

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ГАНЦИКЛОВІР-ФАРМЕКС
(GANCICLOVIR-PHARMEX)

Склад:

діюча речовина: ганцикловір;

1 флакон містить ганцикловіру 500 мг (у вигляді ганцикловіру натрієвої солі).

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізована пориста маса чи порошок білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Противірусні засоби для системного застосування. Нуклеозиди та нуклеотиди, за виключенням інгібіторів зворотної транскриптази. Ганцикловір.

Код АТХ J05A B06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Ганцикловір – синтетичний нуклеозидний аналог 2'-дезоксигуанозину, що пригнічує реплікацію вірусів герпесу як *in vitro*, так і *in vivo*. До ганцикловіру чутливі такі віруси людини як цитомегаловірус (ЦМВ), віруси простого герпесу типів 1 і 2 (HSV-1 і HSV-2), вірус герпесу людини типу 6, 7 і 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), вірус Епштейна-Барра, вірус вітряної віспи (*Varicella zoster*), вірус гепатиту В. Клінічні дослідження обмежувалися оцінкою ефективності препарату для хворих на цитомегаловірусну інфекцію.

В інфікованих ЦМВ клітинах ганцикловір фосфорилується вірусною протеїнкіназою UL97 до ганцикловіру монофосфату. Подальше фосфорилування здійснюється за допомогою кількох клітинних кіназ з утворенням ганцикловіру трифосфату, який надалі підлягає повільному внутрішньоклітинному метаболізму. Показано, що цей метаболізм відбувається у клітинах, інфікованих цитомегаловірусом людини і вірусом простого герпесу, при цьому після зникнення

ганцикловіру з позаклітинної рідини період внутрішньоклітинного напіввиведення препарату становить відповідно 18 та 6-24 години. Оскільки фосфорилування ганцикловіру більшою мірою залежить від дії вірусної кінази, воно відбувається переважно в інфікованих клітинах.

Вірусостатична дія ганцикловіру обумовлена пригніченням синтезу вірусної ДНК шляхом: конкурентного інгібування вбудовування дезоксигуанозину трифосфату у ДНК під дією ДНК-полімерази; включенням трифосфату ганцикловіру у вірусну ДНК, що призводить до припинення подовження вірусної ДНК або дуже обмежує її подовження.

Противірусна активність

Противірусна активність IC_{50} ганцикловіру щодо цитомегаловірусу, визначена *in vitro*, знаходиться у діапазоні від 0,08 мкМ (0,02 мкг/мл) до 14 мкМ (3,5 мкг/мл).

Клінічна ефективність та безпека

Вірусна резистентність

Можливість розвитку вірусної резистентності слід розглядати у пацієнтів, які повторно демонструють погану клінічну відповідь або у яких зберігається стійке виділення вірусів протягом терапії.

Стійкість цитомегаловірусу до ганцикловіру може розвинутися після тривалого лікування або профілактики ганцикловіром при вибірковій мутації гена вірусної кінази (UL97), що відповідає за монофосфорилування ганцикловіру, та/або рідше – гена вірусної полімерази (UL54). Віруси, які містять мутації у гені UL97, резистентні лише до ганцикловіру, тоді як віруси з мутацією в UL54 резистентні до ганцикловіру, однак можуть демонструвати перехресну стійкість до інших противірусних засобів, дія яких направлена на вірусну полімеразу, і навпаки.

Діти

У проспективному дослідженні приймало участь 36 пацієнтів дитячого віку (віком від 6 місяців до 16 років) з тяжким імунodefіцитом (хворі на ВІЛ і ЦМВ-інфекцію) отримували ганцикловір внутрішньовенно у дозі 5 мг/кг на добу протягом 2 днів, після чого отримували ганцикловір перорально в середньому протягом 32 тижнів. Ганцикловір був ефективним, при цьому профіль токсичності був подібний такому у дорослих. Зниження виявлення ЦМВ методом посіву або полімеразної ланцюгової реакції було пов'язане із застосуванням ганцикловіру. Нейтропенія була єдиною тяжкою побічною реакцією на препарат, яка спостерігалася під час дослідження; хоча жодна дитина не потребувала припинення лікування, 4 з них було необхідне лікування гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором (G-CSF) для збереження абсолютного числа нейтрофілів на рівні > 400 клітин/мм³.

У ретроспективному дослідженні 122 дітей віком від 16 днів до 18 років (середній вік – 2,5 року), які перенесли трансплантацію печінки, отримували ганцикловір не менше 14 днів у дозі 5 мг/кг внутрішньовенно 2 рази на добу, після чого проводився превентивний моніторинг ЦМВ за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). У 43 пацієнтів ризик розвитку ЦМВ вважався високим, а у 79 – звичайним. Безсимптомна ЦМВ-інфекція була виявлена за допомогою ПЛР у 34,4 % пацієнтів і частіше спостерігалася у тих, хто мав вищий ризик, ніж у реципієнтів зі звичайним ризиком (58,1 % порівняно з 21,8 %, $p = 0,0001$). У 12 пацієнтів (9,8 %) виникла ЦМВ-інфекція (у 8 з групи високого ризику порівняно з 4 із групи звичайного ризику, $p = 0,03$). У 3 пацієнтів спостерігалася гостре відторгнення протягом 6 місяців після виявлення ЦМВ, а у 13 пацієнтів відторгнення передувало ЦМВ-інфекції. Летальних випадків,

спричинених ЦМВ-інфекцією, не було. Загалом 38,5 % пацієнтів не отримували протівірусні препарати після проведення початкової післяопераційної профілактики.

У ретроспективному аналізі безпеку та ефективність ганцикловіру порівнювали з відповідними характеристиками валганцикловіру за участю 92 дітей віком від 7 місяців до 18 років (середній вік – 9 років), які перенесли трансплантацію нирок та/або печінки. Усі діти отримували ганцикловір по 5 мг/кг внутрішньовенно 2 рази на добу протягом 2 тижнів після трансплантації. Діти, яких лікували до 2004 року, отримували ганцикловір перорально від 30 мг/кг/дозу до 1 г/дозу 3 рази на добу ($n = 41$), тоді як діти, яких лікували після 2004 року, отримували валганцикловір у дозі до 900 мг 1 раз на добу ($n = 51$). Загальна частота ЦМВ становила 16 % (15 із 92 пацієнтів). Час до виникнення ЦМВ-інфекції був порівнянним в обох групах.

