

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

ГАНЦИКЛОВИР, 500 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ганцикловир.

Каждый флакон содержит 500,00 мг ганцикловира (в виде ганцикловира натрия). После восстановления содержимого флакона в 10 мл воды для инъекций 1 мл раствора содержит 50 мг ганцикловира.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Белая или почти белая лиофилизированная масса в виде цельной или раскрошенной таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат ГАНЦИКЛОВИР показан взрослым и детям старше 12 лет для:

- лечения цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции у пациентов с иммунодефицитом;
- профилактики ЦМВ-инфекции у пациентов с медикаментозной иммуносупрессией (например, после трансплантации органов или химиотерапии по поводу злокачественного новообразования).

Следует учитывать официальные руководства по надлежащему использованию противовирусных препаратов.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Лечение ЦМВ-инфекции у взрослых и детей с 12 лет с нормальной функцией почек

- Начальная терапия: 5 мг/кг внутривенно при постоянной скорости в течение 1 часа каждые 12 часов (10 мг/кг/сут) на протяжении 14–21 суток.
- Поддерживающая терапия может назначаться пациентам с иммунодефицитом при риске рецидива ЦМВ-инфекции: 5 мг/кг внутривенно в течение 1 часа ежедневно на протяжении 7 дней в неделю или 6 мг/кг ежедневно на протяжении 5 дней в неделю. Длительность поддерживающей терапии определяется индивидуально в соответствии с локальными стандартами.
- Терапия при прогрессировании заболевания: пациентам с прогрессированием ЦМВ-инфекции, возникшим во время поддерживающей терапии ганцикловиром или по причине отмены препарата, возможно проведение повторного лечения с применением схемы начальной терапии.

Профилактика или превентивная терапия ЦМВ-инфекции у взрослых и детей с 12 лет с нормальной функцией почек

- Профилактика: 5 мг/кг внутривенно в течение 1 часа ежедневно на протяжении 7 дней в неделю или 6 мг/кг ежедневно на протяжении 5 дней в неделю. Длительность поддерживающей терапии основывается на оценке риска развития ЦМВ-инфекции и определяется индивидуально в соответствии с локальными стандартами.
- Превентивная терапия:
 Начальная терапия: 5 мг/кг внутривенно в течение 1 часа каждые 12 часов (10 мг/кг/сут) на протяжении 7–14 суток.
 Поддерживающая терапия: 5 мг/кг внутривенно в течение 1 часа ежедневно на протяжении 7 дней в неделю или 6 мг/кг ежедневно на протяжении 5 дней в неделю. Длительность поддерживающей терапии основывается на оценке риска развития ЦМВ-инфекции и определяется индивидуально в соответствии с локальными стандартами.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек дозу ганцикловира необходимо корректировать в соответствии с клиренсом креатинина, как показано в таблице 1 (см. разделы 4.4 и 5.2).

Таблица 1. Коррекция дозы ганцикловира у пациентов с нарушением функции почек

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

Расчетный клиренс креатинина рассчитывается на основании его концентрации в сыворотке крови по следующей формуле:

$$\text{Для мужчин} = \frac{(140 - \text{возраст [лет]}) \times (\text{масса тела [кг]})}{72 \times (0,011 \times \text{концентрация креатинина в сыворотке крови [мкмоль/л]})}$$

$$\text{Для женщин} = 0,85 \times \text{показатель для мужчин}$$

Поскольку пациентам с нарушением функции почек требуется коррекция дозы ганцикловира, необходимо проводить тщательный мониторинг концентрации креатинина в сыворотке или расчетного клиренса креатинина.

Пациенты с тяжелой лейкопенией, нейтропенией, анемией, тромбоцитопенией и панцитопенией

См. раздел 4.4 до начала терапии.

Если во время терапии ганцикловиrom количество форменных элементов крови значительно снижается, следует рассмотреть возможность применения гемопоэтических факторов роста и/или отмены препарата (см. разделы 4.4 и 4.8).

Пациенты пожилого возраста

Эффективность и безопасность применения ганцикловира у пожилых пациентов не изучались. Поскольку у лиц пожилого возраста функция почек нередко снижена, ганцикловир следует назначать строго с учетом функции почек (см. раздел 4.2).

