

## **Состав**

*действующее вещество:* ганцикловир;

1 флакон содержит ганцикловира 500 мг (в виде ганцикловира натриевой соли 543 мг).

## **Лекарственная форма**

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

*Основные физико-химические свойства:* лиофилизат (твердое вещество) от белого до 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, что подавляет репликацию вирусов герпеса как *in vitro*, так и *in vivo*. К ганцикловиру чувствительные 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-Барр (ВЭБ), вирус ветряной оспы (*Varicella zoster*), вирус гепатита В. Клинические исследования ограничивались оценкой эффективности препарата у больных цитомегаловирусная инфекция.

В инфицированных ЦМВ клетках ганцикловир вначале фосфорилируется вирусной протеинкиназой UL97 к ганцикловира монофосфата. Следующее фосфорилирование осуществляется с помощью нескольких клеточных киназ с образованием ганцикловира трифосфата, который в дальнейшем 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.

Вирусостатичное действие ганцикловира обусловлено подавлением синтеза вирусной ДНК путем: (1) конкурентного ингибирования встраивания дезоксигуанозина трифосфата в ДНК под действием ДНК-полимеразы; (2) включением трифосфата ганцикловира в вирусную ДНК, что приводит к прекращению удлинения вирусной ДНК или очень ограниченного удлинения.

### Противовирусная активность

Противовирусная активность IC 50 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, повторно демонстрируют плохую клинический ответ или у которых сохраняется устойчивое выделение вирусов в течение терапии. Устойчивость цитомегаловируса к ганцикловиру может развиваться после длительного лечения или профилактики ганцикловиrom 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 ганцикловира, тогда как вирусы с мутацией в UL54 резистентные к ганцикловира, однако могут демонстрировать перекрестную устойчивость к другим противовирусным средствам, действие которых направлено на вирусную полимеразу.

### Дети

В проспективном исследовании 36 пациентов детского возраста (от 6 месяцев до 16 лет) с тяжелым иммунодефицитом (больные ВИЧ и ЦМВ-инфекцию) получали ганцикловир внутривенно в дозе 5 мг/кг в сутки в течение 2 дней, после чего принимали 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; и хотя ни один ребенок не нуждался прекращения лечения, 4 из них было необходимое лечение гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF) для сохранения абсолютного числа нейтрофилов на уровне > 400 клеток/мм<sup>3</sup>.

В ретроспективном исследовании 122 детей (в возрасте 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 дважды в сутки, после чего проводился превентивный мониторинг ЦМВ с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). В 43 пациентов риск развития ЦМВ считался высоким, а в 79 - обычным. Бессимптомная ЦМВ-инфекция была обнаружена с помощью ПЦР в 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 (в 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, но у 13 пациентов ЦМВ-инфекции предшествовало отторжения. Случаев смерти, вызванной 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 (в возрасте от 7 месяцев до 18 лет, средний возраст - 9 лет), перенесших трансплантацию почек и/или печени. Все дети получали ганцикловир по 5 мг/кг дважды 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 три раза в сутки ( $n = 41$ ), тогда как дети, которых лечили после 2004 года, получали валганцикловира в дозе до 900 мг раз в сутки ( $n = 51$ ). Общая частота ЦМВ составила 16% (15 из 92 пациентов). Время до возникновения ЦМВ-инфекции был сопоставимым в обеих группах.

В рандомизированном контролируемом исследовании 100 новорожденных (в возрасте  $\leq 1$  месяца) с симптоматической врожденной ЦМВ-инфекцией с поражением ЦНС в течение 6 недель получали ганцикловир 6 мг/кг каждые 12 часов или не получавших 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, которые получали ганцикловир, слух по сравнению с исходным уровнем до 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 по сравнению с исходным уровнем до 6 месяцев не ухудшился по сравнению 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 по сравнению с исходным уровнем ухудшился ( $p < 0,01$ ).

