

Состав

действующее вещество: ганцикловир;

1 флакон содержит ганцикловира 500 мг (в виде ганцикловира натриевой соли).

Лекарственная форма

Лиофилизат для раствора для инфузий.

Основные физико-химические свойства: лиофилизированная пористая масса или порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусные средства для системного применения. Нуклеозиды и нуклеотиды, за исключением ингибиторов обратной транскриптазы. Ганцикловир.

Код АТХ J05A B06.

Фармакодинамика

Механизм действия

Ганцикловир – синтетический нуклеозидный аналог 2'-дезоксигуанозина, который подавляет репликацию вирусов герпеса как *in vitro*, так и *in vivo*. К ганцикловиру чувствительны такие вирусы человека как цитомегаловирус (ЦМВ), вирусы простого герпеса типов 1 и 2 (HSV-1 и HSV-2), вирус герпеса человека типа 6, 7 и 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), вирус Эпштейна-Барра, вирус ветряной оспы (*Varicella zoster*), вирус гепатита В. Клинические исследования ограничивались оценкой эффективности препарата для больных цитомегаловирусной инфекцией.

В инфицированных ЦМВ клетках ганцикловир фосфорилируется вирусной протеинкиназой UL97 до ганцикловира монофосфата. Дальнейшее фосфорилирование осуществляется с помощью нескольких клеточных киназ с образованием ганцикловира трифосфата, который далее подлежит медленному внутриклеточному метаболизму. Показано, что этот метаболизм происходит в клетках, инфицированных цитомегаловирусом человека и вирусом простого герпеса, при этом после исчезновения ганцикловира из внеклеточной жидкости период внутриклеточного полувыведения составляет соответственно 18 и 6-24 часа. Поскольку фосфорилирование ганцикловира в большей степени зависит от

действия вирусной киназы, оно происходит преимущественно в инфицированных клетках.

Вирусостатическое действие ганцикловира обусловлено подавлением синтеза вирусной ДНК путем: конкурентного ингибирования встраивания дезоксигуанозина трифосфата в ДНК под действием ДНК-полимеразы; включением трифосфата ганцикловира в вирусную ДНК, что приводит к прекращению удлинения вирусной ДНК или очень ограничивает ее удлинение.

Противовирусная активность

Противовирусная активность IC₅₀ ганцикловира относительно цитомегаловируса, определенная *in vitro*, находится в диапазоне от 0,08 мкМ (0,02 мкг/мл) до 14 мкМ (3,5 мкг/мл).

Клиническая эффективность и безопасность

Вирусная резистентность

Возможность развития вирусной резистентности следует рассматривать у пациентов, которые повторно демонстрируют плохой клинический ответ или у которых сохраняется устойчивое выделение вирусов в течение терапии.

Устойчивость цитомегаловируса к ганцикловиру может развиться после длительного лечения или профилактики ганцикловиром при выборочной мутации гена вирусной киназы (UL97), отвечающий за монофосфорилирование ганцикловира, и/или, менее часто, гена вирусной полимеразы (UL54). Вирусы, содержащие мутации в гене UL97, резистентные только к ганцикловиру, тогда как вирусы с мутацией в UL54 резистентные к ганцикловиру, однако могут демонстрировать перекрестную устойчивость к другим противовирусным средствам, действие которых направлено на вирусную полимеразу, и наоборот.

Дети

В проспективном исследовании 36 пациентов детского возраста (от 6 месяцев до 16 лет) с тяжелым иммунодефицитом (больные на ВИЧ и ЦМВ-инфекцию) получали ганцикловир внутривенно в дозе 5 мг/кг в сутки в течение 2 дней, после чего получали ганцикловир перорально в среднем в течение 32 недель. Ганцикловир был эффективным, при этом профиль токсичности был подобный таковому у взрослых. Снижение выявления ЦМВ методом посева или полимеразной цепной реакции было связано с применением ганцикловира. Нейтропения была единственной тяжелой побочной реакцией на препарат, которая наблюдалась во время исследования; хотя ни один ребенок не нуждался в прекращении лечения, 4 из них было необходимо лечение гранулоцитарным

колониестимулирующим фактором (G-CSF) для сохранения абсолютного числа нейтрофилов на уровне > 400 клеток/мм³.

В ретроспективном исследовании с участием 122 детей от 16 дней до 18 лет (средний возраст - 2,5 года), перенесших трансплантацию печени, получали не менее 14 дней ганцикловир в дозе 5 мг/кг 2 раза в сутки, после чего проводился превентивный мониторинг ЦМВ с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). У 43 пациентов риск развития ЦМВ считался высоким, а у 79 - обычным. Бессимптомная ЦМВ-инфекция была обнаружена с помощью ПЦР у 34,4 % пациентов и чаще наблюдалась у тех, кто имел высокий риск, чем у реципиентов с обычным риском (58,1 % по сравнению с 21,8 %, $p = 0,0001$). У 12 пациентов (9,8 %) возникла ЦМВ-инфекция (у 8 из группы высокого риска по сравнению с 4 из группы обычного риска, $p = 0,03$). У 3 пациентов наблюдалось острое отторжение в течение 6 месяцев после выявления ЦМВ, а у 13 пациентов отторжение предшествовало ЦМВ-инфекции. Летальных случаев, вызванных ЦМВ-инфекцией, не было. В общем 38,5 % пациентов не получали противовирусные препараты после проведения первоначальной послеоперационной профилактики.

В ретроспективном анализе безопасность и эффективность ганцикловира сравнивали с соответствующими характеристиками валганцикловира у 92 детей от 7 месяцев до 18 лет (средний возраст - 9 лет), перенесших трансплантацию почек и/или печени. Все дети получали ганцикловир по 5 мг/кг 2 раза в сутки в течение 2 недель после трансплантации. Дети, которых лечили до 2004 года, получали ганцикловир перорально от 30 мг/кг/дозу до 1 г/дозу 3 раза в сутки ($n=41$), тогда как дети, которых лечили после 2004 года, получали валганцикловир в дозе до 900 мг 1 раз в сутки ($n=51$). Общая частота ЦМВ составляла 16 % (15 из 92 пациентов). Время до возникновения ЦМВ-инфекции было сопоставимым в обеих группах.

