреждане.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да се избягва директен контакт или вдишване на праха, който се съдържа във флакона, или директен контакт на разтвора с кожата или лигавиците.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{имейл.:}>

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

{(Свободно избрано) име и свързани с него имена (вж. Приложение I) количество на активното вещество в дозова единица лекарствена форма}
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Ганцикловир
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

500 mg

6. ДРУГО

ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Симевен и свързани с него имена (вж. Приложение I) 500 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]
ганцикловир (ganciclovir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Симевен и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Симевен
3. Как да използвате Симевен
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Симевен
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Симевен и за какво се използва

Какво представлява Симевен

Симевен съдържа активното вещество ганцикловир. То принадлежи към група лекарства, наречени противовирусни.

За какво се използва Симевен

Симевен се използва за лечение на заболявания, причинени от вирус, наречен „цитомегаловирус“ (CMV), при пациенти, които са с отслабена имунна система. Той се използва също и за предотвратяване на CMV инфекция след органна трансплантация или по време на химиотерапия.

Той се използва при възрастни и юноши на 12 години и по-големи.

- Вирусът може да засегне всяка част от организма. Това включва ретината в задната част на окото – това означава, че вирусът може да причини проблеми със зрението.
- Вирусът може да засегне всеки, но той е проблем особено при хора със слаба имунна система. При тези хора CMV вирусът може да доведе до сериозно заболяване. Отслабването на имунната система може да бъде предизвикано от други заболявания (като СПИН) или от лекарства (като химиотерапия или имunosупресори).

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Симевен

Не използвайте Симевен, ако:

- сте алергични към ганцикловир, валганцикловир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- кърмите (вижте подточка „Кърмене“).

Не използвайте Симевен, ако нещо от горните се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Симевен.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Симевен, ако:

- сте алергични към ацикловир, валацикловир, пенцикловир или фамцикловир – това са други лекарства, които се използват при вирусни инфекции
- имате нисък брой бели кръвни клетки, червени кръвни клетки или тромбоцити – Вашият лекар ще извърши кръвни тестове преди началото и по време на лечението Ви
- в миналото сте имали проблеми с броя на кръвните клетки, предизвикан от лекарства
- имате бъбречни проблеми –ще се наложи Вашият лекар да Ви даде по-ниска доза и по-често да проверява броя на кръвните клетки по време на лечението
- провеждате лъчетерапия.

Ако нещо от горните се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Симевен.

Внимавайте за нежелани реакции

Симевен може да предизвика някои сериозни нежелани реакции, за които веднага трябва да уведомите Вашия лекар. Внимавайте за тях, докато приемате Симевен – Вашият лекар може да Ви каже да спрете приема на Симевен и може да имате нужда от спешно медицинско лечение:

- нисък брой бели кръвни клетки – с признаци на инфекция като болки в гърлото, язви в устата или треска
- нисък брой червени кръвни клетки – признаците включват недостиг на въздух или чувство на умора, сърцебиене или бледа кожа
- ниско ниво на тромбоцити – признаците включват кървене или насиняване по-лесно от обикновено, кръв в урината или в изпражненията, или кървене от венците; кървенето може да бъде силно
- алергична реакция – признаците може да включват зачервен сърбеж по кожата, подуване на гърлото, лицето, устните или устата, затруднение при преглъщане или дишане.

Кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някой от горните сериозни нежелани реакции. За повече информация вижте „Сериозни нежелани реакции“ в началото на точка 4.

Тестове и изследвания

Докато използвате Симевен, Вашият лекар ще извършва редовно кръвни изследвания. Това се прави, за да се провери дали дозата, която Ви се прилага, е правилната доза за Вас. През първите 2 седмици тези кръвни тестове ще се извършват често. След това тестовите ще се извършват по-рядко.

Деца и юноши

Има ограничена информация относно безопасността и ефективността на Симевен при деца под 12 години.