В ходе исследования у 29 из 46 пациентов, получавших ганцикловир, наблюдалась нейтропения в сравнении с 9 по 43 пациентов из контрольной группы ( $p < 0,1$ ). В ходе исследования было 9 случаев смерти, 3 - в группе применения ганцикловира и шестой контрольной группе. Ни одна смерть не была связана с исследуемым препаратом.

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

В ретроспективном исследовании изучали влияние противовирусной терапии на отсроченную тугоухость у младенцев с врожденной ЦМВ-инфекцией (в возрасте 4-34 месяцев, средний возраст  $10,3 \pm 7,8$  месяца, медиана возраста - 8 месяцев). В исследовании с участием 21 новорожденных с нормальным слухом при рождении у всех участников развивалась отсрочено 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 дважды в сутки в течение 6 недель, а затем один раз в сутки до достижения возраста 1 год или
- перорального применения валганцикловира в дозе 17 мг/кг дважды в сутки в течение 12 недель, а затем один раз в сутки в течение 9 месяцев.

У одного ребенка не было необходимости в установлении кохлеарного имплантата, а слух улучшился у 83% случаев тугоухости, имеющейся 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 однократного 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<sub>max</sub>) 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. Связь с белками плазмы крови составлял 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 неизменном виде. У больных с нормальной функцией почек более 90% внутривенно введенной дозы ганцикловира выделяется с мочой в неизменном 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.

### Пациенты с почечной недостаточностью

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

## Пациенты на гемодиализе

Гемодиализ продолжительностью 4 часа снижает концентрацию ганцикловира в плазме крови после парентерального и перорального применения 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%. Показатели клиренса ганцикловира при постоянного диализа были ниже (4,0-29,6 мл/мин), но в период до следующего приема препарата из организма выводится больший процент принятой дозы.

## Пациенты с печеночной недостаточностью

Безопасность и эффективность применения препарата Цимевен не изучали у пациентов с нарушением функции печени. Не ожидается, что нарушение функции печени 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/м<sup>2</sup>, изучали в двух исследованиях с участием пациентов в возрасте от 3 месяцев до 16 лет после трансплантации печени (n = 18) и почки (n = 25) и оценивали с использованием популяционной фармакокинетической модели.

КК (КлКр) был идентифицирован как статистически значимая независимая переменная (ковариата) для клиренса ганцикловира, а рост пациента - как статистически значимое независимая переменная для клиренса ганцикловира, объема распределения в равновесном состоянии и периферийного объема распределения. Когда такие ковариаты, как КлКр и рост, были добавлены 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 приведены расчетные фармакокинетические показатели по возрастным группам.

Фармакокинетические показатели ганцикловира после введения с расчетом дозы по ППТ (200 мг/м<sup>2</sup>) 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)
V <sub>cent</sub> (л)	1,83 (0,45-5,05)	6,48 (3,34-9,95)	12,1 (3,6-18,4)
V <sub>periph</sub> (л)	5,81 (2,9-11,5)	16,4 (11,3-20,1)	27 (10,6-39,3)
V <sub>ss</sub> (л)	8,06 (3,35-16,6)	22,1 (14,6-30,1)	37,9 (16,5-57,2)
AUC <sub>0-24h</sub> (мкг × год/мл)	24,3 (14,1-38,9)	40,4 (17,7-48,6)	37,6 (19,2-80,2)
C <sub>max</sub> (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 в возрасте от 9 месяцев до 12 лет с нормальной функцией почек (n = 10, средний возраст 3,1 года). Экспозиция, которая определялась как среднее значение AUC<sub>0-∞</sub> в день 1 (n = 10) и AUC<sub>0-12</sub> в день 14 (n = 7), составила 19,4 ± 7,1 и 24,1 ± 14,6 мкг × ч/мл с показателями C<sub>max</sub> 7,59 ± 3,21 мкг/мл (день 1) и 8,31 ± 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 в возрасте до 5 лет средние величины AUC<sub>0-∞</sub> в день 1 (n = 7) и AUC<sub>0-12h</sub> в день 14 (n = 4) составили 17,7 ± 5,5 и 17,1 ± 7,5 мкг × ч/мл.