В рандомизированном контролируемом исследовании 100 новорожденных (≤ 1 месяца) с симптоматической врожденной ЦМВ-инфекцией с поражением ЦНС в течение 6 недель получали ганцикловир 6 мг/кг каждые 12 часов или не получали лечения. Из 100 пациентов, включенных в исследование, 42 соответствовали всем критериям исследования и имели результаты аудиометрического обследования и на исходном уровне, и через 6 месяцев дальнейшего наблюдения. Из них 25 получали ганцикловир и 17 не получали лечения. У 21 из 25 пациентов, получавших ганцикловир, слух в сравнении с исходным уровнем после 6 месяцев улучшился или остался на нормальном уровне по сравнению с 10 из 17 пациентов из контрольной группы (84 % и 59 % соответственно, $p=0,06$). Ни у одного из пациентов, получавших ганцикловир, слух в сравнении с исходным уровнем после 6 месяцев не ухудшился в сравнении

с 7 пациентами в контрольной группе ($p < 0,01$). Через год у 5 из 24 пациентов, получавших ганцикловир, и у 13 из 19 пациентов из контрольной группы слух в сравнении с исходным уровнем ухудшился ($p < 0,01$). В ходе исследования у 29 из 46 пациентов, получавших ганцикловир, наблюдалась нейтропения в сравнении с 9 из 43 пациентов из контрольной группы ($p < 0,1$). Во время исследования было зарегистрировано 9 летальных случаев, 3 - в группе применения ганцикловира и 6 - в контрольной группе. Ни один летальный случай не был связан с исследуемым препаратом.

В рандомизированном контролируемом исследовании III фазы 100 новорожденных от 3 до 33 дней (средний возраст - 12 дней) с тяжелой симптоматической врожденной ЦМВ-инфекцией с поражением ЦНС получали ганцикловир по 6 мг/кг 2 раза в сутки в течение 6 недель ($n=48$) или не получали противовирусное лечение ($n=52$). У младенцев, которые получали ганцикловир, на 6 и 12 месяцах улучшились результаты развития нервной системы по сравнению с теми, кто не получал противовирусное лечение. Хотя пациенты, которые получали ганцикловир, имели меньшую задержку и больше нормальных неврологических показателей, большинство из них все же отставали от показателей нормального развития от 6 недель, 6 месяцев или 12 месяцев. В этом исследовании безопасность не оценивали.

В ретроспективном исследовании изучали эффект противовирусной терапии на отсроченную тугоухость у младенцев с врожденной ЦМВ-инфекцией (в возрасте 4-34 месяцев, средний возраст $10,3 \pm 7,8$ месяца, средний возраст - 8 месяцев). В исследовании с участием 21 новорожденных с нормальным слухом при рождении, у всех участников развивалась отсроченно тугоухость.

Противовирусное лечение состояло из:

- внутривенного применения ганцикловира в дозе 5 мг/кг ежедневно в течение 6 недель с последующим пероральным применением валганцикловира в дозе 17 мг/кг 2 раза в сутки в течение 6 недель, а затем 1 раз в сутки до достижения возраста 1 год, или
- перорального применения валганцикловира в дозе 17 мг/кг 2 раза в сутки в течение 12 недель, а затем 1 раз в сутки в течение 9 месяцев.

В одного ребенка не было необходимости в установлении кохлеарного имплантата, а слух улучшился в 83 % случаев, поражения тугоухостью на исходном уровне. Нейтропения была единственным побочным эффектом, о котором сообщали, и ни у одного пациента не было необходимости в прекращении лечения.

Фармакокинетика

Системная экспозиция ($AUC_{0-\infty}$), наблюдавшаяся у взрослых пациентов с пересаженной печенью после одной инфузии ганцикловира в дозе 5 мг/кг в течение 1 часа, составляла в среднем 50,6 мкг × ч/мл (CV% 40). У пациентов этой популяции максимальная концентрация в плазме (C_{max}) составляла в среднем 12,2 мкг/мл (CV% 24).

Распределение

Объем распределения ганцикловира после введения коррелирует с массой тела. Равновесный объем распределения находится в пределах 0,54-0,87 л/кг. Связывание с белками плазмы крови составляло 1-2 % при концентрации ганцикловира 0,5 и 51 мкг/мл. Ганцикловир проникает в спинномозговую жидкость, где может достигать концентрации 24-67 % от плазменной.

Метаболизм

Ганцикловир в значительной степени не метаболизируется.

Выведение

Ганцикловир выводится преимущественно путем почечной экскреции через клубочковую фильтрацию и активную канальцевую секрецию в неизмененном виде. У больных с нормальной функцией почек более 90 % от внутривенно введенной дозы ганцикловира выделяется с мочой в неизмененном виде в течение 24 часов. Средний системный клиренс находится в диапазоне от $2,64 \pm 0,38$ мл/мин/кг ($n=15$) до $4,52 \pm 2,79$ мл/мин/кг ($n=6$), а почечный клиренс - от $2,57 \pm 0,69$ мл/мин/кг ($n=15$) до $3,48 \pm 0,68$ мл/мин/кг ($n=20$), что соответствует 90-101 % введенного ганцикловира. Период полувыведения у лиц без почечной недостаточности колеблется от $2,73 \pm 1,29$ ($n=6$) до $3,98 \pm 1,78$ ($n=8$) часов.

Линейность/нелинейность

Ганцикловир, введенный внутривенно, демонстрирует линейную фармакокинетику в диапазоне доз 1,6-5,0 мг/кг.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Общий клиренс ганцикловира линейно коррелирует с клиренсом креатинина. У пациентов с нарушениями функции почек легкой, средней и тяжелой степени наблюдался средний системный клиренс 2,1, 1 и 0,3 мл/мин/кг. У пациентов с нарушениями функции почек период полувыведения увеличен. У пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени период полувыведения увеличивался до 10-ти раз (информацию о коррекции дозы, необходимой для

пациентов с нарушениями функции почек, см. в разделе «Способ применения и дозы»).