У рандомізованому контрольованому дослідженні 100 новонароджених (віком ≤ 1 місяця) із симптоматичною вродженою ЦМВ-інфекцією з ураженням ЦНС протягом 6 тижнів отримували ганцикловір 6 мг/кг внутрішньовенно кожні 12 годин або не отримували лікування. Зі 100 пацієнтів, включених у дослідження, 42 відповідали усім критеріям дослідження та мали результати аудіометричного обстеження на початковому рівні та через 6 місяців подальшого спостереження. З них 25 отримували ганцикловір і 17 не отримували лікування. У 21 із 25 пацієнтів, які отримували ганцикловір, слух порівняно з початковим рівнем до 6 місяців, покращився або залишився на нормальному рівні порівняно з 10 із 17 пацієнтів з контрольної групи (84 % та 59 % відповідно, $p = 0,06$). У жодного із пацієнтів, які отримували ганцикловір, слух порівняно з початковим рівнем до 6 місяців не погіршився порівняно із 7 пацієнтами у контрольній групі ($p < 0,01$). Через рік у 5 з 24 пацієнтів, які отримували ганцикловір, і у 13 з 19 пацієнтів з контрольної групи слух порівняно з початковим рівнем погіршився ($p < 0,01$). У процесі дослідження у 29 із 46 пацієнтів, які отримували ганцикловір, спостерігалася нейтропенія порівняно з 9 із 43 пацієнтів з контрольної групи ($p < 0,1$). Під час дослідження було зареєстровано 9 летальних випадків, 3 – у групі застосування ганцикловіру і 6 – у контрольній групі. Жоден з летальних випадків не був пов'язаний із досліджуваним препаратом.

У рандомізованому контрольованому дослідженні III фази 100 новонароджених віком від 3 до 33 днів (середній вік – 12 днів) з тяжкою симптоматичною вродженою ЦМВ-інфекцією з ураженням ЦНС отримували ганцикловір по 6 мг/кг внутрішньовенно 2 рази на добу протягом 6 тижнів ($n = 48$) або не отримували протівірусне лікування ($n = 52$). У немовлят, які отримували ганцикловір, на 6 і 12 місяців покращилися результати розвитку нервової системи порівняно з тими, хто не отримував протівірусне лікування. Хоча пацієнти, які отримували ганцикловір, мали меншу затримку і більше нормальних неврологічних показників, більшість із них все ж відставали від показників нормального розвитку у віці 6 тижнів, 6 місяців або 12 місяців. У цьому дослідженні безпеку не оцінювали.

У ретроспективному дослідженні вивчали ефект протівірусної терапії на відстрочену туговухість у немовлят із вродженою ЦМВ-інфекцією (у віці 4–34 місяці, середній вік $10,3 \pm 7,8$ місяців, середній вік – 8 місяців). У дослідженні за участю 21 немовляти з нормальним слухом під час народження у всіх учасників розвивалася відтермінована туговухість. Протівірусне лікування складалося з:

- внутрішньовенного застосування ганцикловіру у дозі 5 мг/кг щодня протягом 6 тижнів з подальшим пероральним застосуванням валганцикловіру у дозі 17 мг/кг 2 рази на добу протягом 6 тижнів, а потім 1 раз на добу до досягнення віку 1 року, або
- перорального застосування валганцикловіру у дозі 17 мг/кг 2 рази на добу протягом 12

тижнів, а потім 1 раз на добу протягом 9 місяців.

У жодної дитини не було необхідності у встановленні кохлеарного імплантата, а слух покращився у 83 % випадків, ураження туговухістю на вихідному рівні. Нейтропенія була єдиним побічним ефектом, про який повідомляли, і у жодного пацієнта не було необхідності у припиненні лікування.

Фармакокінетика.

Системна експозиція ($AUC_{0-\infty}$), що спостерігалася у дорослих пацієнтів з пересадженою печінкою після одноразової внутрішньовенної інфузії ганцикловіру у дозі 5 мг/кг протягом 1 години, становила у середньому 50,6 мкг × год/мл (CV% 40). У пацієнтів цієї популяції максимальна концентрація у плазмі (C_{max}) становила у середньому 12,2 мкг/мл (CV% 24).

Розподіл

Об'єм розподілу ганцикловіру після внутрішньовенного введення корелює з масою тіла. Рівноважний об'єм розподілу знаходиться в межах 0,54–0,87 л/кг. Зв'язування з білками плазми крові становило 1–2 % при концентрації ганцикловіру 0,5 та 51 мкг/мл. Ганцикловір проникає у спинномозкову рідину, де може досягати концентрації 24–67 % від плазмової.

Метаболізм

Ганцикловір значною мірою не метаболізується.

Виведення

Ганцикловір виводиться переважно шляхом ниркової екскреції через клубочкову фільтрацію та активну канальцеву секрецію у незмінену вигляді. У хворих із нормальною функцією нирок більше ніж 90 % від внутрішньовенно введеної дози ганцикловіру виділяється із сечею в незмінену вигляді протягом 24 годин. Середній системний кліренс перебуває у діапазоні від $2,64 \pm 0,38$ мл/хв/кг ($n=15$) до $4,52 \pm 2,79$ мл/хв/кг ($n=6$), а нирковий кліренс – від $2,57 \pm 0,69$ мл/хв/кг ($n=15$) до $3,48 \pm 0,68$ мл/хв/кг ($n=20$), що відповідає 90–101 % введеного ганцикловіру. Період напіввиведення в осіб без ниркової недостатності коливається від $2,73 \pm 1,29$ ($n=6$) до $3,98 \pm 1,78$ ($n=8$) годин.

Лінійність/нелінійність

Ганцикловір, введений внутрішньовенно, демонструє лінійну фармакокінетику в діапазоні доз 1,6–5,0 мг/кг.

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів

Пацієнти з нирковою недостатністю

Загальний кліренс ганцикловіру лінійно корелює з кліренсом креатиніну. У пацієнтів із порушеннями функції нирок легкого, середнього і тяжкого ступеня спостерігався середній системний кліренс 2,1, 1 і 0,3 мл/хв/кг. У пацієнтів із порушеннями функції нирок період напіввиведення збільшений. У пацієнтів із порушенням функції нирок тяжкого ступеня період напіввиведення збільшувався до 10-ти разів (інформацію щодо корекції дози, необхідної для пацієнтів із порушеннями функції нирок, див. у розділі «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти на гемодіалізі

Гемодіаліз тривалістю 4 години знижує концентрацію ганцикловіру у плазмі крові після внутрішньовенного та перорального введення приблизно на 50 %.

При застосуванні переривчастої схеми гемодіалізу показники кліренсу ганцикловіру становлять від 42 до 92 мл/хв, період напіввиведення препарату під час діалізу – 3,3–4,5 години. Фракція ганцикловіру, яка видаляється за один сеанс гемодіалізу, становить від 50 до 63 %. При безперервному діалізі кліренс ганцикловіру був нижчим (4,0–29,6 мл/хв), але у період до наступного прийому препарату з організму виводиться більший відсоток прийнятої дози.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Безпеку та ефективність застосування ганцикловіру не вивчали у пацієнтів із порушеннями функції печінки. Не очікується, що порушення функції печінки впливатиме на фармакокінетику ганцикловіру, оскільки він виводиться нирками. Тому особливі рекомендації зі зміни дозування відсутні (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діти

Фармакокінетику ганцикловіру, який вводили внутрішньовенно у дозі 200 мг/м², вивчали у двох дослідженнях за участю пацієнтів віком від 3 місяців до 16 років після трансплантації печінки (n=18) та нирки (n=25) та оцінювали з використанням популяційної фармакокінетичної моделі.