Дети

Данные о безопасности и эффективности ганцикловира у детей младше 12 лет, включая новорожденных, ограничены (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.1). Доступные на сегодняшний день данные приведены в разделах 5.1 и 5.2 без рекомендаций по дозированию. Следует руководствоваться клиническими рекомендациями и руководствами.

Способ применения

Ганцикловир следует вводить путем внутривенной инфузии в течение 1 часа. Концентрация инфузионного раствора не должна превышать 10 мг/мл. Препарат не следует вводить быстро или струйно, поскольку избыточные концентрации ганцикловира в плазме могут усилить его токсичность.

Ганцикловир не следует вводить внутримышечно или подкожно, так как это может привести к сильному раздражению тканей из-за высокого pH (~11) раствора (см. раздел 4.8). Не следует превышать рекомендуемую дозу, частоту или скорость инфузии препарата. Препарат ГАНЦИКЛОВИР представляет собой лиофилизат для приготовления раствора. Восстановленный раствор прозрачный или слегка желтоватый, практически не содержит видимых частиц.

Ганцикловир применяется только для внутривенного введения, предпочтительно через пластиковую канюлю, в вену с хорошим кровотоком.

Перед применением необходимо приготовить раствор препарата в соответствии с инструкцией, приведенной в разделе 6.6.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним

Ввиду того что ганцикловир является потенциальным канцерогеном и тератогеном, при обращении с препаратом следует соблюдать осторожность (см. раздел 6.6).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ганцикловиру, валганцикловиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Перекрестная гиперчувствительность

Из-за сходства химической структуры ганцикловира, ацикловира и пенцикловира между этими препаратами возможны реакции перекрестной гиперчувствительности. Следует соблюдать осторожность при назначении ганцикловира пациентам с гиперчувствительностью к ацикловиру и пенцикловиру или их пролекарствам – валацикловиру и фамцикловиру.

Мутагенность, тератогенность, канцерогенность, фертильность и контрацепция

Перед началом лечения ганцикловиром пациентов следует проинформировать о возможных рисках для плода. В исследованиях на животных ганцикловир оказывал мутагенное, тератогенное, асперматогенное и канцерогенное действие, а также нарушал

фертильность. Ганцикловир может вызывать временное или необратимое нарушение сперматогенеза (см. разделы 4.6 и 4.8).

Таким образом, ганцикловир обладает потенциальным тератогенным и канцерогенным действием у человека, может вызывать врожденные пороки развития и злокачественные новообразования. Женщинам с детородным потенциалом следует использовать эффективные методы контрацепции во время лечения ганцикловиром и не менее 30 дней после его окончания. Мужчинам следует использовать барьерный метод контрацепции во время лечения ганцикловиром и не менее 90 дней после его окончания, за исключением случаев отсутствия риска беременности партнерши (см. разделы 4.6 и 4.8).

При применении ганцикловира необходимо соблюдать предельную осторожность, особенно у детей, из-за возможности развития отдаленной канцерогенности и токсичности в отношении репродуктивной системы. Польза от лечения в каждом конкретном случае должна однозначно превосходить риск (см. раздел 4.2).

Миелосупрессия

Ганцикловир следует применять с осторожностью у пациентов с исходно имеющейся гематологической цитопенией или лекарственно-индуцированной гематологической цитопенией в анамнезе, а также у пациентов, получающих лучевую терапию.

У пациентов, принимавших ганцикловир, наблюдались случаи тяжелой лейкопении, нейтропении, анемии, тромбоцитопении, панцитопении, недостаточности костного мозга. Лечение ганцикловиром противопоказано, если абсолютное число нейтрофилов < 500 клеток/мкл, или число тромбоцитов $< 25\,000$ клеток/мкл, или гемоглобин < 8 г/дл (см. разделы 4.2 и 4.8).

У всех пациентов в ходе лечения рекомендуется выполнять развернутый анализ крови и контролировать число форменных элементов у пациентов с нарушением функции почек. В течение первых 14 дней применения ганцикловира рекомендуется контролировать число лейкоцитов через день (предпочтительно проведение дифференцированного подсчета). У пациентов с низким исходным уровнем нейтрофилов (< 1000 клеток/мкл) в случае развития лейкопении во время предшествующей терапии другими миелотоксичными средствами, а также при нарушении функции почек мониторинг следует проводить ежедневно.