Пациенты на гемодиализе

Гемодиализ продолжительностью 4 часа снижает концентрацию ганцикловира в плазме крови после внутривенного и перорального введения примерно на 50 %.

При применении прерывистой схемы гемодиализа показатели клиренса ганцикловира составляют от 42 до 92 мл/мин, период полувыведения препарата во время диализа – 3,3-4,5 часа. Фракция ганцикловира, которая удаляется за один сеанс гемодиализа, составляет от 50 до 63 %. При непрерывном диализе клиренс ганцикловира был меньше (4-29,6 мл/мин), но в период до следующего приема препарата из организма удаляется больший процент принятой дозы.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Безопасность и эффективность применения препарата ганцикловира не изучали у пациентов с нарушениями функции печени. Не ожидается, что нарушение функции печени будет влиять на фармакокинетику ганцикловира, поскольку он выводится почками. Поэтому особые рекомендации по изменению дозы отсутствуют (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Дети

Фармакокинетику ганцикловира, который вводили внутривенно в дозе 200 мг/м², изучали в двух исследованиях с участием пациентов от 3 месяцев до 16 лет после трансплантации печени (n=18) и почки (n=25) и оценивали с использованием популяционной фармакокинетической модели.

Клиренс креатинина (КлКр) был идентифицирован как статистически значимая независимая переменная (ковариата) для клиренса ганцикловира, а рост пациента - как статистически значимая независимая переменная для клиренса ганцикловира, объема распределения в равновесном состоянии и периферического объема распределения. Когда такие ковариаты как КлКр и рост были добавлены в модели, были обнаружены очевидные различия фармакокинетики ганцикловира между различными возрастными группами, а возраст, пол и типы трансплантации органа не были значимыми ковариатами в этих популяциях. В таблице 1 приведены расчетные фармакокинетические показатели по возрастным группам.

Фармакокинетические показатели ганцикловира после введения с расчетом дозы по ППТ (200 мг/м²) у пациентов с пересаженной печенью или почкой, представлены как медианы (минимальное–максимальное значение).

Показатели	возраст < 6 лет	возраст от 6 до < 12 лет	возраст от ≥ 12 до ≤ 16 лет
	n=17	n=9	n=17
Клиренс (л/ч.)	4,23 (2,11–7,92)	4,03 (1,88–7,8)	7,53 (2,89–16,8)
Vcent (л)	1,83 (0,45–5,05)	6,48 (3,34–9,95)	12,1 (3,6–18,4)
Vperiph (л)	5,81 (2,9–11,5)	16,4 (11,3–20,1)	27 (10,6–39,3)
Vss (л)	8,06 (3,35–16,6)	22,1 (14,6–30,1)	37,9 (16,5–57,2)
AUC0-24h (мкг × год/мл)	24,3 (14,1–38,9)	40,4 (17,7–48,6)	37,6 (19,2–80,2)
Cmax (мкг/мл)	12,1 (9,17–15)	13,3 (4,73–15)	12,4 (4,57–30,8)

Кроме того, фармакокинетические показатели ганцикловира при внутривенном применении в соответствии со схемой дозирования, одобренной для взрослых (5 мг/кг путем внутривенной инфузии в течение 1 часа), изучались в небольшой группе новорожденных и детей от 9 месяцев до 12 лет с нормальной функцией почек (n=10, средний возраст 3,1 года). Экспозиция, которая определялась как среднее значение AUC0-∞ в день 1 (n = 10) и AUC0-12 в день 14 (n=7), составила $19,4 \pm 7,1$ и $24,1 \pm 14,6$ мкг×ч/мл с показателями Cmax $7,59 \pm 3,21$ мкг/мл (день 1) и $8,31 \pm 4,9$ мкг/мл (день 14) соответственно. С применением дозирования по массе тела в этом исследовании наблюдалась тенденция к более низкой экспозиции у детей младшего возраста. У детей до 5 лет средние величины AUC0-∞ в день 1 (n=7) и AUC0-12h в день 14 (n=4) составляли $17,7 \pm 5,5$ и $17,1 \pm 7,5$ мкг×ч/мл.

Режим дозирования ганцикловира для внутривенного применения, который рассчитывается по показателю ППТ и функции почек ($3 \times \text{ППТ} \times \text{КлКр}$), является производным от режима дозирования детям валганцикловира и обеспечивает подобные величины экспозиции ганцикловира у детей от рождения до 16 лет (см. таблицу 2).

Смоделированные* показатели AUC0-24h (мкг×ч/мл) ганцикловира для детей, получавших лечение ганцикловиrom в дозе рассчитанной по формуле $3 \times \text{ППТ} \times \text{КлКр}$, что применялась путем инфузии в течение 1 часа

Показатели	возраст < 4 мес.	возраст от ≥ 4 мес. до ≤ 2 лет	возраст от > 2 до < 6 лет	возраст от ≥ 6 до < 12 лет	возраст от ≥ 12 до ≤ 16 лет	Все пациенты
Количество детей в модели	781	384	86	96	126	1 473

Медиана	55,6	56,9	54,4	51,3	51,4	55,4
Средняя величина	57,1	58,0	55,1	52,6	51,8	56,4
Мин.	24,9	24,3	16,5	23,9	22,6	16,5
Макс.	124,1	133,0	105,7	115,2	94,1	133,0
Пациенты с AUC < 40 мкг × ч/мл	89 (11 %)	38 (10 %)	13 (15 %)	23 (24 %)	28 (22 %)	191 (13 %)
Пациенты с AUC 40-60 мкг × ч/мл	398 (51 %)	195 (51 %)	44 (51 %)	41 (43 %)	63 (50 %)	741 (50 %)
Пациенты с AUC > 60 мкг × ч/мл	294 (38 %)	151 (39 %)	29 (34 %)	32 (33 %)	35 (28 %)	541 (37 %)

AUC (площадь под кривой «плазменная концентрация-время»); ППТ (площадь поверхности тела); КлКр (клиренс креатинина); макс. (максимум); мин. (минимум).