Кліренс креатиніну (КлКр) був ідентифікований як статистично значуща незалежна змінна (коваріата) для кліренсу ганцикловіру, а зріст пацієнта – як статистично значуща незалежна змінна для кліренсу ганцикловіру, об'єму розподілу у рівноважному стані та периферійного об'єму розподілу. Коли такі коваріати як КлКр та зріст були додані до моделі, були виявлені очевидні відмінності у фармакокінетиці ганцикловіру між різними віковими групами, а вік, стать та типи трансплантації органу не були значущими коваріатами в цих популяціях. У таблиці 1 наведено розрахункові фармакокінетичні показники за віковими групами.

Таблиця 1.

Фармакокінетичні показники ганцикловіру після внутрішньовенного введення з розрахунком дози за площею поверхні тіла (ППТ) (200 мг/м²) у пацієнтів з пересадженою печінкою або ниркою, представлені як медіани (мінімальне–максимальне значення).

Показники	вік < 6 років n=17	вік від 6 до < 12 років n=9	вік від ≥ 12 до ≤ 16 років n=17
Кліренс (л/годину)	4,23 (2,11–7,92)	4,03 (1,88–7,8)	7,53 (2,89–16,8)
V _{cent} (л)	1,83 (0,45–5,05)	6,48 (3,34–9,95)	12,1 (3,6–18,4)
V _{periph} (л)	5,81 (2,9–11,5)	16,4 (11,3–20,1)	27 (10,6–39,3)
V _{ss} (л)	8,06 (3,35–16,6)	22,1 (14,6–30,1)	37,9 (16,5–57,2)
AUC _{0-24h} (мкг × год/мл)	24,3 (14,1–38,9)	40,4 (17,7–48,6)	37,6 (19,2–80,2)
C _{max} (мкг/мл)	12,1 (9,17–15)	13,3 (4,73–15)	12,4 (4,57–30,8)

Крім того, фармакокінетичні показники ганцикловіру при внутрішньовенному застосуванні відповідно до схеми дозування, схваленої для дорослих (5 мг/кг шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 1 години), вивчалися у невеликій групі новонароджених і дітей віком від 9 місяців до 12 років з нормальною функцією нирок (n=10, середній вік 3,1 року). Експозиція, що

визначалася як середнє значення $AUC_{0-\infty}$ в 1-й день ($n=10$) та AUC_{0-12} на 14-й день ($n=7$), становила $19,4 \pm 7,1$ та $24,1 \pm 14,6$ мкг×год/мл з показниками C_{max} $7,59 \pm 3,21$ мкг/мл (1-й день) та $8,31 \pm 4,9$ мкг/мл (14-й день) відповідно. Із застосуванням дозування за масою тіла у цьому дослідженні спостерігалася тенденція до нижчої експозиції у дітей молодшого віку. У дітей віком до 5 років середні величини $AUC_{0-\infty}$ в 1 день ($n=7$) та AUC_{0-12h} на 14 день ($n=4$) становили $17,7 \pm 5,5$ та $17,1 \pm 7,5$ мкг×год/мл.

Режим дозування ганцикловіру для внутрішньовенного застосування, який розраховується за показником ППТ та функцією нирок ($3 \times \text{ППТ} \times \text{КлКр}$), є похідним від режиму дозування дітям валганцикловіру та забезпечує подібні величини експозиції ганцикловіру у дітей від народження до 16 років (див. таблицю 2).

Таблиця 2.

Змодельовані* показники AUC_{0-24h} (мкг × год/мл) ганцикловіру для дітей, які отримували лікування ганцикловіром у дозі, розрахованій за формулою $3 \times \text{ППТ} \times \text{КлКр}$, що застосовувалася шляхом інфузії протягом 1 години.

Показники	вік < 4 міс.	вік від ³ 4 міс. до £ 2 років	вік від > 2 до < 6 років	вік від ³ 6 до < 12 років	вік від ³ 12 до £ 16 років	Всі пацієнти
Кількість дітей у моделі	781	384	86	96	126	1 473
Медіана	55,6	56,9	54,4	51,3	51,4	55,4
Середня величина	57,1	58,0	55,1	52,6	51,8	56,4
Мін.	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
Пацієнти з	89	38	13	23	28	191
$AUC < 40$ мкг × год/мл (11 %)	398	195	44	41	63	741
$AUC 40-60$ мкг × год/мл (51 %)	294	151	29	32	35	541
$AUC > 60$ мкг × год/мл (38 %)						

AUC (площа під кривою «плазмова концентрація-час»); ППТ (площа поверхні тіла); КлКр (кліренс креатиніну); макс. (максимум); мін. (мінімум).

*Модельовання було виконане з використанням валідованої фармакокінетичної моделі для популяції дітей та демографічних даних дітей, які отримували лікування валганцикловіром або ганцикловіром у клінічних дослідженнях ($n=1473$ записів даних).

Хворі літнього віку

Дослідження за участю осіб віком від 65 років не проводилися.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ганцикловір-Фармекс показаний дорослим та підліткам ≥ 12 років для:

- лікування цитомегаловірусної (ЦМВ) інфекції у пацієнтів з імунодефіцитом;
- попередження ЦМВ інфекції шляхом превентивної терапії у пацієнтів з медикаментозною

імуносупресією (наприклад, після трансплантації органа або хіміотерапії раку).

Ганцикловір-Фармекс також показаний дітям від народження для:

– попередження ЦМВ інфекції шляхом універсальної профілактики у пацієнтів з медикаментозною імуносупресією (наприклад, після трансплантації органа або хіміотерапії раку).

Слід керуватись офіційними рекомендаціями щодо належного застосування протівірусних засобів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до ганцикловіру, валганцикловіру або до іншого компонента препарату.

Годування груддю.

Особливі заходи безпеки.

Застереження при приготуванні розчину ганцикловіру

Оскільки ганцикловір вважається потенційно тератогенним та канцерогенним для людини, поводитися з препаратом слід з обережністю.

Слід запобігати інгаляції або прямому контакту з порошком, що міститься у флаконах, або прямому контакту відновленого розчину зі шкірою або слизовими оболонками. Розчин ганцикловіру лужний (рН приблизно 11). Цю операцію рекомендується здійснювати у поліетиленових рукавичках та захисних окулярах.

При попаданні ганцикловіру на шкіру або слизові оболонки це місце необхідно ретельно промити водою з милом; очі необхідно промивати стерильною або проточною водою, якщо немає стерильної.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакокінетичні взаємодії

Пробенецид. Застосування пробенециду з пероральним ганцикловіром призводить до статистично значущого зниження ниркового кліренсу ганцикловіру, що, зі свого боку, призводить до статистично значущого зростання експозиції. Подібні ефекти очікуються також

у разі одночасного внутрішньовенного застосування ганцикловіру та пробенециду. Таким чином, пацієнтів, які приймають пробенецид та ганцикловір, слід ретельно спостерігати на предмет токсичності ганцикловіру.

