

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ганцикловир, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий, 500 мг.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующим веществом препарата Ганцикловир является ганцикловир (в виде ганцикловира натрия). Каждый флакон содержит 500 мг ганцикловира. После восстановления содержимого флакона в 10 мл воды для инъекций 1 мл раствора содержит 50 мг ганцикловира.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий.
Пористая масса белого или белого с желтоватым оттенком цвета, уплотненная в таблетку, гигроскопичен.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Взрослые и дети с 12 лет:

- лечение цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции у пациентов с иммунодефицитом;
- профилактика и превентивная терапия ЦМВ инфекции у пациентов ятрогенным иммунодефицитом (например, после трансплантации органов или химиотерапии новообразований).

Дети до 12 лет:

- профилактика ЦМВ инфекции у пациентов ятрогенным иммунодефицитом (например, после трансплантации органов или химиотерапии новообразований).

Следует учитывать официальные руководства по надлежащему использованию противовирусных препаратов.

4.2 Режим дозирования и способ применения

4.2.1 Режим дозирования

Лечение ЦМВ инфекции

Взрослые и дети с 12 лет с нормальной функцией почек:

- Начальная терапия: 5 мг/кг внутривенно при постоянной скорости в течение 1 часа через каждые 12 часов (10 мг/кг/сутки) 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 прогрессией ЦМВ инфекции, возникшей во время поддерживающей терапии ганцикловиром или по причине отмены препарата, возможно проведение повторного лечения с применением схемы начальной терапии.

Дети до 12 лет

Имеющиеся данные о применении ганцикловира у детей младше 12 лет приведены в разделах 5.1 и 5.2, однако рекомендации по дозированию препарата на сегодняшний день не разработаны.

Превентивная терапия ЦМВ инфекции

Взрослые и подростки старше 12 лет с нормальной функцией почек

- Начальная терапия: 5 мг/кг внутривенно в течение 1 часа через каждые 12 часов (10 мг/кг/сутки) 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 определяется индивидуально в соответствии с локальными стандартами и риском развития ЦМВ инфекции.

Дети младше 12 лет

Имеющиеся данные о применении ганцикловира у детей младше 12 лет приведены в разделах 5.1 и 5.2, однако рекомендации по дозированию препарата на сегодняшний день не разработаны.

Профилактика ЦМВ инфекции

Взрослые и подростки с 16 лет

5 мг/кг внутривенно в течение 1 часа один раз в сутки 7 дней в неделю или 6 мг/кг один раз в сутки 5 дней в неделю. Длительность поддерживающей терапии определяется индивидуально в соответствии с локальными стандартами и риском развития ЦМВ инфекции.

Дети младше 16 лет

Ганцикловир вводят внутривенно в течение 1 часа один раз в сутки. Дозу препарата рассчитывают на основании площади поверхности тела (ППТ) и клиренса креатинина (КК) по приведенным ниже формулам. Длительность профилактического применения ганцикловира определяется индивидуально в соответствии с риском развития ЦМВ инфекции.

$$\text{Доза (мг)} = 3 \times \text{ППТ} \times \text{КК}$$

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{рост (см)} \times \text{вес (кг)}}{3600}}$$

$$\text{КК (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = \frac{k \times \text{рост (см)}}{\text{концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл)}}$$

где $k = 0,33$ для пациентов младше 1 года с низкой масса тела при рождении;

$k = 0,45$ для пациентов младше 2 лет;

$k = 0,55$ для мальчиков 2–12 лет и девочек 2–15 лет;

$k = 0,7$ для мальчиков 13–15 лет.

Приведенные значения k применяются при определении сывороточной концентрации креатинина по методу Яффе. При использовании ферментативных методов определения уровня креатина может потребоваться коррекция значений k . Если расчетное значение КК больше 150 мл/мин/1,73 м², то в формулу расчета дозы ганцикловира подставляется значение 150 мл/мин/1,73 м².

Рекомендуется регулярно проверять уровень креатинина в сыворотке, рост и вес, и по мере необходимости корректировать дозу.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

При проведении профилактики ганцикловиrom у детей младше 16 лет с нарушением функции почек дозу препарата рассчитывают по формуле $3 \times \text{ППТ} \times \text{КК}$, приведенной выше. Данная формула учитывает клиренс креатинина, поэтому дополнительная коррекция дозы не требуется.