* Моделирование было выполнено с использованием валидированной фармакокинетической модели для популяции детей и демографических данных детей, получавших лечение валганцикловиром или ганцикловиром в клинических исследованиях (n=1473 записей данных)

Больные пожилого возраста

Исследования с участием лиц старше 65 лет не проводились.

Показания

Ганцикловир-Фармекс показан взрослым и подросткам ≥ 12 лет для:

лечения цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции у пациентов с иммунодефицитом; предупреждение ЦМВ инфекции путем превентивной терапии у пациентов с медикаментозной иммуносупрессией (например, после трансплантации органа или химиотерапии рака).

Ганцикловир-Фармекс также показан детям от рождения для:

- предупреждение ЦМВ инфекции путем универсальной профилактики у пациентов с медикаментозной иммуносупрессией (например, после трансплантации органа или химиотерапии рака).

Следует руководствоваться официальными рекомендациями относительно надлежащего применения противовирусных средств.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к ганцикловиру, валганцикловиру или к другому компоненту препарата.

Кормление грудью.

Особые меры безопасности.

Предостережение при приготовлении раствора ганцикловира

Поскольку ганцикловир считается потенциально тератогенным и канцерогенным для человека, обращаться с препаратом следует с осторожностью.

Следует избегать ингаляции или прямого контакта с порошком, который содержится во флаконах, или прямого контакта восстановленного раствора с кожей или слизистыми оболочками. Раствор ганцикловира щелочной (рН примерно 11). Эту операцию рекомендуется проводить в полиэтиленовых перчатках и защитных очках.

При попадании ганцикловира на кожу или слизистые оболочки, это место необходимо тщательно промыть водой с мылом; глаза необходимо промывать стерильной или проточной водой, если нет стерильной.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Фармакокинетические взаимодействия

Пробенецид. Применение пробенецида с пероральным ганцикловиrom приводит к статистически значимому снижению почечного клиренса ганцикловира, что, в свою очередь, приводит к статистически значимому росту экспозиции. Подобные эффекты ожидаются также в случае одновременного внутривенного применения ганцикловира и пробенецида. Таким образом, пациентов, принимающих пробенецид и ганцикловир, следует тщательно наблюдать на предмет токсичности ганцикловира.

Диданозин. Установлено, что при одновременном применении диданозина и ганцикловира концентрации диданозина в плазме крови устойчиво повышаются. При внутривенном введении ганцикловира в дозах 5-10 мг/кг в сутки AUC диданозина увеличивается на 38-67 %. Клинически значимых изменений концентраций ганцикловира при этом не было. Однако с учетом повышения плазменных концентраций диданозина при наличии ганцикловира больных необходимо тщательно наблюдать относительно токсичности диданозина (см. раздел «Особенности применения»).

Другие антиретровирусные препараты. Изоферменты цитохрома P450 не участвуют в метаболизме ганцикловира. Как следствие, фармакокинетические взаимодействия с ингибиторами протеазы и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы не ожидаются.

Фармакодинамические взаимодействия

Имипенем/циластатин. У больных, которые одновременно получают ганцикловир и имипенем/циластатин, наблюдаются судороги. Эти препараты необходимо назначать в комбинации с ганцикловиром только тогда, когда возможные преимущества превышают риск (см. раздел «Особенности применения»).

Зидовудин. Зидовудин и ганцикловир могут приводить к нейтропении и анемии. Фармакодинамическое взаимодействие может возникнуть во время одновременного применения этих лекарственных средств. Некоторые пациенты могут плохо переносить сопутствующее лечение полными дозами этих лекарственных средств (см. раздел «Особенности применения»).

Другие возможные взаимодействия

Возможно усиление токсичности при применении ганцикловира одновременно с другими лекарственными средствами, которые могут оказывать миелосупрессивное действие или приводить к возникновению почечной недостаточности. К ним относятся антибактериальные средства (например, дапсон, пентамидин, флуцитозин, амфотерицин В, триметоприм/сульфаметоксазол); иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус, микофенолата мофетил); антинеопластические средства (например, винкристин, винбластин, доксорубин и гидроксимочевина); нуклеозиды (в частности зидовудин, ставудин и диданозин), аналоги нуклеотида (в частности тенофовир, адефовир). Поэтому указанные лекарственные средства следует назначать одновременно с ганцикловиром только в случае, когда польза от лечения превышает этот риск (см. раздел «Особенности применения»).

Дети

Исследования взаимодействия проводились исключительно у взрослых.

Особенности применения

Перекрестная повышенная чувствительность

В связи с подобием химической структуры ганцикловира, ацикловира и пенцикловира между этими лекарственными средствами возможные реакции перекрестной повышенной чувствительности. Поэтому при назначении ганцикловира пациентам с повышенной чувствительностью к ацикловиру или пенцикловиру (или к их неактивным формам (пролекарства), валганцикловира или фамцикловира соответственно), следует соблюдать осторожность.

Мутагенность, тератогенность, канцерогенность, фертильность и контрацепция

До начала лечения ганцикловиром пациентов следует предупредить о возможном риске для плода. В исследованиях на животных ганцикловир оказывал мутагенное, тератогенное и канцерогенное действие, а также подавлял фертильность. Учитывая результаты клинических и доклинических исследований, считается вероятным, что ганцикловир может вызывать временное или постоянное ингибирование сперматогенеза (см. разделы «Применение в период беременности или кормления грудью» и «Побочные реакции»).