Режим дозирования ганцикловира для внутривенного применения, рассчитывается по показателю ППТ и функцией почек (3 × ППТ × КлКр), является производным от режима дозирования детям валганцикловира и обеспечивает подобные величины экспозиции ганцикловира у детей от рождения до 16 лет.

Смоделированные \* показатели AUC<sub>0-24h</sub> (мкг × ч/мл) ганцикловира для детей, получавших лечение ганцикловиrom в дозе, рассчитанной по формуле 3 × ППТ × КлКр, что применялась путем инфузии в течение 1 часа.

Показатели	возраст <4 мес.	возраст от ≥ 4 мес. к ≤ 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

Исследование с участием лиц в возрасте от 65 лет не проводили.

### **Показания**

Препарат Цимевен показан взрослым и подросткам  $\geq 12$  лет для:

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

Препарат Цимевен также показан детям от рождения для:



- предупреждения цитомегаловирусной 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 действующему веществу препарата Цимевен, валганцикловира или к любому вспомогательному веществу препарата.

Кормление грудью.

### *Предостережение при приготовлении раствора ганцикловира*

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

Следует избегать ингаляции или прямой контакт с порошком, содержится во флаконах или прямому контакту восстановленного раствора с кожей или слизистыми оболочками. Раствор Цимевена щелочной (pH 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 водой или проточной, если нет стерильной.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

### Фармакокинетические взаимодействия

Пробенецид: применение пробенецида с пероральным ганцикловиром приводило к статистически значимому снижению почечного клиренса ганцикловира, что, в свою очередь, приводило к статистически значимому росту экспозиции. Подобные эффекты ожидаются также в случае одновременного внутривенного применения ганцикловира и пробенецида. Таким образом, по состоянию пациентов, принимающих пробенецид и Цимевен, следует тщательно наблюдать относительно проявлений токсичности ганцикловира.

Диданозин: установлено, что при одновременном применении диданозина и ганцикловира концентрации диданозина в плазме крови устойчиво повышаются.

При внутривенном применении 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 в присутствии ганцикловира за состоянием больных необходимо тщательно наблюдать относительно проявлений токсичности диданозина (см. Раздел «Особенности применения»).

Другие антиретровирусные средства: изоферменты цитохрома P450 не участвуют в метаболизме ганцикловира. Как следствие, фармакокинетические взаимодействия с ингибиторами протеазы и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы не ожидается.

#### Фармакодинамические взаимодействия

Имипенем/циластатин: у больных, которые одновременно получали ганцикловир и имипенем/циластатин, наблюдались судороги. Эти средства необходимо назначать в комбинации с Цимевеном только в случае, если 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 назначении 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 мофетила) антинеопластические средства (например винкристин, винбластин, доксорубин и гидроксисечовина) нуклеозиды (в частности зидовудин, ставудин и диданозин), аналоги нуклеотидов (в частности тенофовир, адефовир). Поэтому указанные лекарственные средства следует назначать одновременно с ганцикловиром только в случае, когда ожидаемая польза от лечения превышает этот риск (см. Раздел «Особенности применения»).

#### Дети

Исследование взаимодействия проводилось исключительно с участием взрослых.

## **Особенности применения**

### *Перекрестная повышенная чувствительность*

В связи с подобием химической структуры ганцикловира, ацикловира и пенцикловира между этими лекарственными средствами возможные реакции перекрестной гиперчувствительности. Поэтому при назначении препарата Цимевен пациентам с повышенной чувствительностью к ацикловиру или пенцикловиру (или к их неактивных форм (пролекарства) валганцикловира или фамцикловиру 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 проявлял мутагенное, тератогенное и канцерогенное действие, а также подавлял фертильность. Учитывая результаты клинических и доклинических исследований, считается вероятным, что ганцикловир может вызвать временное или постоянное ингибирование сперматогенеза (см. Разделы «Применение в период беременности или кормления грудью», «Побочные реакции»).