У пациентов с тяжелой лейкопенией, нейтропенией, анемией и/или тромбоцитопенией рекомендуется проводить лечение гемопоэтическими ростовыми факторами и/или временно прервать терапию препаратом ГАНЦИКЛОВИР (см. разделы 4.2 и 4.8).

Нарушение функции почек

В связи с повышенным риском токсичности (особенно гематологической токсичности) при нарушении функции почек рекомендуется проводить коррекцию дозы препарата (см. разделы 4.2 и 5.2).

Применение с другими лекарственными средствами

У пациентов, принимающих имипенем + циластатин и ганцикловир, описано развитие судорог, поэтому ганцикловир не следует назначать одновременно с имипенемом + циластатином, если только потенциальная польза от терапии не превышает возможного риска (см. раздел 4.5).

Как ганцикловир, так и зидовудин могут вызывать нейтропению и анемию, поэтому некоторые пациенты могут не переносить одновременный прием этих препаратов в стандартных рекомендуемых дозах (см. раздел 4.5).

При одновременном применении ганцикловира могут увеличиваться плазменные концентрации диданозина, поэтому таких пациентов следует тщательно наблюдать на предмет явлений токсичности диданозина (см. раздел 4.5).

Одновременный прием ганцикловира и препаратов, обладающих миелосупрессивным действием или нарушающих функцию почек, может привести к развитию аддитивной токсичности (см. раздел 4.5).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Имипенем + циластатин

У пациентов, одновременно получавших ганцикловир и имипенем + циластатин, наблюдались судороги. Нельзя исключить фармакодинамическое взаимодействие между ганцикловиром и имипенемом + циластатином. Имипенем + циластатин следует назначать в комбинации с ганцикловиром только в том случае, если возможные преимущества превышают риск (см. раздел 4.4).

Другие возможные лекарственные взаимодействия

Возможно усиление токсичности при назначении ганцикловира одновременно с другими препаратами, обладающими миелосупрессивным действием или нарушающими функцию почек. Примерами таких препаратов являются аналоги нуклеозидов (зидовудин, ставудин, диданозин), иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус, микофенолата мофетил), противоопухолевые препараты (винкристин, винбластин, доксорубицин, гидроксимочевина) и противомикробные препараты (дапсон, пентамидин, флуцитозин, амфотерицин В, триметоприм + сульфаметоксазол). Указанные препараты следует назначать одновременно с ганцикловиром только в том случае, если польза для пациента превышает возможный риск (см. раздел 4.4).

Зидовудин

Учитывая то, что как ганцикловир, так и зидовудин может вызывать нейтропению и анемию, а также возможное фармакодинамическое взаимодействие при одновременном применении данных препаратов, вероятно непереносимость одновременного приема ганцикловира и зидовудина в стандартных рекомендованных дозах у некоторых пациентов (см. раздел 4.4).

Диданозин

Установлено, что при одновременном применении диданозина и внутривенном введении ганцикловира концентрация диданозина в плазме стойко повышается. При внутривенном введении ганцикловира в дозах 5–10 мг/кг в сутки площадь под кривой «плазменная концентрация–время» (AUC) диданозина увеличивалась на 38–67%, что подтверждает фармакокинетическое взаимодействие в случае одновременного применения данных препаратов. Пациентов следует тщательно наблюдать на предмет токсичности диданозина (например, возникновение панкреатита) (см. раздел 4.4).

Пробенецид

При одновременном приеме пробенецида и перорального ганцикловира наблюдалось статистически значимое уменьшение почечного клиренса ганцикловира (20%), что приводило к статистически значимому увеличению его экспозиции (40%). Эти изменения объясняются конкуренцией за канальцевую секрецию. Следует тщательно наблюдать за

состоянием пациентов, принимающих пробенацид и ганцикловир, из-за возможного появления симптомов токсичности ганцикловира.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Вследствие возможной тератогенности ганцикловира и его токсичности в отношении репродуктивной системы женщинам с детородным потенциалом следует использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение не менее 30 дней после его окончания.

Пациентам мужского пола следует использовать барьерный метод контрацепции во время лечения ганцикловиrom и не менее 90 дней после его окончания, за исключением случаев отсутствия риска беременности у партнерши (см. раздел 4.4).