Ганцикловир обладает потенциальным тератогенным и канцерогенным действием и может вызвать врожденные пороки развития и злокачественные новообразования. Во время лечения ганцикловиром и в течение 30 дней после лечения необходимо рекомендовать женщинам репродуктивного возраста использовать надежные методы контрацепции. Мужчинам рекомендуется использовать барьерный метод контрацепции во время лечения и не менее 90 дней после его завершения, если только не доказано, что женщина-партнер не имеет риска забеременеть (см. разделы «Применение в период беременности или кормления грудью» и «Побочные реакции»).

Применение ганцикловира требует чрезвычайной осторожности, особенно детям из-за возможности удаленной канцерогенности и токсического влияния на репродуктивную функцию. Следует тщательно рассматривать преимущества лечения в каждом отдельном случае и четко учитывать риски.

Миелосупрессия

Ганцикловир следует с осторожностью применять пациентам с имеющейся гематологической цитопенией или гематологической цитопенией в анамнезе, связанной с применением лекарственных средств, а также пациентам, которые получают радиотерапию.

У больных, получавших лечение ганцикловиром, наблюдались случаи тяжелой лейкопении, нейтропении, анемии, тромбоцитопении, панцитопении и угнетения функции костного мозга. Ганцикловир не следует назначать, если абсолютное число нейтрофилов менее 500 клеток в 1 мкл или число тромбоцитов менее 25000 в 1 мкл или уровень гемоглобина менее 8 г/дл (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочные реакции»).

В ходе лечения рекомендуется мониторировать развернутую формулу крови, включая число тромбоцитов. Усиленный гематологический мониторинг может потребоваться для пациентов с нарушениями функции почек, а также для новорожденных и младенцев (см. раздел «Побочные реакции»). В течение первых 14 дней применения рекомендуется проводить исследование количества лейкоцитов (желательно дифференцированный подсчет) через день у пациентов с низким исходным уровнем нейтрофилов (<1000 нейтрофилов/мкл), пациентов, у которых наблюдалась лейкопения во время предыдущей терапии другими миелотоксическими средствами, а также у пациентов с нарушениями функции почек этот мониторинг следует проводить ежедневно.

Пациентам, у которых развивается тяжелая лейкопения, нейтропения, анемия и/или тромбоцитопения, рекомендуется лечение гематopoэтическими факторами роста и/или прерывание лечения (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочные реакции»).

Нарушения функции почек

Пациенты с нарушениями функции почек имеют повышенный риск развития токсичности (особенно гематологической токсичности). Следует проводить коррекцию дозы препарата (см. разделы «Фармакокинетика в особых группах пациентов» и «Способ применения и дозы»).

Применение с другими лекарственными средствами

У больных, получающих имипенем/циластатин и ганцикловир, описано развитие судорог, поэтому ганцикловир не следует назначать одновременно с имипенемом/циластатином, если только потенциальные преимущества терапии не превышают возможного риска (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Одновременный прием ганцикловира и диданозина или препаратов, обладающих миелосупрессивным или нефротоксическим действием, следует тщательно контролировать, поскольку одновременное применение может привести к развитию аддитивной токсичности (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Вспомогательные вещества

Данное лекарственное средство в дозировке 500 мг содержит 2 ммоль (45 мг) натрия. Это следует учитывать пациентам, которые контролируют уровень натрия.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Применение ганцикловира может существенно влиять на управление автотранспортом и работу с другими механизмами (см. раздел «Побочные реакции»).

Применение в период беременности или кормления грудью

Фертильность

В небольшом клиническом исследовании с участием пациентов после трансплантации почек, получавших ганцикловир для профилактики ЦМВ-инфекции в течение периода до 200 дней, продемонстрировано влияние валганцикловира/ганцикловира на сперматогенез со снижением плотности спермы и подвижности сперматозоидов, которые определялись после завершения лечения. Этот эффект был обратным. Примерно через 6 месяцев после отмены ганцикловира средняя плотность спермы и подвижность восстановились до уровней, сопоставимых с такими, которые наблюдались в группах контроля, не получавших лечения.

В исследованиях на животных ганцикловир вызвал нарушения фертильности у самцов и самок мышей, а также подавлял сперматогенез и вызывал атрофию яичек у мышей, крыс и собак при применении в дозах, которые считались клинически значимыми.

Учитывая результаты клинических и доклинических исследований, считается вероятным, что ганцикловир может вызвать временное или постоянное угнетение сперматогенеза у человека (см. раздел «Особенности применения»).

Беременность

Нет данных о безопасности применения ганцикловира беременным. Однако ганцикловир быстро проникает через плацентарный барьер. В исследованиях на животных применение ганцикловира было связано с возникновением репродуктивной токсичности и тератогенностью. Поэтому ганцикловир не следует применять беременным, кроме случаев, когда клиническая необходимость в лечении женщины превышает возможный тератогенный риск для плода.

Контрацепция

Женщинам репродуктивного возраста следует рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение не менее 30 дней после лечения, поскольку возможно возникновение репродуктивной токсичности и тератогенности. Пациентам-мужчинам необходимо рекомендовать использовать барьерные методы контрацепции в течение и по меньшей мере 90 дней после лечения ганцикловиром, если только не доказано, что женщина-партнер не имеет риска забеременеть.

Период кормления грудью

Неизвестно, проникает ли ганцикловир в грудное молоко у людей, однако нельзя исключить, что ганцикловир может проникать в грудное молоко и вызвать серьезные нежелательные реакции у ребенка. Данные, полученные в ходе исследований на животных, показывают, что ганцикловир экскретируется в молоко в период лактации у крыс. Поэтому кормление грудью следует прекратить при лечении ганцикловиром.

Способ применения и дозы

Раствор, полученный путем разведения стерильного порошка, предназначенный только для внутривенного введения, преимущественно с использованием пластиковой канюли и в вену с адекватным потоком крови. Не следует применять быстрые или болюсные внутривенные инъекции. Токсичность ганцикловира может расти вследствие чрезмерных уровней в плазме крови. Внутримышечные и подкожные инъекции препарата могут привести к тяжелому раздражению тканей в связи с высоким pH (9-11) раствора Ганцикловира-Фармекс.