Для пациентов 12 лет и старше, получающих ганцикловир для лечения ЦМВ

инфекции или в качестве превентивной терапии, дозу препарата рассчитывают на кг массы тела. Пациентам с нарушением функции почек рассчитанную таким образом дозу ганцикловира необходимо корректировать в соответствии с клиренсом креатинина, как показано в таблице ниже (см. разделы 4.4 и 5.2).

Коррекция дозы ганцикловира у пациентов с нарушением функции почек

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

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

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

Женщины: $0,85 \times \text{показатель для мужчин.}$

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

Пациенты с нарушением функции печени

Эффективность и безопасность применения ганцикловира у пациентов с нарушением функции печени не изучалась (см. раздел 5.2).

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 изучалась. Поскольку у лиц пожилого возраста функция почек нередко снижена, ганцикловир следует назначать строго с учетом функции почек (см. раздел 5.2).

Способ применения

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

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

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, т.к. это может привести к сильному раздражению тканей из-за высокого pH (~11) раствора (см. раздел 4.8).

Не следует превышать рекомендованную дозу, частоту или скорость инфузии препарата.

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 любому другому компоненту препарата (см. раздел 6.1).
- Лактация (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 ганцикловиrom пациентов следует проинформировать о возможных рисках для плода. В исследованиях на животных ганцикловир оказывал мутагенное, тератогенное и канцерогенное действие, а также нарушал фертильность. Согласно данным клинических и доклинических исследований, ганцикловир может вызывать временное или необратимое нарушение сперматогенеза (см. разделы 4.6, 4.8 и 5.3).

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 ганцикловиrom и не менее 30 дней после его окончания. Мужчинам следует использовать барьерный метод контрацепции во время лечения ганцикловиrom и не менее 90 дней после его окончания, за исключением случаев отсутствия риска беременности партнерши (см. разделы 4.6, 4.8 и 5.3).

При применении ганцикловира необходимо соблюдать предельную осторожность, особенно в педиатрии, 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 гематологической цитопенией (в том числе вызванной лекарственными средствами) в анамнезе, а также у пациентов, получающих лучевую терапию.

У пациентов, принимавших ганцикловир, наблюдались случаи тяжелой лейкопении, нейтропении, анемии, тромбоцитопении, панцитопении, недостаточности костного мозга и апластической анемии. Лечение ганцикловиrom противопоказано, если абсолютное число нейтрофилов меньше 500 клеток в 1 мкл, или число тромбоцитов меньше 25000 клеток в 1 мкл, или гемоглобин меньше 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, включая число тромбоцитов (особенно у пациентов с нарушением функции почек и детей младше 2 лет) (см. раздел 4.8). В течение первых 14 дней применения ганцикловира рекомендуется контролировать число лейкоцитов через день (предпочтительно проведение

дифференциального теста). У пациентов с низким исходным уровнем нейтрофилов (<1000 нейтрофилов/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 гемопозитическими ростовыми факторами и/или временно прервать терапию препаратом (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 в зависимости от клиренса креатинина (см. разделы 4.2 и 5.2).

Применение с другими лекарственными средствами

У пациентов, принимающих имипенем/циластатин и ганцикловир, возможно 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).

При одновременном приеме ганцикловира и диданозина может увеличиваться риск миелосупрессии и нарушения функции почек, поэтому таких пациентов следует тщательно наблюдать на предмет явлений токсичности (см. раздел 4.5).

Этот лекарственный препарат содержит 1,8 ммоль (41,48 мг) натрия на дозу 500 мг. Следует принимать во внимание пациентам, находящимся на контролируемой натриевой диете.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакокинетические взаимодействия

Пробенецид

Пробенецид конкурирует с ганцикловиром за канальцевую секрецию, в результате чего при одновременном приеме данных препаратов наблюдалось уменьшение почечного клиренса ганцикловира. Следует тщательно наблюдать за состоянием пациентов, принимающих пробенецид и ганцикловир, из-за возможного появления симптомов токсичности последнего.

Диданозин

При одновременном применении диданозина и ганцикловира концентрация диданозина в плазме стойко повышается. При внутривенном введении ганцикловира в дозах 5-10 мг/кг в сутки AUC диданозина увеличивалась на 38-67%. Изменение концентраций ганцикловира при этом не было клинически значимым. Однако, с учетом повышения плазменных концентраций диданозина в присутствии ганцикловира, больных следует тщательно наблюдать на предмет токсичности диданозина (см. раздел 4.4).