Диданозин. Встановлено, що при одночасному застосуванні диданозину та ганцикловіру концентрації диданозину у плазмі крові стійко підвищуються. При внутрішньовенному введенні ганцикловіру у дозах 5-10 мг/кг на добу AUC диданозину збільшується на 38-67 %. Клінічно значущих змін концентрацій ганцикловіру при цьому не було. Однак з урахуванням підвищення плазматичних концентрацій диданозину при наявності ганцикловіру хворих необхідно ретельно спостерігати щодо токсичності диданозину (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші антиретровірусні препарати. Ізоферменти цитохрому Р450 не беруть участі у метаболізмі ганцикловіру. Як наслідок, фармакокінетичні взаємодії з інгібіторами протеази та нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази не очікуються.

Фармакодинамічні взаємодії

Іміпенем/циластатин. У хворих, які одночасно отримують ганцикловір та іміпенем/циластатин, спостерігалися судоми. Ці препарати необхідно призначати в комбінації з ганцикловіром лише тоді, коли можливі переваги перевищують ризик (див. розділ «Особливості застосування»).

Зидовудин. Зидовудин та ганцикловір можуть призводити до нейтропенії та анемії. Фармакодинамічна взаємодія може виникнути під час супутнього застосування цих лікарських засобів. Деякі пацієнти можуть погано переносити супутнє лікування повними дозами цих лікарських засобів (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші можливі взаємодії

Можливе посилення токсичності у разі застосування ганцикловіру одночасно з іншими лікарськими засобами, які можуть чинити мієлосупресивну дію або призводити до виникнення ниркової недостатності. До них належать: антибактеріальні засоби (наприклад, дапсон, пентамідин, флуцитозин, амфотерицин В, триметоприм/сульфаметоксазол); імуносупресанти (циклоспорин, такролімус, мікофенолату мофетил); антинеопластичні лікарські засоби (наприклад, вінкристин, вінбластин, доксорубіцин та гідроксисечовина); нуклеозиди (зокрема зидовудин, ставудин та диданозин), аналоги нуклеотиду (зокрема тенофовір, адефовір). Тому зазначені лікарські засоби слід призначати одночасно з ганцикловіром лише у разі, коли можлива користь від лікування перевищує цей ризик (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти

Дослідження взаємодії проводилися виключно у дорослих.

Особливості застосування.

Перехресна підвищена чутливість

У зв'язку з подібністю хімічної структури ганцикловіру, ацикловіру і пенцикловіру між цими лікарськими засобами можливі реакції перехресної підвищеної чутливості. Тому у разі призначення ганцикловіру пацієнтам із відомою підвищеною чутливістю до ацикловіру або пенцикловіру (або до їх неактивних форм (проліки), валганцикловіру або фамцикловіру

відповідно) слід дотримуватися обережності.

Мутагенність, тератогенність, канцерогенність, фертильність та контрацепція

До початку лікування ганцикловіром пацієнтів слід попередити про можливий ризик для плода. У дослідженнях на тваринах ганцикловір чинив мутагенну, тератогенну та канцерогенну дію, а також пригнічував фертильність. Зважаючи на результати клінічних та доклінічних досліджень, вважається ймовірним, що ганцикловір може спричиняти тимчасове або постійне інгібування сперматогенезу (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю» і «Побічні реакції»).

Ганцикловір чинить потенційну тератогенну та канцерогенну дію та може викликати вроджені вади розвитку і злоякісні новоутворення. Під час лікування ганцикловіром та протягом 30 днів після лікування необхідно рекомендувати жінкам репродуктивного віку використовувати надійні методи контрацепції. Чоловікам рекомендується використовувати бар'єрний метод контрацепції під час лікування та не менше ніж 90 днів після його завершення, якщо тільки не доведено, що жінка-партнер не має ризику завагітніти (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Побічні реакції»).

Застосування ганцикловіру потребує надзвичайної обережності, особливо дітям через можливість віддаленої канцерогенності та токсичного впливу на репродуктивну функцію. Слід ретельно розглядати переваги лікування у кожному окремому випадку і чітко враховувати ризики.

Мієлосупресія

Ганцикловір слід з обережністю застосовувати пацієнтам з наявною гематологічною цитопенією або гематологічною цитопенією в анамнезі, пов'язаною із застосуванням лікарських засобів, а також пацієнтам, які одержують радіотерапію.

У хворих, які отримували лікування ганцикловіром, спостерігалися випадки тяжкої лейкопенії, нейтропенії, анемії, тромбоцитопенії, панцитопенії та пригнічення функції кісткового мозку. Ганцикловір не слід призначати, якщо абсолютне число нейтрофілів менше 500 клітин в 1 мкл або число тромбоцитів менше 25000 в 1 мкл чи рівень гемоглобіну менше 8 г/дл (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

У процесі лікування рекомендується моніторувати розгорнуту формулу крові, включаючи число тромбоцитів. Посилений гематологічний моніторинг може бути необхідним для пацієнтів із порушеннями функції нирок, а також для новонароджених та немовлят (див. розділ «Побічні реакції»). Протягом перших 14 днів застосування рекомендується проводити дослідження кількості лейкоцитів (бажано диференційований підрахунок) через день; у пацієнтів з низьким вихідним рівнем нейтрофілів (<1000 нейтрофілів/мкл), пацієнтів, у яких спостерігалася лейкопенія під час попередньої терапії іншими мієлотоксичними засобами, а також у пацієнтів із порушеннями функції нирок цей моніторинг слід проводити щодня.

Пацієнтам, у яких розвивається тяжка лейкопенія, нейтропенія, анемія та/або тромбоцитопенія, рекомендується лікування гематопоетичними факторами росту та/або переривання лікування (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Порушення функції нирок

Пацієнти із порушеннями функції нирок мають підвищений ризик розвитку токсичності (особливо гематологічної токсичності). Слід проводити корекцію дози препарату (див. розділи

«Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів» та «Спосіб застосування та дози»).

Застосування з іншими лікарськими засобами

У хворих, які отримують іміпенем/циластатин і ганцикловір, описаний розвиток судом, тому ганцикловір не слід призначати одночасно з іміпенемом/циластатином, якщо лише потенційні переваги терапії не перевищують можливого ризику (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасний прийом ганцикловіру та диданозину або препаратів, які чинять мієлосупресивну чи нефротоксичну дію, слід ретельно контролювати, оскільки одночасне застосування може призвести до розвитку адитивної токсичності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Допоміжні речовини

Даний лікарський засіб у дозуванні 500 мг містить 2 ммоль (45 мг) натрію. Це слід враховувати пацієнтам, які контролюють рівень натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фертильність

У невеликому клінічному дослідженні за участю пацієнтів після трансплантації нирок, які отримували ганцикловір для профілактики ЦМВ-інфекції протягом періоду до 200 днів, продемонстрований вплив валганцикловіру/ганцикловіру на сперматогенез зі зниженням густоти сперми та рухливості сперматозоїдів, що визначалися після завершення лікування. Цей ефект був зворотній. Приблизно через 6 місяців після відміни ганцикловіру середня густота сперми та рухливість відновилися до рівнів, порівняння з такими, що спостерігалися у групах контролю, які не отримували лікування.