Нельзя превышать рекомендуемые дозы, частоту или скорость инфузии.

Лечение ЦМВ-инфекции

Взрослые и подростки старше 12 лет с нормальной функцией почек.

Начальное (индукционное) лечение: внутривенная инфузия 5 мг/кг с постоянной скоростью в течение 1 часа 2 раза в сутки (каждые 12 часов (10 мг/кг/сутки) в течение 14-21 дня.

Длительное (поддерживающее) лечение: у больных, у которых не восстановилась иммунная система, в связи с чем сохраняется риск рецидива ЦМВ-ретинита, можно применять поддерживающее лечение – по 5 мг/кг путем внутривенной инфузии на протяжении 1 часа однократно ежедневно на протяжении 7 дней или по 6 мг/кг однократно ежедневно на протяжении 5 дней в неделю. Продолжительность поддерживающего лечения определяют индивидуально.

Лечение прогрессирующего заболевания: любому пациенту с прогрессированием ЦМВ-инфекции как при проведении поддерживающего лечения, так и после отмены применения ганцикловира лечение можно восстановить по схеме индукционного лечения.

Дети от рождения до 12 лет.

Имеющуюся на сегодняшний день информацию по применению препарата детям изложено в разделе «Фармакологические свойства», однако никаких рекомендаций относительно дозирования предоставить нельзя.

Профилактика заболевания ЦМВ путем превентивной терапии

Взрослые и подростки возрастом ≥ 12 лет с нормальной функцией почек.

Индукционный режим: по 5 мг/кг путем внутривенной инфузии в течение 1 часа каждые 12 часов (10 мг/кг/сутки) в течение 7-14 дней.

Поддерживающий режим: по 5 мг/кг путем внутривенной инфузии в течение 1 часа однократно ежедневно в течение 7 дней или по 6 мг/кг однократно ежедневно в течение 5 дней в неделю.

Дети от рождения до 12 лет.

Имеющуюся на сегодняшний день информацию по применению препарата детям изложено в разделе «Фармакологические свойства», однако никаких рекомендаций относительно дозирования предоставить нельзя.

Профилактика заболевания ЦМВ путем универсальной профилактики

Взрослые и подростки старше 16 лет: 5 мг/кг путем внутривенной инфузии в течение 1 часа однократно ежедневно в течение 7 дней или 6 мг/кг однократно ежедневно в течение 5 дней в неделю. Продолжительность профилактики

определяют на основании риска ЦМВ-инфекции.

Дети от рождения до ≤ 16 лет.

Имеющуюся на сегодняшний день информацию по применению препарата детям изложено в разделе «Фармакологические свойства», однако никаких рекомендаций относительно дозирования нельзя предоставить.

Рекомендованную разовую дозу ганцикловира, которую вводят путем инфузии в течение одного часа, рассчитывают на основе ППТ, определенной по формуле ППТ Мостеллера (Mostellar) и КлКр, определяемого по формуле Шварца (Schwartz). Формулы расчета приведены ниже. Продолжительность универсальной профилактики следует определять индивидуально, с учетом риска развития ЦМВ-инфекции.

Доза для детей (мг) = $3 \times \text{ППТ} \times \text{КлКр}$ (см. ниже формулу ППТ Мостеллера и формулу КлКр Шварца).

Если рассчитанный по формуле Шварца КлКр превышает 150 мл/мин/1,73 м², тогда максимальная величина, которую следует применять в формуле, составляет 150 мл/мин/ 1,73 м²

Клиренс креатинина (мл/мин)	Индукционная доза	Поддерживающая доза
> 70	5 мг/кг каждые 12 часов	5 мг/кг в сутки
50-69	2,5 мг/кг каждые 12 часов	2,5 мг/кг в сутки
25-49	2,5 мг/кг в сутки	1,25 мг/кг в сутки
10-24	1,25 мг/кг в сутки	0,625 мг/кг в сутки
< 10	1,25 мг/кг 3 раза/неделю после гемодиализа	0,625 мг/кг 3 раза/неделю после гемодиализа

Поскольку пациентам с нарушениями функции почек рекомендуется проводить коррекцию дозы, следует контролировать уровень креатинина сыворотки крови или расчетный клиренс креатинина.

Больные с нарушениями функции печени

Безопасность и эффективность применения ганцикловира не изучали у пациентов с нарушением функции печени (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Больные с тяжелой лейкопенией, выраженной нейтропенией, анемией, тромбоцитопенией и панцитопенией (см. раздел «Особенности применения» до

начала терапии).

Если во время лечения ганцикловиром наблюдается значительное снижение количества клеток крови, следует рассмотреть возможность лечения гематopoэтическими факторами роста и/или прерывание лечения (см. разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»).

Больные пожилого возраста. Эффективность и безопасность применения ганцикловира у лиц пожилого возраста не изучались. Поскольку у лиц пожилого возраста функция почек нередко снижена, ганцикловир им необходимо назначать строго с учетом функции почек (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Дети. Существует ограниченный опыт лечения детей в возрасте до 12 лет (см. разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»). Сообщенные побочные реакции были подобны тем, которые наблюдались у взрослых. Однако применение ганцикловира детям требует чрезвычайной осторожности в результате возможного длительного канцерогенного действия и репродуктивной токсичности. Преимущество от лечения должно преобладать риски. Ганцикловир не показан для лечения врожденной и неонатальной ЦМВ-инфекции.

Способ применения

Внимание:

Ганцикловир следует вводить путем внутривенной инфузии в течение 1 часа в концентрации, не превышающей 10 мг/мл. Нельзя вводить путем быстрой или болюсной инъекции, поскольку токсичность ганцикловира может возрасти из-за его чрезмерного уровня в плазме крови.

Нельзя вводить путем внутримышечной или подкожной инъекции, поскольку это может привести к тяжелому раздражению тканей из-за высокого pH (~ 11) раствора ганцикловира (см. раздел «Побочные реакции»).