Другие антиретровирусные препараты

Метаболические взаимодействия с ингибиторами протеаз и ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы маловероятны, т.к. P450 не участвует в метаболизме ганцикловира.

Фармакодинамические взаимодействия

Имипенем-циластатин

У пациентов, одновременно получавших ганцикловир и имипенем/циластатин, наблюдались судороги. Данные препараты следует назначать в комбинации с ганцикловиром только в том случае, если возможные преимущества превышают риск (см. раздел 4.4).

Зидовудин

Как ганцикловир, так и зидовудин могут вызывать нейтропению и анемию. По этой причине возможна непереносимость одновременного приема этих препаратов в стандартных рекомендованных дозах у некоторых пациентов.

Другие возможные лекарственные взаимодействия

Возможно усиление токсичности при назначении ганцикловира одновременно, а также до или после препаратов, подавляющих функцию костного мозга или снижающих функцию почек. Примерами таких препаратов являются противомикробные средства (дапсон, пентамидин, флуцитозин, амфотерицин В, триметоприм/сульфаметоксазол), иммунодепрессанты (циклоsporин, такролимус, микофенолата мофетил), противоопухолевые препараты (винкристин, винбластин, доксорубицин и гидроксикарбамид), аналоги нуклеозидов (зидовудин, ставудин, диданозин) и нуклеотидов (тенофовир, адефовир). Эти препараты следует назначать одновременно с ганцикловиром только в том случае, если польза для пациента превышает возможный риск.

Исследование у детского населения

Исследования лекарственного взаимодействия проводились только у взрослых.

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 ганцикловиром и не менее 90 дней после его окончания, за исключением случаев отсутствия риска беременности у партнерши (см. разделы 4.4 и 5.3).

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 и 5.3). Таким образом, ганцикловир не следует назначать беременным женщинам, за исключением тех случаев, когда клиническая необходимость в терапии для матери превышает возможный тератогенный риск для плода.

Лактация

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

Фертильность

В клиническом исследовании было выявлено влияние валганцикловира/ганцикловира на сперматогенез у пациентов, в течение 200 дней получавших Вальцит (валганцикловир) для профилактики ЦМВ инфекции. После завершения лечения у пациентов наблюдалось снижение количества и подвижности сперматозоидов. Примерно через 6 месяцев после окончания терапии эти показатели восстановились до уровня, сопоставимого с группой контроля, не получавшей Вальцит.

Ганцикловир нарушал фертильность у самцов и самок мышей. В исследованиях на мышках, крысах и собаках ганцикловир в терапевтических дозах вызывал нарушение сперматогенеза и атрофию яичек.

Таким образом, ганцикловир может вызывать временное или необратимое угнетение сперматогенеза у человека (см. разделы 4.4 и 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Ганцикловир может оказывать существенное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами (см. раздел 4.8).

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Пролекарством ганцикловира является валганцикловир, соответственно при применении ганцикловира можно ожидать тех же нежелательных реакций, что и при применении валганцикловира. Нежелательные реакции, ранее отмечавшиеся при применении ганцикловира внутрь (ганцикловир для перорального приема более не доступен), могут так же наблюдаться у пациентов, получающих ганцикловир внутривенно. Таким образом, в список нежелательных реакций включены реакции, отмечавшиеся при внутривенном введении или пероральном приеме ганцикловира, а также при применении валганцикловира.

У пациентов, получающих терапию ганцикловиром, наиболее серьезными и часто встречающимися нежелательными реакциями являются гематологические нарушения, а именно нейтропения, анемия и тромбоцитопения (см. раздел 4.4). Другие нежелательные реакции описаны ниже.

Резюме нежелательных реакций в форме таблицы

Показатели частоты нежелательных реакций, приведенные в таблице ниже, были получены из данных клинических исследований, включавших ВИЧ-инфицированных пациентов (n=1704), которые получали поддерживающую терапию ганцикловиром или валганцикловиром. Частота развития агранулоцитоза, гранулоцитопении и анафилактических реакций получена из данных пострегистрационного наблюдения.