У дослідженнях на тваринах ганцикловір викликав порушення фертильності у самців і самок мишей, а також пригнічував сперматогенез та спричиняв атрофію яєчок у мишей, щурів і собак при застосуванні у дозах, які вважалися клінічно значущими.

Зважаючи на результати клінічних та доклінічних досліджень, вважається ймовірним, що ганцикловір може спричиняти тимчасове або постійне пригнічення сперматогенезу у людини (див. розділ «Особливості застосування»).

Вагітність

Немає даних з безпеки щодо застосування ганцикловіру вагітним. Однак ганцикловір швидко проникає через плацентарний бар'єр. У дослідженнях на тваринах застосування ганцикловіру було пов'язане з виникненням репродуктивної токсичності та тератогенністю. Тому ганцикловір не слід застосовувати вагітним, окрім випадків, коли клінічна необхідність у лікуванні жінки перевищує можливий тератогенний ризик для плода.

Контрацепція

Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати використовувати ефективні методи контрацепції протягом лікування та щонайменше протягом 30 днів після лікування, оскільки

можливе виникнення репродуктивної токсичності та тератогенності. Пацієнтам-чоловікам необхідно рекомендувати використовувати бар'єрні методи контрацепції протягом та, щонайменше, 90 днів після лікування ганцикловіром, якщо тільки не доведено, що жінка-партнер не має ризику завагітніти.

Період годування груддю

Невідомо, чи проникає ганцикловір у грудне молоко у людей, однак не можна виключити, що ганцикловір може проникати у грудне молоко та викликати серйозні небажані реакції у дитини. Дані, отримані у ході досліджень на тваринах показують, що ганцикловір екскретується в молоко в період лактації у щурів. Тому годування груддю слід припинити під час лікування ганцикловіром.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Застосування ганцикловіру може суттєво впливати на керування автотранспортом та роботу з іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Розчин, отриманий шляхом розведення стерильного порошку, призначений тільки для внутрішньовенного введення, переважно з використанням пластикової канюлі та у вену з адекватним потоком крові. Не слід застосовувати швидкі або болюсні внутрішньовенні ін'єкції. Токсичність ганцикловіру може зростати внаслідок надмірних рівнів у плазмі крові. Внутрішньом'язові та підшкірні ін'єкції препарату можуть призвести до важкого подразнення тканин у зв'язку з високим рН (9-11) розчину Ганцикловіру-Фармекс.

Не можна перевищувати рекомендовані дози, частоту або швидкість інфузії.

Лікування ЦМВ-інфекції

Дорослі та підлітки віком від 12 років з нормальною функцією нирок.

Початкове (індукційне) лікування: внутрішньовенна інфузія 5 мг/кг із постійною швидкістю протягом 1 години 2 рази на добу (кожні 12 годин (10 мг/кг/добу) протягом 14-21 дня.

Довготривале (підтримуюче) лікування: у хворих, у яких не відновилася імунна система, у зв'язку з чим зберігається ризик рецидиву ЦМВ-ретиніту, можна застосовувати підтримуюче лікування – по 5 мг/кг шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 1 години одноразово щоденно протягом 7 днів або по 6 мг/кг одноразово щоденно протягом 5 днів на тиждень. Тривалість підтримуючого лікування визначають індивідуально.

Лікування прогресуючого захворювання: будь-якому пацієнту із прогресуванням ЦМВ-інфекції як під час проведення підтримувального лікування, так і після відміни застосування ганцикловіру лікування можна поновити за схемою індукційного лікування.

Діти від народження до 12 років.

Наявну на сьогодні інформацію щодо застосування препарату дітям викладено у розділі «Фармакологічні властивості», однак жодних рекомендацій щодо дозування надати не можна.

Профілактика захворювання ЦМВ шляхом превентивної терапії

Дорослі та підлітки віком ≥ 12 років з нормальною функцією нирок.

Індукційний режим: по 5 мг/кг шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 1 години кожні 12 годин (10 мг/кг/добу) протягом 7-14 днів.

Підтримуючий режим: по 5 мг/кг шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 1 години одноразово щоденно протягом 7 днів або по 6 мг/кг одноразово щоденно протягом 5 днів на тиждень.

Діти від народження до 12 років.

Наявну на сьогодні інформацію щодо застосування препарату дітям викладено у розділі «Фармакологічні властивості», однак жодних рекомендацій щодо дозування надати не можна.

Профілактика захворювання ЦМВ шляхом універсальної профілактики

Дорослі та підлітки віком від 16 років: 5 мг/кг шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 1 години одноразово щоденно протягом 7 днів або 6 мг/кг одноразово щоденно протягом 5 днів на тиждень. Тривалість профілактики визначають на основі ризику ЦМВ-інфекції.

Діти від народження до ≤ 16 років.

Наявну на сьогодні інформацію щодо застосування препарату дітям викладено у розділі «Фармакологічні властивості», однак жодних рекомендацій щодо дозування не можна надати.

Рекомендовану одноразову добову дозу ганцикловіру, яку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії протягом однієї години, розраховують на основі ППТ, визначеної за формулою ППТ Мостеллера (Mostellar) та КлКр, визначають за формулою Шварца (Schwartz). Формули розрахунку наведені нижче. Тривалість універсальної профілактики слід визначати індивідуально з урахуванням ризику розвитку ЦМВ-інфекції.

Доза для дітей (мг) $3 \times \text{ППТ} \times \text{КлКр}$ (див. нижче формулу ППТ Мостеллера та формулу КлКр Шварца).

Якщо розрахований за формулою Шварца КлКр перевищує $150 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$, тоді максимальна величина, яку слід застосовувати у формулі, становить $150 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$.



$k = 0,33$ для пацієнтів віком < 1 року з низькою масою тіла після народження,

$0,45$ для пацієнтів віком < 2 років,

0,55 для хлопчиків віком від 2 до < 13 років та дівчаток віком від 2 до 16 років та

0,7 для хлопчиків віком від 13 до 16 років. Для пацієнтів віком від 16 років слід застосовувати дозування, рекомендоване для дорослих.

Наведені величини к ґрунтуються на визначенні креатиніну сироватки за методом Яффе (Jaffe) і можуть потребувати коригування у разі використання ферментативних методів.

Рекомендується регулярно переглядати сироваткові рівні креатиніну, зріст і масу тіла пацієнта та за необхідності змінювати дозу.

Особливі рекомендації з дозування

Пацієнти із порушеннями функції нирок

Діти (від народження до 16 років) із порушеннями функції нирок, які отримують профілактичну дозу ганцикловіру, розраховану за формулою $3 \times \text{ППТ} \times \text{КлКр}$, не потребують додаткової корекції дози, оскільки ця доза вже скоригована з урахуванням КлКр.

Пацієнтам віком від 12 років із порушеннями функції нирок, які отримують превентивну терапію та лікування ЦМВ-інфекції у дозі, розрахованій на основі маси тіла, дозу ганцикловіру слід коригувати з урахуванням КлКр, як показано в таблиці 3.

