

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ганцикловир, 500 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Один флакон содержит *действующее вещество* ганцикловир (в виде ганцикловира натрия) - 500 мг.

После восстановления содержимого флакона в 10 мл воды для инъекций 1 мл раствора содержит 50 мг ганцикловира.

Вещества, наличие которых надо учитывать, в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления концентрата 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 ЦМВ инфекции с помощью превентивной терапии у пациентов с лекарственной иммуносупрессией (например, после трансплантации органов или химиотерапии новообразований).

*Дети до 12 лет:*

- предотвращение ЦМВ инфекции с помощью универсальной профилактики у пациентов с лекарственной иммуносупрессией (например, после трансплантации органов или химиотерапии новообразований).

Следует учитывать официальные руководства по надлежащему использованию противовирусных препаратов.

#### 4.2 Режим дозирования и способ применения

##### 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 ганцикловира 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.

#### Профилактика ЦМВ инфекции с помощью превентивной терапии

##### *Взрослые и дети с 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.

#### Предупреждение ЦМВ инфекции с помощью универсальной профилактики

##### *Взрослые и подростки старше 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 16 лет и младше*

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.

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

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

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

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

#### **Особые группы пациентов**

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

При проведении профилактики ганцикловиром у детей 16 лет и младше 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:  $0,85 \times$  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 ганцикловиром количество форменных элементов крови значительно снижается, следует рассмотреть возможность применения гемопозитических факторов роста и/или отмены препарата (см. разделы 4.4 и 4.8).

*Пациенты пожилого возраста*

Эффективность и безопасность применения ганцикловира у пациентов пожилого возраста 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**

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 рН (~11) раствора (см. раздел 4.8).

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

Инструкции по приготовлению раствора см. в разделе 6.6.

*Меры предосторожности, которые необходимо соблюдать 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;
- кормление грудью (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 концентрации во время лечения ганцикловиrom и в течение не менее 30 дней после его окончания. Мужчинам следует использовать барьерный метод контрацепции во время лечения ганцикловиrom и в течение 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. Преимущества лечения должны быть тщательно рассмотрены в каждом конкретном случае и должны явно перевешивать риски (см. раздел 4.2). Обратитесь к рекомендациям по лечению.

##### Миелосупрессия

Ганцикловир следует применять с осторожностью у пациентов с гематологической цитопенией (в том числе вызванной лекарственными препаратами) 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 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, включая число тромбоцитов. Усиленный гематологический мониторинг может быть оправдан у пациентов с нарушением функции почек, а также у новорожденных и младенцев (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 препаратами, 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 прекращение терапии 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 снижение дозы препарата (см. разделы 4.2 и 5.2).

#### Применение с другими лекарственными препаратами

У пациентов, получающих 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 применении ганцикловира и диданозина может увеличиваться риск миелосупрессии и нарушения функции почек, поэтому таких пациентов следует тщательно наблюдать на предмет признаков дополнительной токсичности (см. раздел 4.5).

#### Ганцикловир содержит натрий

Этот лекарственный препарат содержит 1,8 ммоль (41,48 мг) натрия на дозу 500 мг, что эквивалентно около 2% от рекомендуемой ВОЗ максимальной суточной дозы 2 г натрия для взрослого человека.

### **4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

#### Фармакокинетические взаимодействия

##### *Пробенецид*

Пробенецид, назначаемый вместе с пероральным ганцикловиром, приводит к статистически значимому снижению почечного клиренса ганцикловира и клинически значимому увеличению экспозиции. Такой эффект также ожидается при одновременном внутривенном введении ганцикловира и пробенецида. Поэтому пациентов, получающих пробенецид и ганцикловир, следует тщательно наблюдать на предмет токсичности ганцикловира.

##### *Диданозин*

Было обнаружено, что концентрация диданозина в плазме крови постоянно повышается при одновременном применении с ганцикловиром. При внутривенном введении в дозах 5 и 10 мг/кг/сут наблюдалось увеличение AUC диданозина в диапазоне от 38% до 67%. Клинически значимого влияния на концентрацию ганцикловира не наблюдалось. Пациентов следует тщательно наблюдать на предмет токсичности диданозина (см. раздел 4.4).