Ганцикловир потенциально оказывает тератогенное и канцерогенное действие 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. Обращайтесь к руководству по лечению.

### *Миелосупрессия*

Цимевен следует применять с осторожностью пациентам с имеющейся гематологической цитопенией или гематологической цитопении в анамнезе, связанной с применением лекарственных средств, а также пациентам, которые

получают лучевую радиотерапию.

У больных, получавших лечение ганцикловиром, наблюдались случаи тяжелой лейкопении, нейтропении, анемии, тромбоцитопении, панцитопении и угнетения функции костного мозга. Цимевен 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 нарушением 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 гематопоэтических факторами роста и/или прерывание лечения (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Побочные реакции»).

#### *Нарушение функции почек*

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

#### *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, которые оказывают миелосупрессивную или нефротоксическое действие, 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 (43 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 работе с механизмами (см. Раздел «Побочные реакции»).

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### Фертильность

В небольшом клиническом исследовании с участием пациентов после трансплантации почек, получавших препарат Вальцит (валганцикловира) для профилактики ЦМВ-инфекции в течение периода до 200 дней, было продемонстрировано влияние валганцикловира/ганцикловира на сперматогенез со снижением плотности спермы и подвижности сперматозоидов, определялись после завершения лечения. Этот эффект был обратимым и примерно через шесть месяцев после отмены препарата Вальцит 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 по безопасности по применению ганцикловира беременным. Однако ганцикловир быстро проникает через плацентарный барьер. В исследованиях на животных применение ганцикловира было связано с возникновением репродуктивной токсичности и с тератогенностью. Поэтому ганцикловир не следует применять беременным, кроме случаев, когда клиническая

необходимость лечения женщины превышает возможный тератогенный риск для плода.

### Контрацепция у мужчин и женщин

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 не менее 90 дней после лечения ганцикловиром, если только не доказано, что женщина-партнер не имеет риска забеременеть.

### Кормление грудью

Неизвестно, проникает 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 выводится в молоко в период лактации у крыс. Поэтому кормление грудью следует прекратить при лечении ганцикловиром.

### **Способ применения и дозы**

Раствор, полученный путем разведения стерильного лиофилизата Цимевен, предназначен 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 препарата Цимевен может расти вследствие чрезмерных уровней в плазме крови. Внутримышечные и подкожные инъекции препарата могут привести к тяжелому раздражению тканей в связи с высоким рН (9-11) раствора Цимевен.

### ***Лечение ЦМВ-инфекции.***

Взрослые и подростки старше 12 лет с нормальной функцией почек.

*Индукционное лечение:* 5 мг/кг путем внутривенной инфузии в течение 1 часа каждые 12 часов (10 мг/кг/сут) в течение 14-21 дня.

*Поддерживающее лечение:* больным, у которых не восстановилась иммунная система, в связи с чем сохраняется риск рецидива, можно применить поддерживающее лечение - 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 поддерживающего лечения определяет врач индивидуально. Следует учитывать локальные руководства по лечению.

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

Дети от рождения до 12 лет.

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

### ***Предупреждение ЦМВ-инфекции путем превентивной терапии***

Взрослые и подростки в возрасте  $\geq 12$  лет с нормальной функцией почек.

*Индукционное лечение:* 5 мг/кг путем внутривенной инфузии в течение 1 часа каждые 12 часов, в течение 7-14 дней.

*Поддерживающее лечение:* 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 определяется на основе риска ЦМВ-инфекции следует учитывать локальные руководства по лечению.

Дети от рождения и до 12 лет.

Имеющиеся на сегодня данные применения препарата у детей описываются в разделе «Фармакологические свойства», однако никакие рекомендации по дозированию не могут быть предоставлены.