Други лекарства и Симевен

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

По-специално, кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някои от следните лекарства:

- имипенем/циластатин – използван при бактериални инфекции,
- пентамидин – използван при паразитни или белодробни инфекции,
- флуцитозин, амфотерицин В – използвани при гъбични инфекции,
- триметоприм, триметоприм/сулфаметоксазол, дапсон – използвани при бактериални инфекции,
- пробенецид – използван при подагра,
- микофенолат мофетил – използван след органна трансплантация,
- винкристин, винбластин, доксорубицин – използвани при рак,

- хидроксурея – използвана при проблем, наречен „полицитемия“, сърповидно-клетъчна болест и рак,
- диданозин, ставудин, зидовудин или някои други лекарства, използвани при ХИВ.

Ако нещо от горните се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Симевен.

Бременност, кърмене и фертилитет

Бременност

Симевен не трябва да се използва от бременни жени, освен ако ползите за майката не надхвърлят възможните рискове за плода.

Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, не използвайте това лекарство освен ако Вашият лекар не Ви каже. Това е така, защото Симевен може да увреди плода.

Контрацепция

Вие не трябва да забременявате, докато използвате това лекарство. Това е така, защото то може да засегне плода.

Жени

Ако сте жена, която е в състояние да забременее, прилагайте контрацепция, докато използвате Симевен. Също така, правете това в продължение най-малко на 30 дни след спирането на Симевен.

Мъже

Ако сте мъж, чиято партньорка е в състояние да забременее, прилагайте бариерен метод на контрацепция (като презервативи), докато използвате Симевен. Също така, правете това в продължение най-малко на 90 дни след спирането на Симевен.

Ако забременеете или ако Вашата партньорка забременее, докато използвате Симевен, говорете веднага с Вашия лекар.

Кърмене

Не използвайте Симевен, ако кърмите. Ако Вашият лекар иска да започнете лечение със Симевен, трябва да спрете да кърмите, преди да започнете да използвате лекарството. Това е така, защото Симевен може да премине в кърмата.

Фертилитет

Симевен може да засегне фертилитета. При мъже Симевен може да предизвика временно или трайно прекратяване на производството на сперма. Ако планирате да имате бебе, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Симевен.

Шофиране и работа с машини

Вие може да се почувствате сънливи, замаяни, объркани или да треперите, може да загубите равновесие или да имате припадъци, докато използвате Симевен. Ако това се случи, не шофирайте и не работете с инструменти или машини.

Симевен съдържа натрий

Симевен съдържа 43 mg натрий на доза от 500 mg. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

3. Как да използвате Симевен

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Употреба на това лекарство

Симевен ще Ви се приложи от лекар или медицинска сестра. Той ще се прилага през тръбичка във Ваша вена. Това се нарича „интравенозна инфузия“ и обикновено ще продължи един час.

Дозата на Симевен варира от един пациент до друг. Вашият лекар ще определи от какво количество имате нужда. То ще зависи от:

- теглото Ви
- възрастта Ви
- работата на бъбреците Ви
- кръвната Ви картина
- за какво използвате лекарството.

Честотата и продължителността на приложение на Симевен също варират.

- Обикновено ще започнете с една или две инфузии всеки ден.
- Ако имате две инфузии на ден, това ще продължи до 21 дни.
- След това лекарят може да Ви предпише да получавате инфузия веднъж на ден.

Хора с бъбречни или кръвни проблеми

Ако имате някакви бъбречни или кръвни проблеми, Вашият лекар може да предложи по-ниска доза Симевен и да проверява броя на кръвните Ви клетки по-често по време на лечение.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Симевен

Ако мислите, че Ви е приложена твърде висока доза Симевен, говорете с Вашия лекар или веднага отидете в болница. Ако сте получили твърде голямо количество, може да имате следните симптоми:

- болка в стомаха, диария или гадене
- треперене или припадъци
- кръв в урината
- бъбречни или чернодробни проблеми
- промени в броя на кръвните клетки.