Частоту нежелательных эффектов классифицировали следующим образом: очень частые ($\geq 1/10$); частые ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечастые ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редкие ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения и заболевания	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	кандидоз (в т.ч. полости рта), инфекции верхних дыхательных путей	очень часто
	сепсис, грипп, инфекции мочевыводящих путей, целлюлит	часто
	нейтропения, анемия	очень часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	тромбоцитопения, лейкопения, панцитопения	часто
	апластическая анемия, агранулоцитоз*, гранулоцитопения*	редко
Нарушения со стороны иммунной системы	гиперчувствительность	часто
	анафилактические реакции*	редко
Нарушения метаболизма и питания	снижение аппетита	очень часто
	снижение массы тела	часто
Психические нарушения	депрессия, спутанность сознания,	часто

	беспокойство	
	возбуждение, психотические расстройства, патологическое мышление, галлюцинации	нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	очень часто
	бессонница, периферическая нейропатия, головокружение, гипестезия, судороги, дисгевзия	часто
	тремор	нечасто
Нарушения со стороны органа зрения	нарушение зрения, отслоение сетчатки, плавающее помутнение стекловидного тела, боль в глазу, конъюнктивит, макулярный отек	часто
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	боль в ухе	часто
	глухота	нечасто
Нарушения со стороны сердца	аритмия	нечасто
Нарушения со стороны сосудов	гипотензия	часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	кашель, одышка	очень часто
Желудочно-кишечные нарушения	диарея, тошнота, рвота, боль в животе	очень часто
	диспепсия, метеоризм, боль в верхней части живота, запор, язвенный стоматит, дисфагия, вздутие живота, панкреатит	часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, нарушение функции печени, повышение уровня АСТ, повышение уровня АЛТ	часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	дерматит	очень часто
	ночная потливость, зуд, сыпь, алопеция	часто
	сухость кожи, крапивница	нечасто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	боль в спине, миалгия, артралгия, мышечные спазмы	часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	почечная недостаточность, снижение почечного клиренса креатинина, повышение уровня креатинина в крови	часто
	почечная недостаточность, гематурия	нечасто
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	мужское бесплодие	нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	пирексия, утомляемость	очень часто
	реакция в месте введения, боль, озноб, недомогание, астения	часто
	боль за грудиной	нечасто

* 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 развивалась у ВИЧ-инфицированных пациентов (14%), получавших поддерживающую терапию ганцикловиром или валганцикловиром ($n=1704$), чем у пациентов, получавших ганцикловир или валганцикловир после трансплантации органов. У пациентов, получавших ганцикловир или валганцикловир в течение 100 суток после трансплантации, частота тяжелой нейтропении составила 3% и 5%, соответственно, в то время как у пациентов, получавших валганцикловир в течение 200 суток после трансплантации, частота тяжелой нейтропении была равна 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 со 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 со СПИДом, получавших лечение ганцикловиром по поводу ЦМВ ретинита.

Реакции в месте введения

Реакций 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.

Дети

Исследования безопасности применения ганцикловира у детей младше 12 лет не проводились, но опыт применения валганцикловира (пролекарства ганцикловира) свидетельствует о том, что общий профиль безопасности ганцикловира схож у детей и взрослых. Нейтропения чаще наблюдается в детской популяции, чем у взрослых пациентов, но частота развития нейтропении у детей не влияет на частоту инфекционных осложнений. В связи с повышенным риском цитопении у новорожденных и детей младше 2 лет необходимо тщательно контролировать количество форменных элементов крови у детей этих возрастных групп (см. раздел 4.4).

Данные о применении ганцикловира или валганцикловира у новорожденных и детей младше двух лет с ВИЧ/СПИДом или врожденной ЦМВ инфекцией ограничены, но профиль безопасности в целом соответствует известному профилю безопасности ганцикловира/валганцикловира.

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях государства (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении МЗ РБ», <http://www.rceth.by>).

4.9 Передозировка

Симптомы

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 для системного применения. Противовирусные средства прямого действия. Нуклеозиды и нуклеотиды, исключая ингибиторы обратной транскриптазы.

Код АТХ: J05AB06.

Механизм действия

Ганцикловир – синтетический аналог 2'-дезоксигуанозина, который подавляет репликацию вирусов герпеса *in vitro* и *in vivo*. Чувствительные вирусы человека включают: цитомегаловирус человека (ЦМВ), вирусы простого герпеса 1 и 2 (HSV-1 и HSV-2), вирус герпеса человека типа 6, 7 и 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), вирус Эпштейн-Барр (EBV), вирус ветряной оспы (VZV) и вирус гепатита В. Клинические испытания ограничены оценкой эффективности ганцикловира у пациентов с ЦМВ-инфекцией.