### ***Предупреждение ЦМВ-инфекции 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 определяется на основе риска ЦМВ-инфекции следует учитывать локальные руководства по лечению.

Дети от рождения до  $\leq 16$  лет.

Имеющуюся на сегодняшний день информацию по применению препарата детям изложены 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 площади поверхности тела (ППТ), определенной по формуле ППТ Мостеллер (Mostellar) и клиренса креатинина (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 Мостеллер и формулу КлКр Шварца).

Если рассчитанный по формуле Шварца КлКр превышает 150 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, тогда максимальная величина, которую следует применять в формуле, составляет 150 мл/мин/1,73 м

Рекомендуется регулярно просматривать сывороточные уровни креатинина, рост и массу тела пациента и при необходимости изменять дозу.

### ***Пациенты с нарушением функции почек***

Дети (от рождения до 16 лет) с нарушением функции почек, получающих профилактическую дозу ганцикловира, рассчитанную по формуле  $3 \times \text{ППТ} \times \text{КлКр}$ , не требуют дополнительной коррекции дозы, поскольку эта доза уже скорректирована с учетом клиренса креатинина.

Пациентам старше 12 лет с нарушением функции почек, получающих превентивную терапию и лечение ЦМВ-инфекции в дозе, рассчитанной на основе массы тела, дозу ганцикловира следует корректировать с учетом клиренса креатинина, как показано в таблице ниже.

Коррекция дозы для пациентов с нарушением функции почек

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
------	---	--

Клиренс креатинина (мл/мин) можно рассчитывать по креатинина сыворотки крови по следующей формуле:

$$(140 - \text{возраст [лет]} \times \text{масса тела [кг]})$$

Для мужчин = \_\_\_\_\_;

$$72 \times 0,011 \times \text{креатинин сыворотки крови [мкмоль/л]}$$

Для женщин = 0,85 × показатель для мужчин.

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

### ***Пациенты с нарушением функции печени***

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

***Больные с тяжелой лейкопенией, нейтропенией, анемией, тромбоцитопенией и панцитопенией (см. Раздел «Особенности применения» до начала терапии).***

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

### ***Больные пожилого возраста.***

Эффективность и безопасность Цимевена у лиц пожилого возраста не изучались. Поскольку у лиц пожилого возраста функция почек нередко снижена, ганцикловир необходимо им назначать 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»). Уведомлены побочные реакции были подобны тем, которые наблюдались у взрослых. Однако применение Цимевену детям требует чрезвычайной осторожности в связи с возможной длительной канцерогенным действием и репродуктивной токсичностью. Польза от лечения должна преобладать риски. Цимевен не показан для лечения врожденной и неонатальной ЦМВ-инфекции.

### ***Способ применения***

Внимание:

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

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

Нельзя превышать рекомендованные дозы, частоту или скорость инфузии.

Цимевен - это лиофилизат (порошок) для приготовления раствора для инфузий. После восстановления препарат Цимевен 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 (парагидроксибензоаты), поскольку они несовместимы с препаратом Цимевен.
2. Флакон следует мягко трясить, чтобы обеспечить полное смачивание лиофилизат.

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 Цимевен 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 мл/мл. С препаратом Цимевен совместимы такие инфузионные растворы: 0,9% раствор натрия хлорида 5% раствор глюкозы; раствор Рингера и раствор Рингер-лактата. Не следует смешивать Цимевен с другими продуктами 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 восстановлен раствор следует использовать немедленно. Иначе срок и условия хранения перед применением является ответственностью пользователя.

Разведенный раствор для инфузий продемонстрировал 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 Цимевен следует использовать немедленно. Иначе срок и условия хранения перед применением является ответственностью пользователя. При этом срок хранения не должен превышать 24 ч при температуре 2-8 °С, если восстановление и разведение происходило в контролируемых и валидизированных асептических условиях.