Таблиця 3

Корекція дози для пацієнтів із порушеннями функції нирок

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Індукційна доза	Підтримувальна доза
> 70	5 мг/кг кожні 12 годин	5 мг/кг на добу
50-69	2,5 мг/кг кожні 12 годин	2,5 мг/кг на добу
25-49	2,5 мг/кг на добу	1,25 мг/кг на добу
10-24	1,25 мг/кг на добу	0,625 мг/кг на добу
< 10	1,25 мг/кг 3 рази/тиждень після гемодіалізу	0,625 мг/кг 3 рази/тиждень після гемодіалізу

Кліренс креатиніну (мл/хв) можна розраховувати за креатиніном сироватки крові за наступною формулою:

$$(140 - \text{вік [років]} \times \text{маса тіла [кг]})$$

Для чоловіків = $72 \times 0,011 \times \text{креатинін сироватки крові [мкмоль/л]}$

Для жінок = $0,85 \times \text{показник для чоловіків}$.

Оскільки пацієнтам із порушеннями функції нирок рекомендується проводити корекцію дози, слід контролювати рівні креатиніну сироватки крові або розрахунковий кліренс креатиніну.

Хворі з порушеннями функції печінки

Безпеку та ефективність застосування ганцикловіру не вивчали у пацієнтів із порушеннями функції печінки (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Хворі з тяжкою лейкопенією, вираженою нейтропенією, анемією, тромбоцитопенією та панцитопенією (див. розділ «Особливості застосування» до початку терапії).

Якщо протягом лікування ганцикловіром спостерігається значне зниження кількості клітин крові, слід розглянути можливість лікування гематopoетичними факторами росту та/або переривання лікування (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Хворі літнього віку. Ефективність та безпека застосування ганцикловіру в осіб літнього віку не вивчались. Оскільки в осіб літнього віку функція нирок нерідко знижена, ганцикловір їм необхідно призначати строго з урахуванням функції нирок (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Діти. Існує обмежений досвід лікування дітей віком до 12 років (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»). Повідомлені побічні реакції були подібними до тих, що спостерігалися у дорослих. Однак застосування ганцикловіру дітям вимагає надзвичайної обережності внаслідок можливої тривалої канцерогенної дії та репродуктивної токсичності. Перевага від лікування повинна переважати ризики. Ганцикловір не показаний для лікування вродженої та неонатальної ЦМВ-інфекції.

Спосіб застосування.

Увага:

ганцикловір слід вводити шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 1 години у концентрації, що не перевищує 10 мг/мл. Не можна вводити шляхом швидкої або болюсної внутрішньовенної ін'єкції, оскільки токсичність ганцикловіру може зростати через його надмірний рівень у плазмі крові.

Не можна вводити шляхом внутрішньом'язової або підшкірної ін'єкції, оскільки це може призвести до тяжкого подразнення тканин через високий рН (~11) розчину ганцикловіру (див. розділ «Побічні реакції»).

Не можна перевищувати рекомендовані дози, частоту або швидкість інфузії.

Ганцикловір-Фармекс – це ліофілізат (порошок) для розчину для інфузій. Після відновлення препарат Ганцикловір-Фармекс є розчином від безбарвного до світло-жовтого кольору, майже без видимих частинок.

Інфузію слід проводити у вену з відповідним потоком крові, бажано через пластикову канюлю.

Приготування відновленого концентрату

Приготування концентрату слід проводити в асептичних умовах.

1. Слід зняти ковпачок для того, щоб мати доступ до центральної частини гумової пробки.
10 мл води для ін'єкцій набирають у шприц та повільно переносять у флакон через центр

гумової пробки. **Не можна використовувати бактеріостатичну воду для ін'єкцій, що містить парабени (парагідроксибензоати), оскільки вони не сумісні з препаратом Ганцикловір-Фармекс.**

2. Флакон слід м'яко струсити, щоб забезпечити повне змочування ліофілізату.
3. Флакон слід м'яко обертати круговими рухами протягом декількох хвилин, щоб отримати повністю відновлений розчин.
4. Відновлений розчин слід ретельно оглянути для виявлення механічних домішок перед розведенням сумісним розчинником. Колір відновленого розчину препарату Ганцикловір-Фармекс може бути від безбарвного до світло-жовтого.

Приготування кінцевого розведеного розчину для інфузій.

Із флакона відбирається потрібний об'єм, розрахований за масою тіла хворого, і далі розводиться у 100 мл відповідного інфузійного розчинника. Не рекомендується застосовувати інфузійні розчини з концентрацією вище 10 мг/мл. З ганцикловіром сумісні такі інфузійні розчини: 0,9 % розчин натрію хлориду; 5 % розчин декстрози; розчин Рінгера та розчин Рінгера-лактату. Не слід змішувати Ганцикловір-Фармекс з іншими препаратами для внутрішньовенного застосування.

Розведений розчин не слід вводити внутрішньовенно довше 1 години, як зазначено в розділі «Спосіб застосування та дози».

Розчин, відновлений водою для ін'єкцій, продемонстрував хімічну та фізичну стабільність протягом 12 годин у разі зберігання при температурі 25 °C. Відновлений розчин не слід зберігати у холодильнику або заморожувати.

З мікробіологічної точки зору відновлений розчин слід використати негайно, інакше термін та умови зберігання перед застосуванням є відповідальністю користувача.

Розведений розчин для інфузій демонстрував хімічну та фізичну стабільність протягом 24 годин при температурі 2-8 °C. Готовий розчин для інфузій не слід заморожувати. З мікробіологічної точки зору готовий розчин для інфузій препарату Ганцикловір-Фармекс слід використати негайно, інакше термін та умови зберігання перед застосуванням є відповідальністю користувача. При цьому термін придатності не повинен перевищувати 24 години при температурі 2-8 °C, якщо відновлення і розведення відбувалося в контрольованих і валідованих асептичних умовах.

Невикористаний препарат або відходи слід утилізувати згідно вимог.

Діти.

Існує обмежений досвід лікування дітей віком до 12 років (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Показання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування», «Спосіб застосування та дози», «Передозування» та «Побічні реакції»).

Передозування.

Симптоми

Про випадки передозування ганцикловіром (деякі – з летальним наслідком) повідомляли під час проведення клінічних досліджень та післяреєстраційного застосування препарату. Більшість повідомлень не були пов'язані з виникненням будь-яких побічних реакцій або включали одну або більше побічних реакцій з переліку, наведеного нижче:

- *гематологічна токсичність*: мієлосупресія, зокрема панцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, гранулоцитопенія, недостатність кісткового мозку;
- *гепатотоксичність*: гепатит, порушення функції печінки;
- *ниркова токсичність*: посилення гематурії у хворих з наявними до цього порушеннями функції нирок, гостра ниркова недостатність, підвищення рівня креатиніну;
- *шлунково-кишкова токсичність*: абдомінальний біль, діарея, блювання;
- *нейротоксичність*: генералізований тремор, судоми.

Лікування

Ганцикловір виводиться під час гемодіалізу; таким чином, для зниження його рівня у плазмі крові пацієнтів, яким введено надлишкову кількість препарату, можна застосовувати гемодіаліз (див. розділ «Фармакокінетика»).