В ЦМВ-инфицированных клетках ганцикловир фосфорилируется до ганцикловирмонофосфата под действием вирусной протеинкиназы UL97. Дальнейшее фосфорилирование происходит под действием ряда клеточных киназ,

с образованием ганцикловиртрифосфата, который затем начинает медленно метаболизироваться внутри клетки. Метаболизм происходит в клетках, инфицированных ЦМВ и вирусом простого герпеса, при этом после исчезновения ганцикловира из внеклеточной жидкости период внутриклеточного полувыведения препарата составляет 18 и 6-24 часа, соответственно. Так как 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 дезоксигуанозинатрифосфата в ДНК под действием ДНК-полимеразы, включением трифосфатаганцикловира в вирусную ДНК, что приводит к прекращению удлинения вирусной ДНК или очень ограниченному ее удлинению.

Противовирусная активность ганцикловира *in vitro*, выраженная как IC₅₀ по отношению к ЦМВ, составляет от 0,08 мкМ (0,02 мкг/мл) до 14 мкМ (3,57 мкг/мл).

Данные клинических исследований

Вирусная резистентность

Возможность вирусной резистентности следует рассматривать у пациентов, у которых неоднократно отмечен неудовлетворительный клинический ответ или продолжающееся выделение вируса во время терапии. Устойчивость к ЦМВ может возникнуть после длительного лечения или профилактики ганцикловиром в результате выборочной мутации гена вирусной протеинкиназы (UL97), ответственной за монофосфорилирование ганцикловира и/или мутации гена вирусной полимеразы (UL54). Вирус с мутациями в гене UL97 устойчив только к ганцикловиру, тогда как вирус с мутациями в гене UL54 может проявлять перекрестную устойчивость к другим противовирусным препаратам со сходным механизмом действия.

Дети

В проспективном клиническом исследовании 36 детей с тяжелым иммунодефицитом (в возрасте от 6 месяцев до 16 лет), инфицированных ВИЧ и ЦМВ, в течение 2 дней получали 5 мг/кг/сутки ганцикловира внутривенно, затем – перорально в течение 32 недель. Лечение ганцикловиром было эффективным, профиль токсичности был подобен таковому у взрослых пациентов. Применение ганцикловира приводило к снижению вирусной нагрузки, определяемой культуральным методом или методом полимеразной цепной реакции. Единственной тяжелой нежелательной реакцией, выявленной в ходе исследования, была нейтропения, и хотя ни одному ребенку не потребовалась отмена терапии, 4 пациентам для поддержания абсолютного количества нейтрофилов выше 400 клеток/мм³ было необходимо введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF).

Эффективность и безопасность применения ганцикловира и валганцикловира сравнивали в ретроспективном исследовании, в которое было включено 92 пациента в возрасте от 7 месяцев до 18 лет (медиана 9 лет), перенесших трансплантацию почек и/или печени. Все дети получали 5 мг/кг ганцикловира внутривенно дважды в день в течение 2 недель после трансплантации. После этого до 2004 г. дети получали ганцикловир перорально в дозе от 30 мг/кг/доза до 1 г/доза трижды в день (n=41), после 2004 г. – валганцикловир в дозе до 900 мг один раз в день (n=51). Общая частота развития ЦМВ инфекции составила 16% (15 из 92 пациентов). Время до развития инфекции в двух группах было сопоставимым. В рандомизированном контролируемом исследовании 100 новорожденных (в возрасте ≤1 месяца) с врожденной ЦМВ инфекцией с поражением центральной нервной системы в течение 6 недель получали по 6 мг/кг ганцикловира каждые 12 ч либо не получали лечения. Из 100 пациентов 42 соответствовали всем критериям,

аудиометрическое исследование было проведено до начала лечения и через 6 месяцев после его окончания. Из них 25 получали ганцикловир, 17 – не получали лечения. Улучшение слуха либо сохранение нормального слуха от момента начала лечения до завершения 6-месячного периода наблюдения было зафиксировано у 21 из 25 пациентов, получавших ганцикловир, и у 10 из 17 пациентов, не получавших лечения (84% и 59%, $p=0,06$). Ухудшение слуха в группе ганцикловира не было отмечено ни у одного пациента, в группе контроля – у 7 пациентов ($p<0,01$). Через 1 год после первоначального обследования ухудшение слуха было зафиксировано у 5 из 24 пациентов в группе ганцикловира и 13 из 19 пациентов в группе контроля ($p<0,01$). За время исследования нейтропения развилась у 29 из 46 пациентов в группе ганцикловира и у 9 из 43 пациентов в группе контроля ($p<0,01$). Было зафиксировано 9 летальных исходов: 3 в группе ганцикловира и 6 в группе контроля. Ни один случай смерти не был связан с приемом ганцикловира.