Нельзя превышать рекомендованные дозы, частоту или скорость инфузии.

Ганцикловир-Фармекс – это лиофилизат (порошок) для приготовления раствора для инфузий. После восстановления препарат Ганцикловир-Фармекс представляет собой раствор от бесцветного до светло-желтого цвета, практически без видимых частиц.

Инфузию следует проводить в вену с соответствующим потоком крови, желательно через пластиковую канюлю.

Приготовление восстановленного концентрата

Приготовление концентрата следует проводить в асептических условиях.

1. Следует снять колпачок для того, чтобы иметь доступ к центральной части резиновой пробки. 10 мл воды для инъекций набирают в шприц, и медленно переносят во флакон через центр резиновой пробки. Нельзя использовать бактериостатическую воду для инъекций, содержащую парабены (парагидроксibenзоаты), поскольку они несовместимы с препаратом Ганцикловир-Фармекс.
2. Флакон следует мягко струсить, чтобы обеспечить полное смачивание лиофилизата.
3. Флакон следует мягко поворачивать круговыми движениями в течение нескольких минут, для того чтобы получить полностью восстановленный раствор.
4. Восстановленный раствор следует тщательно осмотреть для выявления механических примесей перед разведением совместимым растворителем. Цвет восстановленного раствора препарата Ганцикловир-Фармекс может быть от бесцветного до светло-желтого.

Приготовление конечного разбавленного раствора для инфузий.

Из флакона отбирается нужный объем, рассчитанный по массе тела больного, и дальше разводится в 100 мл соответствующего инфузионного растворителя. Не рекомендуется применять инфузионные растворы с концентрацией выше 10 мг/мл. С ганцикловиром совместимы такие инфузионные растворы: 0,9 % раствор натрия хлорида 5 % раствор глюкозы; раствор Рингера и раствор Рингер-лактата. Не следует смешивать Ганцикловир-Фармекс с другими препаратами для внутривенного применения.

Разведенный раствор не следует вводить дольше 1 часа, как указано в разделе «Способ применения и дозы».

Раствор, восстановленный водой для инъекций, продемонстрировал химическую и физическую стабильность в течение 12 часов при хранении при температуре 25 °С. Восстановленный раствор не следует хранить в холодильнике или замораживать.

С микробиологической точки зрения восстановленный раствор следует использовать немедленно, иначе срок и условия хранения перед применением являются ответственностью пользователя.

Разведенный раствор для инфузий демонстрировал химическую и физическую стабильность в течение 24 часов при температуре 2-8 °С. Готовый раствор для инфузий не следует замораживать. С микробиологической точки зрения готовый раствор для инфузий препарата Ганцикловир-Фармекс следует использовать немедленно, иначе срок и условия хранения перед применением является ответственностью пользователя. При этом срок годности не должен превышать 24 ч при температуре 2-8 °С, если восстановление и разведение происходило в контролируемых и валидизированных асептических условиях.

Неиспользованный препарат или отходы следует утилизировать согласно требованиям.

Дети

Существует ограниченный опыт лечения детей до 12 лет (см. разделы «Фармакологические свойства», «Показания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Особенности применения», «Способ применения и дозы», «Передозировка» и «Побочные реакции»).

Передозировка

Симптомы

О случаях передозировки ганцикловиром (некоторые с летальным исходом) сообщали во время проведения клинических исследований и при послерегистрационном применении препарата. Большинство сообщений не были связаны с возникновением каких-либо побочных реакций или включали одну или более побочных реакций с перечня, приведенного ниже:

- гематологическая токсичность: миелосупрессия, в частности панцитопения, лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения, недостаточность костного мозга;
- гепатотоксичность: гепатит, нарушение функции печени;
- почечная токсичность: усиление гематурии у больных с имеющимися до этого нарушениями функции почек, острая почечная недостаточность, повышение уровня креатинина;
- желудочно-кишечная токсичность: боль в животе, диарея, рвота;
- нейротоксичность: генерализованный тремор, судороги.

Лечение

Ганцикловир выводится во время гемодиализа; таким образом, для снижения его уровня в плазме крови пациентов, которым введено избыточное количество препарата, можно применять гемодиализ (см. раздел «Фармакокинетика»).

Дополнительная информация относительно особых групп пациентов

Почечная недостаточность: ожидается, что передозировка ганцикловиром может привести к повышению почечной токсичности у пациентов с почечной недостаточностью (см. раздел «Особенности применения»).

Дети

Конкретная информация отсутствует.

Побочные реакции

Общий профиль безопасности

Примечание: валганцикловир является неактивной формой (пролекарство) ганцикловира, и побочные реакции, связанные с применением валганцикловира, можно ожидать в случае применения ганцикловира. Ганцикловир для перорального применения больше не производится, но побочные реакции, о которых сообщали во время его применения, можно ожидать у пациентов, получающих ганцикловир внутривенно. Поэтому перечень включает побочные реакции, которые наблюдались при внутривенном или пероральном применении ганцикловира или валганцикловира.

У пациентов, которых лечили ганцикловиром/валганцикловиром, наиболее серьезными и частыми побочными реакциями были нейтропения, анемия и тромбоцитопения. Другие побочные реакции приведены ниже.

Частота побочных реакций, приведенная ниже, полученная из объединенных данных группы ВИЧ-инфицированных пациентов (n=1704), которые получали поддерживающую терапию ганцикловиром или валганцикловиром. Исключением является агранулоцитоз, гранулоцитопения и анафилактические реакции; данные об их частоте получены в постмаркетинговом периоде. Побочные реакции приведены в соответствии с классами систем органов MedDRA, их частота определена по следующим категориям: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $<1/100$), редко ($\geq 1/10,000$, $<1/1000$).