Додаткова інформація щодо особливих груп пацієнтів

Ниркова недостатність: очікується, що передозування ганцикловіром може призвести до підвищення ниркової токсичності у пацієнтів з нирковою недостатністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти

Конкретна інформація відсутня.

Побічні реакції.

Загальний профіль безпеки

Примітка: валганцикловір є неактивною формою (проліки) ганцикловіру, і побічні реакції, пов'язані із застосуванням валганцикловіру, можна очікувати у разі застосування ганцикловіру. Ганцикловір для перорального застосування більше не виробляється, але побічні реакції, про які повідомляли під час його застосування, також можна очікувати у пацієнтів, які отримують ганцикловір внутрішньовенно. Тому перелік включає побічні реакції, які спостерігалися під час внутрішньовенного або перорального застосування ганцикловіру або валганцикловіру.

У пацієнтів, яких лікували ганцикловіром/валганцикловіром, найбільш серйозними та частими побічними реакціями були нейтропенія, анемія та тромбоцитопенія. Інші побічні реакції наведені нижче.

Частота побічних реакцій, наведена нижче, отримана з об'єднаних даних групи ВІЛ-інфікованих пацієнтів (n=1704), які отримували підтримувальну терапію ганцикловіром або валганцикловіром. Винятком є агранулоцитоз, гранулоцитопенія та анафілактична реакція;

дані про їх частоту отримано під час постмаркетингового періоду. Побічні реакції наведено відповідно до класів систем органів MedDRA, їх частота визначена за такими категоріями: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$).

Загальний профіль безпеки ганцикловіру/валганцикловіру є порівняним у популяціях ВІЛ-інфікованих пацієнтів і пацієнтів, які перенесли трансплантацію органів, за винятком того, що про відшарування сітківки повідомлялося тільки у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ЦМВ-ретинітом. Однак є певні відмінності у частоті деяких реакцій. Внутрішньовенне застосування ганцикловіру пов'язане з меншим ризиком виникнення діареї порівняно з пероральним застосуванням валганцикловіру. Про підвищення температури тіла, кандидозні інфекції, депресію, тяжку нейтропенію ($AKH < 500/\text{мкл}$) та шкірні реакції частіше повідомляють у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Ниркову та печінкову дисфункцію частіше спостерігали у пацієнтів, які перенесли трансплантацію органів.

Інфекції та інвазії: дуже часто – кандидозні інфекції, зокрема кандидоз ротової порожнини, інфекції верхніх відділів респіраторного тракту; часто – сепсис, грип, запалення підшкірної клітковини (целюліт), інфекція сечовивідних шляхів.

З боку системи крові та лімфатичної системи: дуже часто – нейтропенія, анемія; часто – тромбоцитопенія, лейкопенія, панцитопенія; нечасто – недостатність кісткового мозку; рідко – агранулоцитоз*, апластична анемія, гранулоцитопенія*.

З боку імунної системи: часто – підвищена чутливість; нечасто – анафілактичні реакції*.

З боку обміну речовин, метаболізму: дуже часто – зниження апетиту; часто – зниження маси тіла.

Психічні розлади: часто – депресія, сплутаність свідомості, тривога; нечасто – збудження, психотичні розлади, порушення мислення, галюцинації.

З боку нервової системи: дуже часто – головний біль; часто – безсоння, дисгевзія (порушення смакових відчуттів), гіпестезія, парестезія, периферична нейропатія, судоми, запаморочення; нечасто – тремор.

З боку органів зору: часто – набряк рогівки, відшарування сітківки, плаваючі помутніння скловидного тіла, біль в очах, порушення зору, кон'юнктивіт.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: часто – біль у вухах; нечасто – глухота.

З боку серцево-судинної системи: нечасто – аритмія.

Судинні розлади: часто – артеріальна гіпотензія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже часто – задишка, кашель.

З боку травного тракту: дуже часто – діарея, нудота, блювання, абдомінальний біль; часто – абдомінальний біль у верхній частині живота, запор, метеоризм, дисфагія, диспепсія, відчуття розтягнення живота, виразки у ротовій порожнині, панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи: часто – підвищення рівня лужної фосфатази у крові та АСТ, порушення функції печінки, підвищення рівня АЛТ.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: дуже часто – дерматит; часто – нічна пітливість, свербіж, висипання, алопеція; нечасто – сухість шкіри, кропив'янка.

З боку кістково-м'язової системи: часто – біль у м'язах, біль у суглобах, біль у спині, судоми у м'язах.

З боку сечовидільної системи: часто – зниження ниркового кліренсу креатиніну, порушення функції нирок, підвищення рівня креатиніну в крові; нечасто – гематурія, ниркова недостатність.

З боку репродуктивної системи: нечасто – чоловіче безпліддя.

Загальні розлади: дуже часто – пропасниця, слабкість; часто – біль, озноб, нездужання, астенія, реакції у місці ін'єкції; нечасто – біль у грудній клітці.

*Інформацію про частоту виникнення побічних реакцій отримано під час постмаркетингового застосування, усі інші категорії за частотою ґрунтуються на даних, отриманих під час клінічних досліджень.

Опис окремих побічних реакцій

Нейтропенія. Ризик виникнення нейтропенії неможливо передбачити на основі кількості нейтрофілів перед лікуванням. Нейтропенія зазвичай виникає протягом першого або другого тижня індукційного лікування та після застосування кумулятивної дози ≤ 200 мг/кг. Кількість клітин зазвичай нормалізується протягом 2–5 днів після припинення застосування препарату або зниження дози (див. розділ «Особливості застосування»).

Тяжка нейтропенія. Про тяжку нейтропенію частіше повідомляли у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (14 %), які отримували підтримувальну терапію валганцикловіром, ганцикловіром перорально або внутрішньовенно (n=1704), ніж у пацієнтів після трансплантації органів, які отримували валганцикловір або ганцикловір перорально. У пацієнтів, які отримували валганцикловір або ганцикловір для перорального застосування до 100 дня після трансплантації, частота тяжкої нейтропенії становила 5 % і 3 % відповідно, тоді як у пацієнтів, які отримували валганцикловір до 200 дня після трансплантації, частота тяжкої нейтропенії становила 10 %.

Тромбоцитопенія. Пацієнти з низькою вихідною кількістю тромбоцитів ($< 100\,000$ /мкл) мають підвищений ризик розвитку тромбоцитопенії. Пацієнти з ятрогенною імуносупресією внаслідок лікування імуносупресивними лікарськими засобами мають більший ризик виникнення тромбоцитопенії, ніж пацієнти зі СНІДом (див. розділ «Особливості застосування»). Тяжка тромбоцитопенія може бути пов'язана з потенційно загрозливою для життя кровотечею.

Судоми. У пацієнтів, які одночасно приймали іміпенем-циластатин та ганцикловір, спостерігалися судоми (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Відшарування сітківки. Про цю побічну реакцію повідомлялося тільки під час досліджень за участю ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували ганцикловір для лікування ЦМВ-ретиніту.