В рандомизированном контролируемом исследовании фазы III 100 новорожденных (в возрасте от 3 до 33 дней, медиана 12 дней) с ЦМВ инфекцией с поражением центральной нервной системы в течение 6 недель получали ганцикловир в дозе 6 мг/кг дважды в день внутривенно ($n=48$) либо не получали противовирусную терапию ($n=52$). У детей, получавших ганцикловир, в 6 и 12 месяцев было отмечено улучшение показателей развития нервной системы по сравнению с пациентами, не получавшими лечения. Несмотря на то, что в группе ганцикловира было меньшее количество пациентов с задержкой развития и большее количество пациентов с нормальными значениями показателей развития нервной системы, развитие большинства детей отставало от нормы в 6 недель, 6 месяцев и 12 месяцев. Безопасность применения ганцикловира в данном исследовании не оценивали.

Эффективность терапии ганцикловиром при отсроченной потере слуха оценивали в ретроспективном исследовании, в которое были включены дети с врожденной ЦМВ инфекцией (возрасте от 4 до 34 месяцев, средний возраст $10,3\pm 7,8$ месяцев, медиана 8 месяцев). В исследование был включен 21 ребенок, у которых при рождении слух был нормальным, но затем развилась отсроченная потеря слуха. Противовирусная терапия проводилась по одной из следующих схем:

- ганцикловир внутривенно в дозе 5 мг/кг/сутки в течение 6 недель, затем валганцикловир перорально в дозе 17 мг/кг дважды в день в течение 6 недель, затем один раз в день до достижения возраста 1 года;
- валганцикловир перорально в дозе 17 мг/кг дважды в день в течение 12 недель, затем один раз в сутки в течение 9 месяцев.

Ни одному ребенку не потребовалась установка кохлеарного имплантата, улучшение слуха было отмечено в 83% случаев. Единственной описанной нежелательной реакцией была нейтропения, при этом отмена терапии не потребовалась ни одному пациенту.

5.2 Фармакокинетические свойства

После однократной внутривенной одночасовой инфузии 5 мг/кг ганцикловира взрослым пациентам, перенесшим трансплантацию печени, системная экспозиция ($AUC_{0-\infty}$) в среднем составляла 50,6 мкг $\times$ ч/мл (CV 40%). В этой популяции пациентов среднее значение максимальной концентрации препарата в плазме крови (C_{max}) было равно 12,2 мкг/мл (CV 24%).

Распределение

Объем распределения ганцикловира после внутривенного введения коррелирует с массой тела и при достижении равновесной концентрации составляет 0,54–0,87 л/кг. Связь с белками плазмы – 1-2 % при концентрации ганцикловира от 0,5 до 51 мкг/мл.

Ганцикловир проникает в спинномозговую жидкость, где его концентрация достигает 24–67% от его уровня в плазме крови. Ганцикловир проникает через плацентарный барьер.

Метаболизм:

Значимого метаболизма ганцикловира не происходит.

Выведение

Основной путь элиминации ганцикловира состоит в почечной экскреции неизмененного препарата посредством клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. У пациентов с нормальной почечной функцией $89,6 \pm 5,0\%$ введенного внутривенно ганцикловира обнаруживается в неизмененном виде в моче в течение 24 ч. У лиц с нормальной функцией почек системный клиренс находится в диапазоне от $2,64 \pm 0,38$ мл/мин/кг ($n=15$) до $4,52 \pm 2,79$ мл/мин/кг ($n=6$), а почечный клиренс – от $2,57 \pm 0,69$ ($n=15$) до $3,48 \pm 0,68$ мл/мин/кг ($n=20$), что соответствует 90–101% введенного ганцикловира. Период полувыведения у лиц без нарушения функции почек колеблется от $2,73 \pm 1,29$ ч ($n=6$) до $3,98 \pm 1,78$ ч ($n=8$).