Любой неиспользованный препарат или отходы следует утилизировать согласно местным требованиям.

### **Дети**

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

## **Передозировка**

### Симптомы

О случаях передозировки ганцикловиром, некоторые со смертельным исходом, сообщалось 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 перечнем, приведенному ниже:

- *гематологическая токсичность*: миелосупрессия, в частности панцитопения, лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения, аплазия костного мозга;
- *гепатотоксичность* гепатит, нарушение функции печени;
- *почечная токсичность*: усиление гематурии у больных с имеющимися к этому нарушениями функции почек, острая почечная недостаточность, повышение уровня креатинина;
- *желудочно-кишечное 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 по особым группам 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 форме (пролекарства) 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 валганцикловира. Исключением является агранулоцитоз, гранулоцитопения и анафилактические реакции; данные об их частоте получены при постмаркетингового периода. 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 отслойка 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, кандидозные инфекции, депрессию, тяжелую нейтропению (АКН  $<500$ /мкл) и кожные реакции чаще сообщают в ВИЧ-инфицированных пациентов. Почечную и печеночную дисфункцию чаще наблюдали у пациентов, перенесших трансплантацию органов.

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

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

*Нарушения иммунной системы:* часто - повышенная чувствительность; нечасто - анафилактические реакции \*.

*Нарушение 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, парестезии, периферическая нейропатия, судороги, головокружение нечасто - тремор.

*Со стороны органа 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.

*Кардиальные нарушения:* нечасто - аритмия.

*Сосудистые нарушения:* часто - гипотензия.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* часто - одышка, кашель.

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

*Расстройства пищеварительной 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 - ночное потение, зуд, сыпь, алопеция; нечасто - сухость кожи, крапивница.

*Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани:* часто - боль в мышцах, боль в суставах, боль в спине, судороги в мышцах.

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

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* нечасто - мужское бесплодие.

*Общие нарушения и состояние места введения:* очень часто - лихорадка, слабость; часто - боль, озноб, недомогание, астения, реакции в месте инъекции; нечасто - боль в грудной клетке.

\* Информация о частоте возникновения побочных реакций получены при постмаркетингового применения, 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 первого или второго недели индукционного лечения и после применения кумулятивной дозы  $\leq 200$  мг/кг. Количество клеток обычно нормализуется в течение 2-5 дней после отмены препарата или снижения дозы (см. Раздел «Особенности применения»).

*Тяжелая нейтропения.* Про тяжелую нейтропению чаще сообщали у ВИЧ-инфицированных пациентов (14%), которые получали поддерживающую терапию валганцикловира, ганцикловиром внутрь или внутривенно ( $n = 1704$ ), чем у пациентов после трансплантации органов, получали валганцикловира или ганцикловир для перорального применения. У пациентов, получавших валганцикловира или ганцикловир для перорального применения ко дню 100 после трансплантации, частота тяжелой нейтропении составила 5% и 3% соответственно, тогда как у пациентов, получавших валганцикловира ко дню 200 после трансплантации, частота тяжелой нейтропении составила 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 угрожающей для жизни кровотечением.

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

*Отслоение сетчатки.* Об этом побочную реакцию сообщалось только во время исследований с участием ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших препарат Цимевен для лечения ЦМВ-ретинита.

*Реакции в месте инъекции.* У пациентов, которым применяют ганцикловир, часто возникают реакции в месте инъекции. Цимевен 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  $\leq 12$  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 недоступном для детей месте. Хранить при температуре не выше 30 °С.

### **Упаковка**

По 500 мг лиофилизата в бесцветном стеклянном флаконе емкостью 10 мл. По 1 флакону в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.



**Производитель**

ЧЕПЛАФАРМ Арцнаймиттель ГмбХ.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Цигельхоф 23-24, Грайфсвальд, Мекленбург-Форпоммерн, 17489, Германия.

**Источник инструкции**

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