Реакції у місці ін'єкції. У пацієнтів, яким застосовують ганцикловір, часто виникають реакції у місці ін'єкції. Ганцикловір слід застосовувати згідно з рекомендаціями, викладеними у розділі «Спосіб застосування та дози», з метою зниження ризику місцевого подразнення тканин.

Діти

Офіційні дослідження безпеки застосування ганцикловіру дітям віком ≤ 12 років не проводилися, однак на основі досвіду застосування валганцикловіру, неактивної форми (проліків) ганцикловіру, загальний профіль безпеки активної форми у дітей та дорослих пацієнтів подібний. Нейтропенія виникає частіше у дітей, але кореляції між виникненням нейтропенії та інфекціями у дітей немає. Більш високий ризик розвитку цитопенії у новонароджених та немовлят потребує ретельного контролю числа клітин крові у цих вікових групах.

Існують лише обмежені дані щодо застосування валганцикловіру або ганцикловіру новонародженим або немовлятам з ВІЛ/СНІДом або симптоматичною вродженою ЦМВ-інфекцією, однак профіль безпеки відповідає відомому профілю безпеки валганцикловіру/ганцикловіру.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Ганцикловір не можна змішувати з іншими препаратами, що вводяться внутрішньовенно. Ганцикловір випадає в осад у розчинах, які містять парабен.

Упаковка.

По 500 мг у флаконі, по 1 флакону в контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 08301, Київська обл., місто Бориспіль, вулиця Шевченка, будинок 100

Про всі випадки побічних реакцій необхідно інформувати виробника:

ТОВ «Фармекс Груп», Україна, 08301, Київська обл., місто Бориспіль, вулиця Шевченка, будинок 100, тел. 38(044)391-19-19, факс: 38(044)391-19-18, або через форму на сайті: <http://www.pharmex.com.ua/farmakonadzor>

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

ГАНЦИКЛОВИР-ФАРМЕКС

(GANCICLOVIR-PHARMEX)

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.

-

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Механизм действия

Ганцикловир – синтетический нуклеозидный аналог 2'-дезоксигуанозина, который подавляет репликацию вирусов герпеса как *in vitro*, так и *in vivo*. К ганцикловiru 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 ганцикловiru 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 ганцикловiru, тогда как вирусы с мутацией в UL54 резистентны к ганцикловiru, 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 лечение. 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 $50,6 \text{ мкг} \times \text{ч} / \text{мл}$ (CV% 40). У пациентов этой популяции максимальная концентрация в плазме ($C_{\max}$) составляла в среднем $12,2 \text{ мкг/мл}$ (CV% 24).

Распределение

Объем распределения ганцикловира после введения коррелирует с массой тела. Равновесный объем распределения находится в пределах $0,54\text{-}0,87 \text{ л/кг}$. 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 $2,64 \pm 0,38 \text{ мл/мин/кг}$ (n=15) до $4,52 \pm 2,79 \text{ мл/мин/кг}$ (n=6), а почечный клиренс - от $2,57 \pm 0,69 \text{ мл/мин/кг}$ (n=15) до $3,48 \pm 0,68 \text{ мл/мин/кг}$ (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.

Таблица 1.

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 n=17	возраст от 6 до < 12 лет n=9	возраст от ≥ 12 до ≤ 16 лет n=17
Клиренс (л/ч.)	4,23 (2,11-7,92)	4,03 (1,88-7,8)	7,53 (2,89-16,8)
V _{cent} (л)	1,83 (0,45-5,05)	6,48 (3,34-9,95)	12,1 (3,6-18,4)
V _{periph} (л)	5,81 (2,9-11,5)	16,4 (11,3-20,1)	27 (10,6-39,3)
V _{ss} (л)	8,06 (3,35-16,6)	22,1 (14,6-30,1)	37,9 (16,5-57,2)
AUC _{0-24h} (мкг × ч/мл)	24,3 (14,1-38,9)	40,4 (17,7-48,6)	37,6 (19,2-80,2)
C _{max} (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 AUC_{0-∞} в день 1 (n = 10) и AUC₀₋₁₂ в день 14 (n=7), составила 19,4 ± 7,1 и 24,1 ± 14,6 мкг×ч/мл с показателями C_{max} 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 до 5 лет средние величины AUC_{0-∞} в день 1 (n=7) и AUC_{0-12h} в день 14 (n=4) составляли 17,7 ± 5,5 и 17,1 ± 7,5 мкг×ч/мл.

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

Таблица 2.

Смоделированные* показатели AUC_{0-24h} (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. до ≤ 2 лет	возраст от > 2 до < 6 лет	возраст от 3 6 до < 12 лет	возраст от 3 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	89	38	13	23	28	191
AUC < 40 мкг × ч/мл	(11 %)	(10 %)	(15 %)	(24 %)	(22 %)	(13 %)
Пациенты с	398	195	44	41	63	741
AUC 40-60 мкг × ч/мл	(51 %)	(51 %)	(51 %)	(43 %)	(50 %)	(50 %)
Пациенты с	294	151	29	32	35	541
AUC > 60 мкг × ч/мл	(38 %)	(39 %)	(34 %)	(33 %)	(28 %)	(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.

Клинические характеристики.

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 ганцикловиром 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, доксорубицин 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.

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.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими

механизмами.

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

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 рН (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



$k = 0,33$ для пациентов <1 года с низкой массой тела после рождения,

0,45 для пациентов <2 лет,

0,55 для мальчиков от 2 до <13 лет и девочек от 2 до 16 лет и

0,7 для мальчиков от 13 до 16 лет. Для пациентов старше 16 лет следует применять дозировку, рекомендуемую для взрослых.

Приведенные величины k основываются на определении креатинина сыворотки по методу Яффе (Jaffe) и могут потребовать корректировки в случае использования ферментативных методов.

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

Особые рекомендации по дозировке

Пациенты с нарушениями функции почек

Дети (от рождения до 16 лет) с нарушениями функции почек, получающие 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 КлКр.

Пациентам старше 12 лет с нарушениями функции почек, получающим превентивную терапию и лечение ЦМВ-инфекции в дозе, рассчитанной на основе массы тела, дозу ганцикловира следует корректировать с учетом КлКр, как показано в таблице 3.

Таблица 3

Коррекция дозы для пациентов с нарушениями 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 креатинину 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 = $0,85 \times \text{показатель для мужчин}$.

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 ганцикловиrom 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 возрастать 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 (парагидроксибензоаты), 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 ганцикловиrom (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 ганцикловиrom 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 ганцикловиrom/валганцикловиrom, 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 ганцикловиrom или валганцикловиrom. 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-ретиinita.

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.

Несовместимость.

Ганцикловир нельзя смешивать с другими препаратами, что вводятся внутривенно. Ганцикловир выпадает в осадок в растворах содержащих парабен.

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 адрес места осуществления его деятельности.

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

Обо всех случаях побочных реакций необходимо информировать производителя:

ООО «Фармекс Груп», Украина, 08301, Киевская обл., город Борисполь, улица Шевченко, дом 100, тел.: 38 (044) 391-19-19, факс: 38 (044) 391-19-18, или через форму на сайте:
<http://www.pharmex.com.ua/farmakonadzor>