##### *Другие антиретровирусные препараты*

Изоферменты цитохрома P450 не играют никакой роли в фармакокинетике ганцикловира. Следовательно, фармакокинетические взаимодействия с ингибиторами протеаз и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы

не ожидаются.

#### Фармакодинамические взаимодействия

##### Имипенем-циластатин

Сообщалось о случаях судорог у пациентов, одновременно получавших ганцикловир и имипенем/циластатин. Данные препараты следует назначать в комбинации с ганцикловиром только в том случае, если потенциальная польза превышает потенциальный риск (см. раздел 4.4).

##### Зидовудин

Как зидовудин, так и ганцикловир могут вызывать нейтропению и анемию. При одновременном применении этих препаратов может возникнуть снижающее переносимость фармакодинамическое взаимодействие. Некоторые пациенты не могут переносить терапию одновременно двумя данными препаратами в стандартных дозах (см. раздел 4.4).

##### Другие возможные лекарственные взаимодействия

Возможно усиление токсичности при применении ганцикловира одновременно с другими препаратами, которые, как известно, являются миелосупрессивными или связаны с нарушением функции почек. Примерами таких препаратов являются противоинфекционные препараты (такие как дапсон, пентамидин, флуцитозин, амфотерицин В, триметоприм/сульфаметоксазол), иммунодепрессанты (например, циклоспорин, такролимус, микофенолата мофетил), противоопухолевые препараты (например, винкристин, винбластин, доксорубин и гидроксикарбамид), а также нуклеозиды (включая зидовудин, ставудин, диданозин) и аналоги нуклеотидов (включая тенофовир, адефовир). Эти препараты следует назначать одновременно с ганцикловиром только в том случае, если потенциальная польза для пациента превышает возможный риск (см. раздел 4.4).

##### Дети

Исследования лекарственного взаимодействия проводились только у взрослых.

#### **4.6 Фертильность, беременность и лактация**

##### Контрацепция у мужчин и женщин

Вследствие потенциальной репродуктивной токсичности и тератогенности ганцикловира 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 в течение 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 установлена. 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). Поэтому ганцикловир не следует применять беременным женщинам, если только клиническая необходимость в лечении женщины не перевешивает потенциальный тератогенный риск для плода.

##### Кормление грудью

Неизвестно, выделяется ли ганцикловир с грудным молоком матери, однако нельзя исключать возможность того, что ганцикловир выделяется с грудным молоком и может вызвать серьезные нежелательные реакции у грудного ребенка. Исследования на животных свидетельствуют о том, что ганцикловир выделяется с молоком лактирующих крыс. Поэтому при применении ганцикловира грудное вскармливание следует прекратить (см. раздел 4.3).

## Фертильность

Небольшое клиническое исследование с участием пациентов с трансплантацией почки, получавших Вальцит (валганцикловир) для профилактики ЦМВ в течение 200 дней, продемонстрировало влияние валганцикловира/ганцикловира на сперматогенез, при этом после завершения лечения было измерено снижение плотности и подвижности сперматозоидов. Этот эффект, по-видимому, является обратимым, и примерно через шесть месяцев после прекращения приема Вальцита средняя плотность и подвижность сперматозоидов восстановились до уровня, сопоставимого с группой контроля, не получавшей Вальцит.

В исследованиях на животных ганцикловир нарушал фертильность у самцов и самок мышей и, как было показано, ингибировал сперматогенез и вызывал атрофию яичек у мышей, крыс и собак в дозах, считающихся клинически значимыми.