Линейность фармакокинетики

При внутривенном введении в диапазоне концентраций 1,6–5,0 мг/кг фармакокинетика ганцикловира имеет линейный характер.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Общий клиренс ганцикловира линейно коррелирует с клиренсом креатинина. У пациентов с легким, умеренным и тяжелым нарушением функции почек отмечался средний системный клиренс 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 (сведения о коррекции дозы, необходимой пациентам с нарушением функции почек, см. в разделе 4.2).

Пациенты с нарушением функции почек, находящиеся на гемодиализе

В течение 4-часового сеанса гемодиализа концентрация ганцикловира в плазме крови после внутривенного введения снижается примерно на 50%.

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 прерывистом гемодиализе фракция ганцикловира, удаленного за один сеанс гемодиализа, составляет от 50% до 63%. 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.

Пациенты с нарушением функции печени

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, поэтому коррекция дозы не требуется (см. раздел 4.2).

Дети

Фармакокинетика ганцикловира при внутривенном введении в дозе 200 мг/м^2 была изучена в двух исследованиях, включавших детей в возрасте от 3 месяцев до 16 лет, перенесших трансплантацию печени ($n=18$) или почек ($n=25$). Фармакокинетика ганцикловира также была оценена при помощи популяционной фармакокинетической модели. Клиренс креатинина оказывал статистически значимое влияние на клиренс ганцикловира, а рост пациента – на клиренс ганцикловира, объем распределения при достижении равновесной концентрации и периферический объем распределения. Включение в модель клиренса креатинина и

роста пациента позволило объяснить все возрастные различия в фармакокинетике ганцикловира, при этом ни возраст, ни пол, ни тип трансплантата не оказывали статистически значимого влияния на фармакокинетические параметры ганцикловира в изучаемых популяциях.

*Фармакокинетические параметры ганцикловира при внутривенном введении в дозе 200 мг/м² пациентам, перенесшим трансплантацию печени или почек**

	< 6 лет n=17	6 – <12 лет n=9	≥12 – ≤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 _{центр.} (л)	1,83 (0,45–5,05)	6,48 (3,34–9,95)	12,1 (3,6–18,4)
V _{периф.} (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 _{0-24ч} (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)

* Значения представлены как медиана (минимум–максимум).

Фармакокинетика ганцикловира при внутривенном введении по схеме, рекомендованной для взрослых пациентов (5 мг/кг внутривенно в течение 1 ч) была изучена на небольшой группе детей с нормальной функцией почек в возрасте от 9 месяцев до 12 лет (n=10, медиана возраста 3,1 года). Значения AUC_{0-∞} на 1-е сутки (n=10) и AUC₀₋₁₂ на 14-е сутки (n=7) составили 19,4±7,1 мкг×ч/мл и 24,1±14,6 мкг×ч/мл, соответствующие значения C_{max} были равны 7,59±3,21 мкг/мл (1-е сутки) и 8,31±4,9 мкг/мл (14-е сутки). В этом исследовании при расчете дозы на основании массы тела у детей младшего возраста наблюдались более низкая экспозиция. У детей в возрасте до 5 лет средние значения AUC_{0-∞} на 1-е сутки (n=7) и AUC₀₋₁₂ на 14-е сутки (n=4) составили 17,7±5,5 мкг×ч/мл и 17,1±7,5 мкг×ч/мл. При внутривенном введении ганцикловира в дозах, рассчитанных на основании площади поверхности тела и функции почек (3×ППТ×КК), экспозиция у детей в возрасте от рождения до 16 лет была схожей (см. таблицу).

*AUC_{0-24ч} ганцикловира (мкг×ч/мл) у детей при введении путем внутривенной инфузии в течение 1 ч в дозе (мг), рассчитанной по формуле (3×ППТ×КК)**

	<4 мес.	≥4 мес. – ≤ 2 лет	>2 – <6 лет	≥6 – <12 лет	≥12 – ≤16 лет	Все пациенты
Количество пациентов	781	384	86	96	126	1473
Медиана	55,6	56,9	54,4	51,3	51,4	55,4
Среднее значение	57,1	58,0	55,1	52,6	51,8	56,4
Минимум	24,9	24,3	16,5	23,9	22,6	16,5
Максимум	124,1	133,0	105,7	115,2	94,1	133,0
Пациенты с AUC<40 мкг×ч/мл	89 (11%)	38 (10%)	13 (15%)	23 (24%)	28 (22%)	191 (13%)
Пациенты с AUC 40-60 мкг×ч/мл	398 (51%)	195 (51%)	44 (51%)	41 (43%)	63 (50%)	741 (50%)
Пациенты	294	151	29	32	35	541

с AUC >60 мкг×ч/мл	(38%)	(39%)	(34%)	(33%)	(28%)	(37%)
--------------------------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

* Значения были получены путем симуляции с применением валидированной фармакокинетической модели, разработанной на детской популяции, и демографических данных о пациентах детского возраста, получавших лечение ганцикловиром или валганцикловиром в клинических исследованиях (n=1473).