Ако сте спрели употребата на Симевен

Не спирайте употребата на Симевен, без да говорите с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Следните нежелани реакции може да възникнат с това лекарство:

Сериозни нежелани реакции

Кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции – Вашият лекар може да Ви каже да спрете приема на Симевен и Вие може да се нуждаете от спешно медицинско лечение:

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- нисък брой бели кръвни клетки – с признаци на инфекция като болки в гърлото, язви в устата или треска
- нисък брой червени кръвни клетки – признаците включват недостиг на въздух или чувство на умора, сърцебиене или бледа кожа.

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- ниско ниво на тромбоцити – признаците включват кървене или насиняване по-лесно от обикновено, кръв в урината или в изпражненията, или кървене от венците; кървенето може да бъде силно.

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- алергична реакция – признаците може да включват зачервена, сърбеж по кожата, подуване на гърлото, лицето, устните или устата, затруднение при преглъщане или дишане.

Кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някои от нежеланите реакции по-горе.

Други нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някои от следните нежелани реакции:

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- диария
- задух.

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- главоболие
- проблеми със съня
- треска, студени тръпки или нощни изпотявания
- умора, замайване, слабост или общо неразположение
- депресия, тревожност, обърканост или поява на необичайни мисли
- болка
- болка в ухото
- слабост или изтръпване на дланите или стъпалата, което може да засегне равновесието Ви
- мускулна болка или спазми
- болка в гърба, гърдите или ставите
- проблеми със зрението или болка в окото
- екзема, кожни проблеми, сърбеж
- промени на усета Ви за допир, изтръпване, мравучкане, боцкане или парене
- припадъци
- кашлица
- гадене или повръщане
- проблеми с преглъщането
- промяна във вкуса
- загуба на апетит, анорексия или загуба на тегло
- стомашна болка, запек, газове, нарушено храносмилане
- инфекция на пикочните пътища – признаците включват треска, по-често уриниране, болка при уриниране
- млечница
- бактериална кожна инфекция – признаците включват зачервена, болезнена или оточна кожа
- отравяне на кръвта (сепсис)
- промени в броя на кръвните клетки
- чернодробни и бъбречни проблеми, доказващи се с тестове
- кожна реакция на мястото, където е било инжектирано лекарството – като възпаление, болка и подуване.

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- косопад
- глухота
- язви в устата
- уртикария, сухота на кожата
- възбуда или нервност

- очна инфекция (конюнктивит)
- необичайни мисли или чувства, загуба на контакт с действителността
- кръв в урината
- тремор, треперене
- подут корем
- неритмична сърдечна дейност
- ниско кръвно налягане, при което може да се почувствате замаяни или да припаднете
- сериозни бъбречни проблеми, които се доказват чрез тестове
- нисък брой червени кръвни клетки, който се доказва чрез тестове
- безплодие при мъжете – вижте раздел „Фертилитет“
- панкреатит – признаците са силна болка в стомаха, която се разпространява към гърба.

Редки: може да засегнат до 1 на 1000 души

- обрив
- халюцинации – чуване или виждане на неща, които не съществуват в действителност.

Нежелани реакции при деца и юноши

Следните нежелани реакции е по-вероятно да възникнат при деца:

- треска
- болка в стомаха
- нисък брой бели кръвни клетки.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Симевен

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Прах: Не изисква специални условия на съхранение. Не трябва да се използва след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

След реконституиране:

Химическата и физическата стабилност по време на употреба на реконституирания продукт е доказана в продължение на 12 часа при 25°C след разтваряне с вода за инжекции. Да не се съхранява в хладилник или замразява.

От микробиологична гледна точка приготвеният разтвор трябва да се употреби незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

След разреждане в инфузионни разтвори (натриев хлорид 0,9 %, декстроза 5%, инфузионен разтвор на Рингер или Рингер лактат):

Химическата и физическата стабилност по време на употреба е доказана в продължение на 24 часа при 2 – 8°C (да не се замразява).

От микробиологична гледна точка Симевен инфузионен разтвор трябва да се употреби незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C до

8°C освен ако реконституирането и разреждането са извършени при контролирани и валидирани асептични условия. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Симевен

- Активното вещество е ганцикловир. Всеки стъклен флакон съдържа 500 mg ганцикловир като ганцикловир натрий. След реконституиране на праха 1ml разтвор съдържа 50 mg ганцикловир.
- Другите съставки са натриев хидроксид и хлороводородна киселина.

Как изглежда Симевен и какво съдържа опаковката

Симевен е бял до почти бял прах за концентрат за инфузионен разтвор, който се доставя в еднородов стъклен флакон, с гумена запушалка и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче. Цветът на реконституираните разтвори на Симевен варира от безцветен до светложълт.

Флаконите Симевен се доставят в опаковки по 1 или 5. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба в държавите членки на ЕИП под следните имена:

<{име на държавата членка}> <{име на лекарствения продукт}>

<{име на държавата членка}> <{име на лекарствения продукт}>

Дата на последно преразглеждане на листовката <{ММ /ГГГГ }> <{ месец ГГГГ }>.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА): <http://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА И РАБОТА

За пълната информация за предписване, моля, направете справка с Кратката характеристика на продукта.

Начин на приложение

Внимание:

Ганцикловир трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение на 1 час в концентрация, която не надхвърля 10 mg/ml. Да не се прилага чрез бърза или болус интравенозна инжекция, защото получените прекомерно високи плазмени нива може да повишат токсичността на ганцикловир. Да не се прилага чрез интрамускулна или подкожна инжекция, защото това може да доведе до силно тъканно дразнене поради високото рН (~11) на разтворите на ганцикловир. Не трябва да се надхвърлят препоръчителната доза, честота и скорост на инфузия.

Симевен е прах за инфузионен разтвор. След реконституиране Симевен е безцветен до бледожълтеникав разтвор, практически без видими частици. Инфузията трябва да се прилага във вена с достатъчен кръвен ток, за предпочитане през пластмасова канюла.

При работа със Симевен се изисква повишено внимание.

Тъй като Симевен се счита за потенциално тератогенен и карциногенен за човека, при работа с него се изисква повишено внимание. Да се избягва вдишване или директен контакт с праха, който се съдържа във флаконите, или директен контакт на приготвения разтвор с кожата или лигавиците. Разтворите на Симевен са алкални (рН ~11). Ако настъпи такъв контакт, промийте обилно със сапун и вода, изплакнете обилно очите с чиста вода.

Приготвяне на реконституирания концентрат

Трябва да се използва изцяло асептична техника за реконституиране на лиофилизирания Симевен.

1. Отчупващото се капаче трябва да се отстрани, за да се покаже централната част на гумената запушалка. Изтеглете 10 ml вода за инжекции в спринцовка, след това бавно инжектирайте през центъра на гумената запушалка във флакона, като насочите иглата към стената на флакона. **Да не се използва бактериостатична вода за инжекции, съдържаща парабени (парахидроксибензоати), тъй като те са несъвместими със Симевен.**
2. Флаконът трябва да се завърти внимателно, за да се осигури пълното омокряне на продукта.
3. Флаконът трябва да се върти внимателно няколко минути, за да се получи бистър реконституиран разтвор.
4. Реконституираният разтвор трябва да се провери внимателно, за да е сигурно, че продуктът е разтворен и практически няма видими частици преди разреждане със съвместим разтворител. Цветът на реконституирания разтвор Симевен варира от безцветен до светложълт.

Приготвяне на крайния разреден инфузионен разтвор

Подходящият обем, според теглото на пациента, трябва да се изтегли от флакона със спринцовка и да се разреди допълнително в подходящ инфузионен разтвор. Добавете обем от 100 ml разредител към реконституирания разтвор. Не се препоръчват концентрации на инфузията по-големи от 10 mg/ml.

Определено е, че натриев хлорид, декстроза 5%, разтвори на Рингер или Рингер лактат са химично или физично съвместими със Симевен.

Симевен не трябва да се смесва с други интравенозни продукти.

След това разреденият разтвор трябва да се приложи интравенозно в продължение на 1 час според указанията в точка 4.2. Да не се прилага като интрамускулна или подкожна инжекция, защото това може да доведе до силно тъканно дразнене поради високото рН (~11) на разтвора на ганцикловир.

Изхвърляне

Само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.