Общий профиль безопасности ганцикловира/валганцикловира сопоставим в популяциях ВИЧ-инфицированных пациентов и пациентов, перенесших трансплантацию органов, за исключением того, что о отслойке сетчатки сообщалось только у ВИЧ-инфицированных пациентов с ЦМВ-ретинитом. Однако

есть определенные различия в частоте некоторых реакций. Внутривенное применение ганцикловира связано с меньшим риском возникновения диареи по сравнению с пероральным применением валганцикловира. О повышении температуры тела, кандидозных инфекциях, депрессии, тяжелой нейтропении (АКН <500/мкл) и кожных реакциях чаще сообщают у ВИЧ-инфицированных пациентов. Почечную и печеночную дисфункцию чаще наблюдали у пациентов, перенесших трансплантацию органов.

Инфекции и инвазии: очень часто – кандидозные инфекции, в частности кандидоз ротовой полости, инфекции верхних отделов респираторного тракта; часто – сепсис, грипп, воспаление подкожной клетчатки (целлюлит), инфекция мочевыводящих путей.

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

Со стороны иммунной системы: часто – повышенная чувствительность; нечасто – анафилактические реакции*.

Со стороны обмена веществ, метаболизма: очень часто – снижение аппетита; часто – снижение массы тела.

Психические расстройства: часто – депрессия, спутанность сознания, тревога; нечасто – возбуждение, психотические расстройства, нарушения мышления, галлюцинации.

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

Со стороны органов зрения: часто – отек роговицы, отслойка сетчатки, плавающие помутнения стекловидного тела, боль в глазах, нарушение зрения, конъюнктивит.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: часто – боль в ушах; нечасто – глухота.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – аритмия.

Сосудистые расстройства: часто – артериальная гипотензия.

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

Со стороны пищеварительного тракта: очень часто – диарея, тошнота, рвота, боль в животе; часто – абдоминальная боль в верхней части живота, запор, метеоризм, дисфагия, диспепсия, ощущение растяжения живота, язвы в ротовой полости, панкреатит.

Со стороны гепатобилиарной системы: часто – повышение уровня щелочной фосфатазы в крови и АСТ, нарушение функции печени, повышение уровня АЛТ.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень часто – дерматит; часто – ночная потливость, зуд, сыпь, алопеция; нечасто – сухость кожи, крапивница.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – боль в мышцах, боль в суставах, боль в спине, судороги в мышцах.

Со стороны мочевыделительной системы: часто – снижение почечного клиренса креатинина, нарушение функции почек, повышение уровня креатинина в крови; нечасто – гематурия, почечная недостаточность.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто – мужское бесплодие.

Общие нарушения: очень часто – лихорадка, слабость; часто – боль, озноб, недомогание, астения, реакции в месте инъекции; нечасто – боль в грудной клетке.

* Информация о частоте возникновения побочных реакций получено при постмаркетинговом применении, все остальные категории по частоте основываются на данных, полученных в ходе клинических исследований.

Описание отдельных побочных реакций

Нейтропения. Риск возникновения нейтропении невозможно предсказать на основе количества нейтрофилов перед лечением. Нейтропения обычно возникает в течение первой или второй недели индукционного лечения и после применения кумулятивной дозы ≤ 200 мг/кг. Количество клеток обычно нормализуется в течение 2-5 дней после отмены препарата или снижения дозы (см. раздел «Особенности применения»).

Тяжелая нейтропения. О тяжелой нейтропении чаще сообщали у ВИЧ-инфицированных пациентов (14 %), которые получали поддерживающую терапию валганцикловиром, ганцикловиром внутрь или внутривенно (n=1704), чем у пациентов после трансплантации органов, которые получали валганцикловир или ганцикловир перорально. У пациентов, получавших валганцикловира или ганцикловира для перорального применения к 100 дню после трансплантации, частота тяжелой нейтропении составила 5 % и 3 %

соответственно, тогда как у пациентов, получавших валганцикловир к 200 дню после трансплантации, частота тяжелой нейтропении составляла 10 %.

Тромбоцитопения. Пациенты с низким исходным количеством тромбоцитов (<100 000/мкл) имеют повышенный риск развития тромбоцитопении. Пациенты с ятрогенной иммуносупрессией вследствие лечения иммуносупрессивными лекарственными средствами имеют больший риск возникновения тромбоцитопении, чем пациенты со СПИДом (см. раздел «Особенности применения»). Тяжелая тромбоцитопения может быть связана с потенциально угрожающим для жизни кровотечением.

Судороги. У пациентов, которые одновременно принимали имипенем-циластатин и ганцикловир, наблюдались судороги (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»).

Отслоение сетчатки. Об этой побочной реакции сообщалось только во время исследований с участием ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших ганцикловир для лечения ЦМВ-ретинита.

Реакции в месте инъекции. У пациентов, которым применяют ганцикловир, часто возникают реакции в месте инъекции. Ганцикловир следует применять в соответствии с рекомендациями, изложенными в разделе «Способ применения и дозы», с целью снижения риска местного раздражения тканей.

Дети

Официальные исследования безопасности применения ганцикловира детям ≤ 12 лет не проводились, однако на основе опыта применения валганцикловира, неактивной формы (пролекарства) ганцикловира, общий профиль безопасности активной формы у детей и взрослых пациентов подобный. Нейтропения возникает чаще у детей, но корреляции между возникновением нейтропении и инфекциями у детей нет. Более высокий риск развития цитопении у новорожденных и младенцев требует тщательного контроля числа клеток крови в этих возрастных группах.

Существуют лишь ограниченные данные по применению валганцикловира или ганцикловира новорожденным или младенцам с ВИЧ/СПИДом или симптоматической врожденной ЦМВ-инфекцией, однако профиль безопасности соответствует известному профилю безопасности валганцикловира/ганцикловира.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 500 мг во флаконе, по 1 флакону в контурной ячейковой упаковке, по 1 контурной ячейковой упаковке в пачке из картона.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ООО «ФАРМЕКС ГРУП».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 08301, Киевская обл., город Борисполь, улица Шевченко, дом 100.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).