Беременность

Безопасность применения ганцикловира у беременных женщин не изучалась. Ганцикловир легко проникает через плаценту. В исследованиях на животных применение ганцикловира ассоциировалось с тератогенностью и токсичностью в отношении репродуктивной системы (см. раздел 4.4). Таким образом, ганцикловир не следует назначать беременным женщинам, за исключением тех случаев, когда клиническая необходимость терапии для матери превышает возможный тератогенный риск для плода.

Лактация

Не установлено, проникает ли ганцикловир в грудное молоко, однако нельзя исключить, что ганцикловир может выделяться с молоком и вызывать тяжелые нежелательные реакции у грудного ребенка. При применении ганцикловира грудное вскармливание следует прекратить (см. раздел 4.3).

Фертильность

В небольшом клиническом исследовании пациенты после трансплантации почки получали ганцикловир для профилактики ЦМВ-инфекции продолжительностью до 200 дней. Лечение валганцикловиrom/ганцикловиrom оказывало влияние на сперматогенез: снижались плотность спермы и подвижность сперматозоидов. Исследование спермы проводили после окончания исследования. Эффект был обратимым, и через 6 месяцев после прекращения применения препарата зарегистрировали сходные средние значения плотности спермы и подвижности сперматозоидов у пролеченных пациентов и пациентов из группы контроля.

Ганцикловир нарушал фертильность у самцов и самок мышей. Принимая во внимание проявление асперматогенности в дозах ниже терапевтических в исследованиях на животных, возможно, что ганцикловир будет вызывать временное или необратимое угнетение сперматогенеза у человека (см. раздел 4.4).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось. На основании профиля

нежелательных реакций ганцикловира может оказывать небольшое влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. У пациентов, принимающих препарат ГАНЦИКЛОВИР, могут возникать такие нежелательные реакции, как судороги, головокружение и спутанность сознания (см. раздел 4.8). Подобные симптомы могут повлиять на выполнение видов деятельности, требующих повышенного внимания, в том числе способность к вождению транспортных средств и работу с машинами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Пролекарством ганцикловира является валганцикловира, соответственно, при применении ганцикловира можно ожидать тех же побочных реакций, что и при применении валганцикловира. Нежелательные реакции, ранее отмечавшиеся при применении ганцикловира внутрь (ганцикловира для перорального приема более недоступен), могут также наблюдаться у пациентов, получающих ганцикловира внутривенно. Таким образом, в список нежелательных реакций (табл. 2) включены реакции, отмечавшиеся при внутривенном введении или пероральном приеме ганцикловира, а также при применении валганцикловира. У пациентов, получающих терапию ганцикловиром/валганцикловиром, наиболее серьезными и часто встречающимися нежелательными реакциями являются гематологические нарушения, а именно нейтропения, анемия и тромбоцитопения.

Другие нежелательные реакции описаны в таблице 2.

Частоты нежелательных реакций, указанных в таблице 2, получены из общей популяции пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), получавших поддерживающую терапию ганцикловиром или валганцикловиром, за исключением частот анафилактических реакций, агранулоцитоза и гранулоцитопении (данные получены при пострегистрационном применении). Общий профиль безопасности ганцикловира/валганцикловира был сопоставим у пациентов с ВИЧ и пациентов после трансплантации, за исключением отслойки сетчатки, которая наблюдалась только у пациентов с ВИЧ в сочетании с ЦМВ-ретинитом. Тем не менее, наблюдались отличия в частоте развития некоторых нежелательных реакций. Внутривенное применение ганцикловира ассоциировалось с более низким риском развития диареи по сравнению с валганцикловиром. У пациентов с ВИЧ чаще отмечались лихорадка, грибковые инфекции, депрессия, тяжелая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов <500 в 1 мкл) и реакции со стороны кожи. Нарушения функции почек и печени чаще отмечались у пациентов после трансплантации солидных органов.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, перечисленные в таблице 2, приведены в соответствии с системно-органный классификацией и по частоте встречаемости. Оценка частоты возникновения нежелательных реакций была следующей: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\,000$) и частота неизвестна (частота не может быть определена по имеющимся данным).

Таблица 2. Нежелательные реакции, выявленные при применении ганцикловира

Частота	Нежелательная лекарственная реакция
<i>Инфекции и инвазии</i>	

Частота	Нежелательная лекарственная реакция
Очень часто	Кандидоз, включая кандидоз полости рта, инфекции верхних дыхательных путей
Часто	Сепсис, воспаление подкожной клетчатки, инфекции мочевыводящих путей, грипп
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Очень часто	Нейтропения, анемия
Часто	Тромбоцитопения, лейкопения, панцитопения
Нечасто	Недостаточность костного мозга
Редко	Агранулоцитоз*, апластическая анемия, гранулоцитопения*
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Часто	Гиперчувствительность
Редко	Анафилактические реакции*
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Очень часто	Снижение аппетита
Часто	Снижение массы тела
<i>Психические нарушения</i>	
Часто	Депрессия, тревога, спутанность сознания
Нечасто	Возбуждение, психотические расстройства, расстройство мышления, галлюцинации
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто	Головная боль
Часто	Бессонница, дисгевзия (нарушения вкуса), гипестезия, парестезия, периферическая нейропатия, судороги, головокружение
Нечасто	Тремор
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Часто	Нарушение зрения, макулярный отек, отслоение сетчатки, плавающее помутнение стекловидного тела, боль в глазу, конъюнктивит
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	
Часто	Боль в ухе
Нечасто	Глухота
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Нечасто	Аритмия
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Часто	Гипотензия
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Очень часто	Одышка, кашель
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Очень часто	Диарея, тошнота, рвота, боль в животе
Часто	Боль в верхней части живота, запор, метеоризм, дисфагия, диспепсия, вздутие живота, язвы в полости рта, панкреатит
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Часто	Нарушение функции печени, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Очень часто	Дерматит
Часто	Ночная потливость, зуд, сыпь, алопеция
Нечасто	Крапивница, сухость кожи
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Часто	Боль в спине, миалгия, артралгия, мышечные спазмы
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	

Частота	Нежелательная лекарственная реакция
Часто	Снижение клиренса креатинина, нарушение функции почек, повышение концентрации креатинина в крови
Нечасто	Гематурия, почечная недостаточность
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	
Нечасто	Мужское бесплодие
<i>Общие расстройства и реакции в месте введения</i>	
Очень часто	Лихорадка, утомляемость
Часто	Озноб, боль, недомогание, астения, реакция в месте введения
Нечасто	Боль в груди

* Показатели частоты для этих нежелательных реакций были получены по данным пострегистрационного применения. Категории частот, не отмеченные данным символом, основаны на частоте, зарегистрированной в клинических исследованиях.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нейтропения

Риск развития нейтропении нельзя предсказать исходя из числа нейтрофилов до начала лечения. Как правило, нейтропения возникает в течение первой или второй недели начальной терапии и после введения кумулятивной дозы <200 мг/кг. Число клеток обычно нормализуется в течение 2–5 дней после прекращения применения препарата или снижения дозы (см. раздел 4.4).

Тяжелая нейтропения

Тяжелая нейтропения чаще отмечалась у пациентов с ВИЧ (14%), получавших поддерживающую терапию валганцикловиром, пероральным или внутривенным ганцикловиром, чем у пациентов, перенесших трансплантацию органов, получавших валганцикловир или пероральный ганцикловир. У пациентов, получавших валганцикловир или пероральный ганцикловир до 100-го дня после трансплантации, частота тяжелой нейтропении составляла 5 и 3% соответственно, в то время как у пациентов, получавших валганцикловир до 200-го дня после трансплантации, частота тяжелой нейтропении составляла 10%.

Тромбоцитопения

У пациентов с низким исходным уровнем тромбоцитов (<100 000/мкл) повышен риск развития тромбоцитопении. У пациентов с ятрогенной иммуносупрессией, обусловленной применением иммунодепрессантов, риск развития тромбоцитопении выше, чем у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИДом) (см. раздел 4.4). Тяжелая тромбоцитопения может сопровождаться потенциально жизнеугрожающими кровотечениями.

Судороги

У пациентов, получавших ганцикловир и имипенем + циластатин, отмечались случаи судорог (см. разделы 4.4 и 4.5).

Отслойка сетчатки

Случаи отслойки сетчатки отмечались только в клинических исследованиях у пациентов с ВИЧ, получавших лечение ганцикловиром по поводу ЦМВ-ретинита.

Реакции в месте введения

Реакции в месте введения часто наблюдаются у пациентов, получающих ганцикловир. Для снижения риска возникновения местного раздражения тканей ганцикловир следует вводить в соответствии с рекомендациями, представленными в разделе 4.2.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

По данным клинических исследований и постмаркетингового опыта применения препарата, при внутривенном введении ганцикловира в некоторых случаях передозировка может приводить к летальному исходу. В большинстве случаев либо не наблюдается никаких нежелательных явлений, либо отмечается одно или несколько из следующих нежелательных явлений:

- гематологическая токсичность: миелосупрессия, включая панцитопению, недостаточность костномозгового кроветворения, лейкопению, нейтропению, гранулоцитопению;
- гепатотоксичность: гепатит, нарушение функции печени;
- нефротоксичность: нарастание гематурии у пациента с уже имеющимся поражением почек, острая почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина;
- гастроинтестинальная токсичность: боли в животе, диарея, рвота;
- нейротоксичность: генерализованный тремор, судороги.

Лечение

Ганцикловир выводится из организма при гемодиализе, поэтому гемодиализ может применяться для уменьшения экспозиции при передозировке (см. раздел 5.2).

Дополнительные сведения об особых группах пациентов

Пациенты с нарушением функции почек: у пациентов с нарушением функции почек передозировка ганцикловира может сопровождаться более выраженной нефротоксичностью (см. раздел 4.4).

Дети

Дополнительные сведения отсутствуют.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; нуклеозиды и нуклеотиды, кроме ингибиторов обратной транскриптазы

Код АТХ: J05AB06

Механизм действия

Ганцикловир представляет собой синтетический аналог 2'-дезоксигуанозина, который подавляет размножение вирусов герпеса как *in vitro*, так и *in vivo*. Активен в отношении ЦМВ, вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типа (Herpes simplex 1 и 2), вирусов герпеса человека 6-го, 7-го и 8-го типов, вируса Эпштейна–Барр, вируса ветряной оспы (Varicella zoster) и вируса гепатита В. Клинические испытания ограничены оценкой эффективности ганцикловира у пациентов с ЦМВ-инфекцией.

В ЦМВ-инфицированных клетках ганцикловир вначале фосфорилируется до ганцикловирмонофосфата под действием вирусной протеинкиназы (UL97). Дальнейшее фосфорилирование происходит под действием ряда клеточных киназ с образованием ганцикловиртрифосфата, который затем подвергается медленному внутриклеточному метаболизму. Метаболизм происходит в клетках, инфицированных ЦМВ человека и вирусом простого герпеса, при этом после исчезновения ганцикловира из внеклеточной жидкости период внутриклеточного полувыведения препарата составляет 18 и 6–24 часа соответственно. 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: (1) конкурентного ингибирования встраивания дезоксигуанозинтрифосфата в ДНК под действием ДНК-полимеразы; (2) включения ганцикловиртрифосфата в вирусную ДНК, что приводит к прекращению удлинения вирусной ДНК или очень ограниченному ее удлинению. Типичная минимальная концентрация препарата в крови, вызывающая ингибирующий противовирусный эффект в отношении ЦМВ, равный 50% от максимального (IC₅₀), определенная *in vitro*, находится в диапазоне от 0,08 мкМ (0,02 мкг/мл) до 14 мкМ (3,5 мкг/мл).

Вирусная резистентность

Вирусы, устойчивые к ганцикловиру, могут появиться после длительного применения ганцикловира или валганцикловира за счет ряда мутаций в гене вирусной киназы (UL97), ответственной за монофосфорилирование ганцикловира, или в гене вирусной полимеразы (UL54). Мутации в UL97 возникают раньше и чаще, чем мутации в UL54. Вирус, содержащий мутации в гене UL97, устойчив к монотерапии ганцикловиrom. При этом наиболее частыми заменами, связанными с резистентностью к ганцикловиру, были M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W. Мутации в гене UL54 могут вызывать перекрестную резистентность к другим противовирусным препаратам, воздействующим на вирусную полимеразу, и наоборот. Аминокислотные замены в UL54, приводящие к перекрестной резистентности к ганцикловиру и цидофовиру, как правило, расположены в пределах экзонуклеазных доменов и области V, однако аминокислотные замены, приводящие к перекрестной резистентности к фоскарнету, могут располагаться в разных

областях, но концентрируются в регионах II (кодон 696-742) и III (кодон 805-845) и между ними. Возможность вирусной резистентности следует рассматривать у пациентов, у которых неоднократно отмечен неудовлетворительный клинический ответ или продолжающееся выделение вируса во время терапии.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика ганцикловира носит линейный характер после внутривенного введения в дозах от 1,6 до 5,0 мг/кг. После внутривенной инфузии ганцикловира в дозе 5 мг/кг в течение 1 часа взрослым пациентам с трансплантатом печени системная экспозиция ($AUC_{0-\infty}$) в среднем составила 50,6 мкг×ч/мл. Максимальная концентрация препарата в плазме (C_{max}) в среднем составила 12,2 мкг/мл.

Распределение

Объем распределения ганцикловира после внутривенного введения коррелирует с массой тела и в равновесном состоянии составляет 0,54–0,87 л/кг. Ганцикловир проникает в спинномозговую жидкость и через плацентарный барьер. Связь с белками плазмы 1–2% при концентрации ганцикловира от 0,5 до 51 мкг/мл.

Биотрансформация

Значимого метаболизма ганцикловира не происходит.

Элиминация

Основной путь выведения ганцикловира – почечная экскреция неизмененного препарата посредством клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. У пациентов с нормальной почечной функцией 90% введенного внутривенно ганцикловира обнаруживается в неизмененном виде в моче в течение 24 часов. У пациентов с нормальной функцией почек системный клиренс находится в диапазоне от $2,64 \pm 0,38$ до $4,52 \pm 2,79$ мл/мин/кг, а почечный клиренс – от $2,57 \pm 0,69$ до $3,48 \pm 0,68$ мл/мин/кг, что соответствует 90–101% введенного ганцикловира. Период полувыведения у пациентов с нормальной функцией почек колеблется от $2,73 \pm 1,29$ до $3,98 \pm 1,78$ часа.

Лица пожилого возраста

Фармакокинетические исследования ганцикловира у пациентов старше 65 лет не проводились. Однако, поскольку ганцикловир преимущественно выводится почками, а почечный клиренс с возрастом снижается, у пожилых людей можно ожидать уменьшения общего клиренса и увеличения периода полувыведения ганцикловира (см. раздел 4.2).

Почечная недостаточность

Общий клиренс ганцикловира линейно коррелирует с клиренсом креатинина. У пациентов с легким, умеренным и тяжелым нарушением функции почек средний системный клиренс составлял 2,1, 1,0 и 0,3 мл/мин/кг. У пациентов с нарушением функции почек период полувыведения ганцикловира увеличен. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек наблюдалось увеличение периода полувыведения в 10 раз (см. в разделе 4.2) (см. табл. 1).

Пациенты с нарушением функции почек, находящиеся на гемодиализе

Концентрация ганцикловира в плазме крови после внутривенного введения снижается примерно на 50% в течение 4-часового сеанса гемодиализа (см. раздел 4.9).

При использовании прерывистой схемы гемодиализа показатели клиренса ганцикловира составляют от 42 до 92 мл/мин, период полувыведения препарата во время диализа – 3,3–4,5 часа. При непрерывном диализе клиренс ганцикловира был ниже (4,0–29,6 мл/мин), но в период до следующего приема препарата из организма удалялся больший процент принятой дозы. При прерывистом гемодиализе фракция ганцикловира, удаленного за один сеанс гемодиализа, составляет от 50 до 63%.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетические исследования у пациентов с нарушением функции печени, получающих ганцикловир, не проводились; данные о популяционной фармакокинетике отсутствуют. Поскольку ганцикловир выводится почками, не ожидается, что нарушение функции печени будет оказывать влияние на его фармакокинетику (см. раздел 5.2).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Хлороводородной кислоты раствор 1 М (для коррекции pH).

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

Не следует использовать бактериостатическую воду для инъекций, содержащую парабены (парагидроксibenзоаты), поскольку они несовместимы с ганцикловиром и могут вызвать выпадение осадка.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Приготовленный раствор

После восстановления

Химическая и физическая стабильность препарата после восстановления водой для инъекций подтверждена в течение 12 часов при температуре 25 °С.

Не охлаждать. Не замораживать.

С микробиологической точки зрения, восстановленный раствор следует использовать немедленно. Если препарат не использован незамедлительно, то срок и условия хранения приготовленного раствора перед применением являются ответственностью пользователя.

После разведения

Химическая и физическая стабильность разведенного раствора для инфузий подтверждена в течение 24 часов при температуре 2–8 °С. Не замораживать.

С микробиологической точки зрения, разведенный раствор следует использовать немедленно. Если раствор препарата не использован незамедлительно, то срок и условия хранения приготовленного раствора перед применением являются ответственностью

пользователя и не должны превышать 24 часа при 2–8 °С, при условии, что разведение произведено в контролируемых и валидированных асептических условиях.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Условия хранения препарата после восстановления и разведения указаны в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 500 мг ганцикловира во флаконы из бесцветного прозрачного стекла I гидролитического класса вместимостью 10 мл, герметично закупоренные импортными резиновыми пробками из бромбутилового каучука, обжатые колпачками комбинированными (алюминиевыми с предохранительными пластмассовыми крышками).

На флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону вместе с вкладышем из картона или без него и листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного или импортного.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Меры предосторожности при работе с препаратом

Поскольку ганцикловир считается потенциальным канцерогеном и тератогеном, при обращении с ним необходимо соблюдать меры предосторожности. Следует избегать вдыхания или прямого контакта лиофилизированного порошка или восстановленного раствора с кожей и слизистыми оболочками. Раствор ганцикловира имеет щелочную реакцию (рН ~11). При попадании препарата на кожу место контакта следует тщательно промыть водой с мылом. В случае попадания ганцикловира в глаза необходимо незамедлительно промыть глаза большим количеством воды. При растворении препарата, а также при обработке внешней поверхности флакона/колпачка и стола после растворения рекомендуется использовать одноразовые перчатки.

Приготовление восстановленного раствора

Приготовление восстановленного раствора ганцикловира следует осуществлять в асептических условиях.

1. Удалите колпачок для доступа к центральной части резиновой пробки. Наберите 10 мл воды для инъекций в шприц, затем проколите резиновую пробку в центре и медленно введите воду во флакон, направляя иглу в сторону стенки флакона. Нельзя использовать бактериостатическую воду для инъекций, содержащую парабены (парагидроксибензоаты), поскольку они несовместимы со стерильным порошком ганцикловира и могут вызвать выпадение осадка.
2. Осторожно вращайте флакон, чтобы убедиться, что весь лиофилизат смочен водой.
3. Осторожно вращайте или встряхивайте флакон в течение нескольких минут до полного растворения препарата.
4. Осмотрите приготовленный раствор на предмет наличия механических примесей. Цвет восстановленного раствора – от прозрачного до слегка желтоватого.

Условия хранения восстановленного раствора см. в разделе 6.3.

Приготовление раствора для инфузий

Из флакона с ганцикловиром (концентрация 50 мг/мл) наберите рассчитанную (с учетом массы тела пациента и показаний) дозу препарата и разведите в базовом инфузионном растворе. Добавьте 100 мл базового раствора к восстановленному раствору. Вводить ганцикловир в концентрации более 10 мг/мл не рекомендуется. Базовые инфузионные растворы (0,9% раствор хлорида натрия, 5% водный раствор декстрозы, раствор Рингера или Рингера лактата) химически или физически совместимы с ганцикловиром.

Ганцикловир нельзя смешивать с другими внутривенно вводимыми препаратами. Инфузионный раствор необходимо использовать в течение 1 часа после приготовления (см. раздел 4.2). Нельзя вводить ганцикловир внутримышечно или подкожно, так как это может вызвать сильное раздражение тканей из-за высокого pH раствора (~11).

Условия хранения готового раствора для инфузий см. в разделе 6.3.

Утилизация

Препарат предназначен для однократного применения.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Р-Фарм»

123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1

Телефон: +7 (495) 956-79-37

Факс: +7 (495) 956-79-38

Электронная почта: info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Р-Фарм»

150061, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15

Телефон/факс: +7 (4852) 40-30-20

Электронная почта: info@rpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003016)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 16 августа 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.08.2024 № 17315
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Общая характеристика лекарственного препарата ГАНЦИКЛОВИР доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети Интернет: <http://ees.eaeunion.org/>.