На основании клинических и доклинических исследований, считается вероятным, что ганцикловир может вызывать временное или постоянное ингибирование сперматогенеза 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 также 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 ганцикловир/валганцикловир, наиболее серьезными и часто встречающимися нежелательными реакциями являются гематологические реакции, включающие нейтропению, анемию и тромбоцитопению (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. Исключение составляют агранулоцитоз, гранулоцитопения и анафилактическая реакция, частота которых определяется постмаркетинговым опытом. Нежелательные реакции перечислены в соответствии с классом органов системы MedDRA. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$ , но  $< 1/1\ 000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Общий профиль безопасности ганцикловира/валганцикловира согласуется в популяциях ВИЧ-инфицированных и пациентов с трансплантатами, за исключением того, что отслойка сетчатки была зарегистрирована только у ВИЧ-пациентов с ЦМВ-ретинитом. Однако существуют некоторые различия в частоте определенных реакций. Внутривенное введение ганцикловира связано с более низким риском развития диареи по сравнению с пероральным приемом валганцикловира. Пирексия,

кандидозные инфекции, депрессия, тяжелая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов <500/мкл) и кожные реакции чаще регистрируются у пациентов со ВИЧ. Нарушение функции почек и печени чаще регистрируется у реципиентов трансплантации органов.

Системно-органные группы	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
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	нейтропения, анемия	очень часто
	тромбоцитопения, лейкопения, панцитопения	часто
	недостаточность костного мозга	нечасто
	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, беспокойство	часто
	ажитация, психотические расстройства, патологическое мышление, галлюцинации	нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	очень часто
	бессонница, периферическая нейропатия, головокружение, парестезии, гипестезия, судороги, дисгевзия (нарушение вкуса)	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,	часто

	панкреатит	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение активности щелочной фосфатазы в крови, нарушение функции печени, повышение активности АСТ, повышение активности 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 в грудной клетке	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  $\leq 200$  мг/кг. Количество 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 либо валганцикловиром перорально или парентерально (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 жизнеугрожающим кровотечением.

#### *Судороги*

Сообщалось о судорогах у пациентов, получавших и мишенем-препаратом, и ганцикловир (см. разделы 4.4 и 4.5).

#### *Отслойка сетчатки*

Случаи отслойки сетчатки отмечались только в клинических исследованиях у ВИЧ-инфицированных пациентов, 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.

#### 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 встречается у детей, чем у взрослых пациентов, но частота развития нейтропении у детей не коррелирует с частотой инфекционных осложнений. В связи с повышенным риском цитопении у новорожденных и детей грудного возраста требуется тщательный мониторинг показателей крови этих возрастных групп (см. раздел 4.4).

Данные о применении ганцикловира или валганцикловира у новорожденных или младенцев 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 подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

#### Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а  
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»  
Телефон: +375 (17) 242-00-29  
Факс: +375 (17) 242-00-29  
Эл. почта: rcpl@rceth.by  
Сайт: <https://www.rceth.by>.

#### Российская Федерация

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1  
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)  
Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)  
Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru/drugs>

#### Республика Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д.13  
РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства Здравоохранения Республики Казахстан  
Телефон: +7 (7172) 235-135  
Электронная почта: [pdlc@dari.kz](mailto:pdlc@dari.kz)

#### Республика Армения

Адрес: Ереван 0051, пр. Комитаса 49/5  
АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им.

Академика Э. Габриеляна»

Телефон: +374 (10) 20-05-05; +374 (96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Кыргызская Республика

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения Кыргызской Республики

Телефон: 0800-800-26-26

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

#### 4.9 Передозировка

##### Симптомы

В ходе клинических испытаний и постмаркетингового опыта были получены сообщения о передозировке ганцикловиром внутривенно, некоторые из них с летальным исходом. Большинство сообщений либо не были связаны с какими-либо нежелательными реакциями, либо включали одну или несколько из перечисленных ниже нежелательных реакций:

- гематологическая токсичность: миелосупрессия, включая панцитопению, недостаточность костного 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: боль 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).

##### Дополнительная информация 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 препараты системного действия. Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозиды и нуклеотиды, кроме ингибиторов 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 исследования 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 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: (1) конкурентного ингибирования встраивания дезоксигуанозинтрифосфата в ДНК под действием ДНК-полимеразы; (2) включения ганцикловиртрифосфата в вирусную ДНК, приводящего к прекращению удлинения вирусной ДНК или очень ограниченному ее удлинению.

#### Противовирусная активность

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).

#### Клиническая эффективность и безопасность

##### Вирусная резистентность

Возможность вирусной резистентности следует рассматривать у пациентов, у которых неоднократно отмечен неудовлетворительный клинический ответ или испытывают непрерывную вирусную экскрецию во время лечения.

Вирусная резистентность к ганцикловиру может возникнуть в результате отбора мутаций в гене вирусной киназы (UL97), ответственной за монофосфорилирование ганцикловира и/или мутации гена вирусной полимеразы (UL54). Вирусы, содержащие мутации в гене UL97, устойчивы только к ганцикловиру, тогда как вирусы с мутациями в гене UL54 устойчивы к ганцикловиру, но могут 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-инфекцией, в течение 2 дней получали 5 мг/кг/сутки ганцикловира внутривенно, затем – перорально в течение 32 недель. Ганцикловир был эффективен при профиле токсичности, аналогичном профилю, наблюдаемому у взрослых. Ганцикловир был связан со снижением обнаружения ЦМВ, определяемой культуральным методом или методом полимеразной цепной реакции. Нейтропения была единственной тяжелой нежелательной реакцией, наблюдавшейся во время исследования, и хотя ни одному из детей не требовалось прекращения лечения, 4-м потребовалось лечение гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF) для поддержания абсолютного количества нейтрофилов > 400 клеток/мм<sup>3</sup>.

В ретроспективном исследовании 122 реципиента трансплантации печени (в возрасте от 16 дней до 18 лет, средний возраст 2,5 года) получали как минимум 14 дней ганцикловира внутривенно в дозе 5 мг/кг два раза в день с последующим превентивным ПЦР-мониторингом ЦМВ.

Сорок три пациента были отнесены к группе высокого риска по ЦМВ, а 79 - к группе обычного риска. Бессимптомная ЦМВ-инфекция была выявлена с помощью ПЦР у 34,4% пациентов и была более вероятна у реципиентов высокого риска, чем у реципиентов обычного риска (58,1% против 21,8%,  $p = 0,0001$ ). У двенадцати пациентов (9,8%) развилось заболевание ЦМВ (у 8 пациентов из группы с высоким риском против 4 пациентов из группы с обычным риском,  $p = 0,03$ ). У трех пациентов

развилось острое отторжение в течение 6 месяцев после обнаружения ЦМВ, но ЦМВ предшествовало отторжение у 13 пациентов. Летальных исходов, вызванных ЦМВ, не было. В общей сложности 38,5% пациентов не принимали противовирусные препараты помимо их первоначальной послеоперационной профилактики.

В ретроспективном исследовании эффективность и безопасность применения ганцикловира сравнивали с валганцикловиром у 92 пациентов 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 два раза в день в течение 2 недель после трансплантации. Дети, получавшие лечение до 2004 года, затем получали ганцикловир перорально в дозе от 30 мг/кг/доза до 1 г/доза три раза в день (n=41), в то время как дети, получавшие лечение после 2004 года, получали 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  $\leq 1$  месяца) с симптоматическим врожденным заболеванием ЦМВ 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 III фазы 100 новорожденных (в возрасте от 3 до 33 дней, медиана 12 дней) с тяжелым симптоматическим врожденным ЦМВ с поражением ЦНС в течение 6 недель получали ганцикловир в дозе 6 мг/кг два раза 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.

В ретроспективном исследовании изучалось влияние противовирусного лечения на позднюю потерю слуха у детей 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 два раза в день в течение 6 недель, затем один раз в день до достижения возраста 1 года;

- валганцикловир перорально в дозе 17 мг/кг два раза 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×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. Связывание с белками плазмы составляло 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.

### Биотрансформация

Значимого метаболизма ганцикловира не происходит.

### Элиминация

Основной путь элиминации ганцикловира состоит в почечной экскреции неизмененного препарата посредством клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. У пациентов с нормальной функцией почек более 90% введенного внутривенно ганцикловира обнаруживается в неизмененном виде в моче в течение 24 ч. Средний системный клиренс колебался 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 колебался от  $2,57 \pm 0,69$  мл/мин/кг (N = 15) до  $3,48 \pm 0,68$  мл/мин/кг (N = 20), что соответствует 90%-101% введенного ганцикловира. Период полувыведения у пациентов без нарушения функции почек колебался от  $2,73 \pm 1,29$  (N = 6) до  $3,98 \pm 1,78$  часа (N = 8).

### Линейность/нелинейность

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%.

Во время прерывистого гемодиализа оценки клиренса ганцикловира колебались в пределах 42-92 мл/мин, что приводило к внутривенному периоду полувыведения 3,3-4,5 часа. Доля ганцикловира, удаляемого во время одного сеанса диализа, варьировала от 50% до 63%. Оценки клиренса ганцикловира для непрерывного диализа были ниже (4,0-29,6 мл/мин), но приводили к большему

удалению ганцикловира в течение определенного интервала дозы.

*Пациенты с нарушением функции печени*

Безопасность и эффективность ганцикловира не изучались у пациентов с нарушением функции печени. Печеночная недостаточность не должна влиять на фармакокинетику ганцикловира, поскольку он выводится почками, и, следовательно, отсутствуют рекомендации по дозированию (см. раздел 4.2).

*Дети*

Фармакокинетика ганцикловира при внутривенном введении в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> была изучена в двух исследованиях, включавших детей в возрасте от 3 месяцев до 16 лет, перенесших трансплантацию печени (n=18) или почек (n=25) и оценена с использованием популяционной фармакокинетической модели. Клиренс креатинина (КК) был идентифицирован как статистически значимая ковариата для клиренса ганцикловира, а рост пациента – как статистически значимая ковариата для клиренса ганцикловира, стационарного объема и периферического объема распределения. Когда КК и рост были включены в модель, были учтены очевидные различия в фармакокинетике ганцикловира в различных возрастных группах, и ни возраст, ни пол, ни типы трансплантации органов не были значимыми ковариатами в этих популяциях. Ниже приведены расчетные фармакокинетические параметры по возрастным группам.

*Фармакокинетические параметры ганцикловира при внутривенном введении с учетом ППТ (200 мг/м<sup>2</sup>) у пациентов, перенесших 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 <sub>центр.</sub> (л)	1,83 (0,45–5,05)	6,48 (3,34–9,95)	12,1 (3,6–18,4)
V <sub>периф.</sub> (л)	5,81 (2,9–11,5)	16,4 (11,3–20,1)	27 (10,6–39,3)
V <sub>ss</sub> (л)	8,06 (3,35–16,6)	22,1 (14,6–30,1)	37,9 (16,5–57,2)
AUC <sub>0-24ч</sub> (мкг×ч/мл)	24,3 (14,1–38,9)	40,4 (17,7–48,6)	37,6 (19,2–80,2)
C <sub>max</sub> (мкг/мл)	12,1 (9,17–15)	13,3 (4,73–15)	12,4 (4,57–30,8)

\* 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<sub>0-∞</sub> на 1-е сутки (n=10) и AUC<sub>0-12</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>0-∞</sub> на 1-е сутки (n=7) и AUC<sub>0-12</sub> 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<sub>0-24ч</sub> 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 с AUC >60 мкг×ч/мл	294 (38%)	151 (39%)	29 (34%)	32 (33%)	35 (28%)	541 (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 °С. 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 должны 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**

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 во флаконы стеклянные вместимостью 10 мл, укупоренные пробками резиновыми. Флаконы обкатывают колпачками алюминиевыми или алюминиевыми /пластиковыми. На флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся. Флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

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

Поскольку ганцикловир считается потенциальным канцерогеном и тератогеном, при обращении с ним необходимо соблюдать меры предосторожности. Следует избегать прямого контакта лиофилизата 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. Лиофилизат ганцикловира восстановить в 10 мл стерильной воды для инъекций. Нельзя использовать бактериостатическую воду для инъекций, содержащую парабены (парагидроксibenзоаты), поскольку они несовместимы с ганцикловиром 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 пациента 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 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 установленном порядке.

#### **6.7 Условия отпуска**

По рецепту.

### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

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

Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.

### **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

### **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ**

Дата первой регистрации: 25 марта 2014 г.

### **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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