Пациенты пожилого возраста

Исследования фармакокинетики ганцикловира у пациентов старше 65 лет не проводились (см. раздел 4.2).

5.3 Данные доклинической безопасности

Исследования на клетках мышинной лимфомы показали, что ганцикловир обладает мутагенным действием, в исследованиях на клетках млекопитающих был обнаружен его кластогенный эффект. Эти результаты согласуются с данными о канцерогенности ганцикловира, полученными в исследовании на мышах. Таким образом, ганцикловир является потенциальным канцерогеном.

Ганцикловир вызывал нарушение фертильности и оказывал тератогенное действие в исследованиях на животных. Ввиду того, что в этих исследованиях ганцикловир в дозах ниже терапевтических подавлял сперматогенез, вероятно, что ганцикловир способен нарушать сперматогенез у человека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натрия гидроксид – до pH 10,8-11,4.

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 (парагидроксибензоаты), поскольку они несовместимы с ганцикловиром и могут вызвать выпадение осадка.

6.3 Срок годности

2 года.

После восстановления

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

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 ч при температуре 2–8°C. Не замораживать.

С микробиологической точки зрения разведенный раствор следует использовать немедленно. Если препарат не использован незамедлительно, то срок и условия хранения приготовленного раствора перед применением является ответственностью пользователя и не должен превышать 24 часа при 2–8°C, при условии, что разведение произведено в контролируемых и валидированных асептических условиях.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Храните препарат в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

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

Храните препарат в недоступном для детей месте.

Не использовать по истечении срока годности.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 500 мг во флаконах стеклянных, укупоренных пробками резиновыми. Каждый флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров: 40 флаконов с листком-вкладышей в групповую тару.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Поскольку ганцикловир считается потенциальным канцерогеном и тератогеном, при обращении с ним необходимо соблюдать меры предосторожности. Следует избегать 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 обильно промыть глаза большим количеством воды.

Приготовление восстановленного раствора

Приготовление восстановленного раствора ганцикловира следует осуществлять в асептических условиях.

1. Лиофилизированный порошок ганцикловира восстановить в 10 мл стерильной воды для инъекций. Нельзя использовать бактериостатическую воду для инъекций, содержащую парабены (парагидроксибензоаты), поскольку они несовместимы со стерильным порошком ганцикловира и могут вызвать выпадение осадка.
2. Осторожно вращать или встряхивать флакон в течение нескольких минут до полного растворения препарата.
3. Осмотреть приготовленный раствор на предмет наличия механических примесей.

Условия хранения восстановленного раствора см. в разделе 6.3.

Приготовление раствора для инфузий

Из флакона с ганцикловиром (концентрация 50 мг/мл) набирают рассчитанную (с учетом массы тела больного и показаний) дозу препарата и добавляют в базовый инфузионный раствор (0,9% раствор хлорида натрия, 5% водный раствор декстрозы, раствор Рингера или Рингер-лактата).

Вводить ганцикловир в концентрации более 10 мг/мл не рекомендуется.

Ганцикловир нельзя смешивать с другими внутривенно вводимыми препаратами. Поскольку восстановление ганцикловира проводят небактериостатической стерильной водой для инъекций, для уменьшения риска бактериального обсеменения инфузионный раствор необходимо использовать в течение 1 ч после приготовления (см. раздел 4.2).

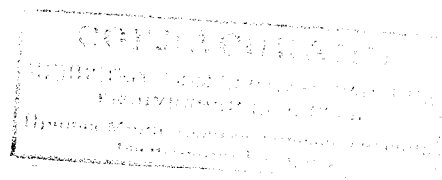
Ганцикловир не следует вводить внутримышечно или подкожно, поскольку это может вызвать сильное раздражение тканей из-за высокого рН раствора (~11).

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.

6.7 Отпуск из аптек
По рецепту врача.



7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 25 марта 2014 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА