

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению препарата**  
**ЦИМЕВЕН (CYMEVENE®)**

**Регистрационный номер**

П N011681/01

**Торговое название препарата**

Цимевен

**Международное непатентованное название**

Ганцикловир

**Лекарственная форма**

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

**Состав**

Один флакон с препаратом содержит:

ганцикловир\* (в виде натриевой соли) 500 мг

\* каждый флакон с лиофилизатом содержит приблизительно 546 мг ганцикловира натриевой соли, что эквивалентно 500 мг ганцикловира.

**Описание**

Лиофилизат белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа**

Противовирусное средство

Код АТХ [J05AB06]

**Фармакологическое действие**

*Механизм действия*

Ганцикловир представляет собой синтетический аналог 2'-дезоксигуанозина, который подавляет размножение вирусов герпеса как *in vitro*, так и *in vivo*. Активен в отношении цитомегаловируса человека (ЦМВ), вирусов простого герпеса 1-ого и 2-ого типа (*Herpes simplex 1 и 2*), вируса герпеса человека 6, 7 и 8 типа, вируса Эпштейна-Барр, вируса ветряной оспы (*Varicella zoster*) и вируса гепатита В. Клинические исследования ограничивались оценкой эффективности препарата у больных, инфицированных цитомегаловирусом.

В ЦМВ- инфицированных клетках ганцикловир вначале фосфорилируется под действием вирусной протеинкиназы с образованием ганцикловирмонофосфата. Дальнейшее фосфорилирование происходит под действием нескольких клеточных киназ, в результате чего образуется ганцикловиртрифосфат, который затем подвергается медленному внутриклеточному метаболизму. Показано, что этот метаболизм происходит в клетках, инфицированных ЦМВ человека и вирусом простого герпеса, при этом после исчезновения ганцикловира из внеклеточной жидкости период внутриклеточного полувыведения препарата составляет, соответствен-

но, 18 и 6-24 часа. Поскольку фосфорилирование ганцикловира в большей степени зависит от действия вирусной киназы, оно происходит преимущественно в инфицированных клетках. Вирусостатическое действие ганцикловира обусловлено подавлением синтеза вирусной ДНК путем: (1) конкурентного ингибирования встраивания дезоксирибонуклеотрифосфата в ДНК под действием ДНК-полимеразы; (2) включения ганцикловиририфосфата в вирусную ДНК, приводящего к прекращению удлинения вирусной ДНК или очень ограниченному ее удлинению. Типичная минимальная концентрация препарата в крови, вызывающая ингибирующий противовирусный эффект в отношении ЦМВ, равный 50% от максимального ( $IC_{50}$ ), определенная *in vitro*, находится в диапазоне от 0.14 мкМ (0.04 мкг/мл) до 14 мкМ (3.5 мкг/мл).

#### *Вирусная резистентность*

Современное определение резистентности ЦМВ к ганцикловиру основано на определении *in vitro*: медиана  $IC_{50}$  превышает 1.5 мкг/мл (6.0 мкМ). Устойчивость ЦМВ к ганцикловиру развивается редко (около 1%). Резистентность отмечалась у пациентов со СПИДом и ЦМВ ретиinitом, никогда не получавших ганцикловир. В первые 6 месяцев лечения ЦМВ ретиinitа препаратом Цимевен (в инфузиях или в капсулах) вирусная резистентность определяется у 3-8% больных. Устойчивость вируса отмечалась также у больных, длительно получающих терапию препаратом Цимевен в инфузиях по поводу ЦМВ ретиinitа. Главный механизм резистентности ЦМВ к ганцикловиру – снижение способности образовывать активный трифосфат. Были описаны устойчивые вирусы, содержащие мутации в гене UL97 ЦМВ, отвечающем за фосфорилирование ганцикловира. Описаны также мутации в гене вирусной ДНК-полимеразы, определяющие вирусную резистентность к ганцикловиру, причем вирусы с этой мутацией могут быть устойчивыми и к другим препаратам, действующим на ЦМВ.

#### **Фармакокинетика**

##### *Всасывание*

После инфузии ганцикловира в дозе 5 мг/кг в течение 1 часа ВИЧ- и ЦМВ- инфицированным пациентам или взрослым больным СПИДом суммарная площадь под кривой «концентрация-время» ( $AUC_{0-24}$ ) колеблется от  $21.4 \pm 3.1$  до  $26.0 \pm 6.06$  мкг х час/мл. Максимальная концентрация препарата в плазме ( $C_{max}$ ) находилась в диапазоне от  $7.59 \pm 3.21$  и  $8.27 \pm 1.02$  до  $9.03 \pm 1.42$  мкг/мл.

##### *Распределение*

Объем распределения ганцикловира после внутривенного введения коррелирует с массой тела и при достижении равновесной концентрации составляет 0.5-0.8 л/кг. Концентрация препарата в спинномозговой жидкости через 0.25-5.67 часа после внутривенного введения ганцикловира в дозе 2.5 мг/кг через каждые 8 или 12 часов составляет 24-67% от концентраций в плазме и равна 0.50-0.68 мкг/мл. Связь с белками плазмы - 1-2%.

##### *Метаболизм и выведение*

После внутривенного введения в дозах от 1.6 до 5.0 мг/кг кинетика ганцикловира носит линейный характер. Основной путь выведения - почечная экскреция неизмененного препарата путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. У больных с нормальной функцией почек  $89.6 \pm 5.0\%$  от внутривенно введенной дозы ганцикловир обнаруживается в моче в неизмененном виде. У лиц с нормальной функцией почек системный клиренс находится в диапазоне от  $2.64 \pm 0.38$  до  $4.52 \pm 2.79$  мл/мин/кг, а почечный клиренс – от  $2.57 \pm 0.69$  до  $3.48 \pm 0.68$  мл/мин/кг, что соответствует 90-101% введенного ганцикловира. Период полувыведения у лиц без почечной недостаточности колеблется от  $2.73 \pm 1.29$  до  $3.98 \pm 1.78$  часа.

## **Фармакокинетика у особых групп пациентов**

### *Заболевания почек*

Гемодиализ уменьшает концентрации ганцикловира в плазме после внутривенного и перорального введения в дозах 1.25-5.0 мг/кг 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 непрерывном диализе клиренс ганцикловира был ниже (4.0-29.6 мл/мин), но в период до следующего приема препарата из организма удалялся больший процент принятой дозы.

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

### *Пожилые пациенты*

Исследований у лиц старше 65 лет не проводилось.

## **Показания**

Лечение угрожающей жизни или зрению манифестной ЦМВ инфекции у лиц с иммунодефицитами, включая СПИД. Профилактика манифестной ЦМВ инфекции у больных после трансплантации органов.

## **Противопоказания**

Гиперчувствительность к ганцикловиру, валганцикловиру или любому другому компоненту препарата.

Из-за сходства химической структуры ганцикловира, ацикловира и валацикловира между этими препаратами возможны реакции перекрестной гиперчувствительности.

Абсолютное число нейтрофилов меньше 500 клеток в 1 мкл или число тромбоцитов меньше 25000 клеток в 1 мкл или уровень гемоглобина меньше 8 г/дл.

Детский возраст до 12 лет.

***С осторожностью*** – почечная недостаточность.

## ***Беременность и период кормления грудью***

Препарат категории С (по классификации FDA – U.S. Food and Drug Administration).

Во время лечения ганцикловиrom следует рекомендовать женщинам детородного возраста использовать надежные методы контрацепции. Мужчинам рекомендуется использовать барьерный метод контрацепции во время лечения и не менее 90 дней после его окончания.

В исследованиях на животных выявлена тератогенность препарата. Безопасность ганцикловира при беременности у человека не установлена. Назначения препарата беременным женщинам следует избегать, если только потенциальная польза для матери не превышает возможный риск для плода.

Пери- и постнатальное развитие после воздействия ганцикловира не изучалось, однако нельзя исключить, что ганцикловир может выводиться с молоком и вызывать серьезные нежелательные реакции у грудного ребенка. Кормящие матери должны быть проинструктированы о необходимости прекратить кормление грудью при приеме препарата Цимевен.

## **Способ применения и дозы**

Взрослые и дети старше 12 лет

**Стандартное дозирование для лечения ЦМВ ретинита**

*Начальная терапия:* в/в инфузия в дозе 5 мг/кг в течение 1 часа, через каждые 12 часов (10 мг/кг/сут) на протяжении 14-21 дня (для больных с нормальной функцией почек).

*Поддерживающая терапия:* по 5 мг/кг путем внутривенной инфузии в течение 1 часа, ежедневно на протяжении 7 дней в неделю или по 6 мг/кг массы тела ежедневно на протяжении 5 дней в неделю.

**Стандартное дозирование для профилактики у больных после трансплантации**

*Начальная терапия:* в/в инфузия в дозе 5 мг/кг в течение 1 часа, через каждые 12 часов на протяжении 7-14 дней (для больных с нормальной функцией почек).

*Поддерживающая терапия:* по 5 мг/кг путем внутривенной инфузии в течение 1 часа, ежедневно на протяжении 7 дней в неделю или по 6 мг/кг массы тела ежедневно на протяжении 5 дней в неделю.

**Особые указания по дозированию**

*Больные с почечной недостаточностью*

Дозы следует корректировать, как показано в нижеследующей таблице.

Клиренс креатинина можно рассчитать по концентрации креатинина в сыворотке по следующей формуле:

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

$$\text{для мужчин} = \frac{\text{-----}}{72 \times 0.011 \times \text{концентрация креатинина в сыворотке [мкмоль/л]}}$$

$$\text{для женщин} = 0.85 \times \text{показатель для мужчин}$$

Клиренс креатинина, мл/мин	Начальная доза	Поддерживающая доза
≥ 70	5.0 мг/кг каждые 12 часов	5.0 мг/кг в сутки
50-69	2.5 мг/кг каждые 12 часов	2.5 мг/кг в сутки
25-49	2.5 мг/кг в сутки	1.25 мг/кг в сутки
10-24	1.25 мг/кг в сутки	0.625 мг/кг в сутки
< 10	1.25 мг/кг три раза в неделю после гемодиализа	0.625 мг/кг три раза в неделю

Поскольку у больных с почечной недостаточностью дозу ганцикловира следует корректировать, необходимо тщательно мониторировать концентрации креатинина в сыворотке или клиренс креатинина.

*Больные с лейкопенией, выраженной нейтропенией, анемией и тромбоцитопенией*

У больных, получающих ганцикловир, наблюдались случаи выраженной лейкопении, нейтропении, анемии, тромбоцитопении, миелосупрессии и апластической анемии.

Не следует начинать лечение препаратом при абсолютном числе нейтрофилов менее 500 клеток в 1 мкл или тромбоцитов – менее 25000 клеток в 1 мкл или при гемоглобине менее 8 г/дл (см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие»).

*Больные пожилого и старческого возраста*

Поскольку у лиц старческого возраста функция почек нередко снижена, ганцикловир следует назначать строго с учетом функции почек (см. выше).

#### *Дети*

Прием препарата противопоказан детям в возрасте до 12 лет (см. раздел «Противопоказания»).

Эффективность и безопасность ганцикловира у детей, в том числе при врожденной и неонатальной ЦМВ инфекции, не установлены. Из-за вероятности отдаленной канцерогенности и токсического действия на репродуктивную систему, следует проявлять чрезвычайную осторожность. Преимущества лечения должны превосходить возможный риск.

#### ***Метод приготовления раствора препарата Цимевен***

1. Лиофилизированный порошок ганцикловира растворяют, вводя во флакон 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. Встряхнуть флакон, чтобы растворить препарат.  
Смотреть приготовленный раствор на предмет наличия механических примесей.  
Приготовленный раствор во флаконе устойчив при комнатной температуре в течение 12 часов. Ставить его в холодильник нельзя.

#### ***Инструкция по обращению с препаратом***

При контакте с препаратом следует соблюдать осторожность.

Поскольку ганцикловир считается потенциальным канцерогеном и мутагеном для человека, при обращении с ним нужно соблюдать осторожность (см. раздел «Особые указания»). Необходимо избегать вдыхания или прямого контакта порошка, содержащегося во флаконах, или непосредственного контакта раствора с кожей и слизистыми оболочками. Раствор препарата Цимевен имеет щелочную реакцию (рН 11). При попадании ганцикловира на кожу или слизистые оболочки это место следует тщательно промыть водой с мылом. При попадании в глаза их тщательно промывают простой водой.

#### ***Подготовка и введение инфузионного раствора***

Из флакона с ганцикловиrom (концентрация 50 мг/мл) набирают рассчитанную (с учетом массы тела больного) 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 ганцикловир разводится небактериостатической стерильной водой, для уменьшения риска бактериального обсеменения инфузионный раствор нужно использовать в пределах 24 часов после приготовления.

Инфузионный раствор нужно хранить в холодильнике; замораживать его не рекомендуется.

*Препарат нельзя вводить внутривенно быстро или струйно!*

Избыточные концентрации ганцикловира в плазме могут усилить его токсичность. Внутримышечная или подкожная инъекция может вызвать сильное раздражение тканей вследствие высокого рН (около 11) раствора ганцикловира.

Нельзя превышать рекомендуемую дозу, а также менять режим введения или скорость инфузии.

## **Побочное действие**

### ВИЧ- инфицированные пациенты

Клинические нежелательные явления, которые отмечались у  $\geq 2\%$  больных, внутривенно получавших ганцикловир, независимо от их причинно-следственной связи с применением препарата и степени тяжести:

*со стороны системы крови и лимфатической системы:* нейтропения, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, лимфаденопатия;

*со стороны пищеварительной системы:* диарея, боль в животе, дисфагия, кандидоз пищевода;

*со стороны центральной и периферической нервной системы:* гипестезия, состояние тревоги;

*со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:* зуд;

*со стороны дыхательной системы:* кашель, пневмоцистная пневмония, кашель с мокротой, застойные явления в придаточных пазухах носа;

*со стороны лабораторных показателей:* повышение активности щелочной фосфатазы в крови, гиперкреатининемия;

*со стороны опорно-двигательного аппарата:* артралгии;

*прочие:* лихорадка, кандидоз, инфекции в месте введения, сепсис, в т.ч. вторичный сепсис, анорексия, инфекция, вызванная *Mycobacterium avium complex*, боль различной локализации, в т.ч. боль в грудной клетке, бактериемия, воспаление в месте введения.

### Больные после трансплантации

Клинические нежелательные явления, которые отмечались у  $\geq 5\%$  больных, внутривенно получавших ганцикловир для лечения или профилактики манифестной ЦМВ инфекции после трансплантации костного мозга, независимо от их причинно-следственной связи с применением препарата и степени тяжести:

*со стороны системы крови и органов кроветворения:* панцитопения, лейкопения;

*со стороны органов пищеварительной системы:* диарея, тошнота, диспепсия, вздутие живота;

*лабораторные показатели:* повышение концентрации креатинина, активности «печеночных» трансаминаз, гипомagneмизация, гипокальциемия, гипокалиемия;

*со стороны нервной системы:* головная боль, тремор, спутанность сознания;

*со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:* эксфолиативный дерматит;

*со стороны дыхательной системы:* ринит, одышка;

*со стороны сердечно-сосудистой системы:* тахикардия, снижение артериального давления;

*со стороны мочеполовой системы:* гематурия;

*со стороны органов чувств:* кровоизлияние в глаз;

*со стороны опорно-двигательного аппарата:* миалгии;

*прочие:* поражение слизистых оболочек, лихорадка, дрожь, сепсис, анорексия, отек лица.

Клинические нежелательные явления, которые отмечались у  $\geq 5\%$  больных, получавших внутривенно ганцикловир после пересадки сердца, независимо от причинно-следственной связи с применением препарата или серьезности:

*со стороны обмена веществ и питания:* отеки (9%);

*со стороны центральной и периферической нервной системы:* головная боль (18%), спутанность сознания (5%), периферическая нейропатия (7%);

*со стороны дыхательной системы:* плевральный выпот (5%);

*со стороны сердечно-сосудистой системы:* повышение артериального давления (20%);  
*со стороны мочеполовой системы:* ухудшение функции почек (14%), почечная недостаточность (12%);  
*прочие:* инфекции (18%).

Из-за высокой биодоступности внутривенно вводимого ганцикловира нельзя исключить, что при внутривенном введении препарата могут отмечаться такие же нежелательные явления, как и в исследованиях с пероральным приемом ганцикловира.

Для полной характеристики профиля безопасности внутривенно вводимого ганцикловира ниже приводятся соответствующие нежелательные явления, выявленные с большей частотой при пероральном приеме ганцикловира у ВИЧ-инфицированных или пациентов после пересадки органов, независимо от степени их тяжести и причинно-следственной связи с применением препарата. Некоторые нежелательные явления при пероральном приеме ганцикловира могут быть связаны именно с этим способом приема препарата:

*со стороны системы крови и лимфатической системы:* лейкоцитоз;

*со стороны пищеварительной системы:* запор, холангит, метеоризм, рвота;

*со стороны сердечно-сосудистой системы:* вазодилатация (снижение АД, покраснение кожи лица);

*со стороны центральной и периферической нервной системы:* депрессия, головокружение, бессонница;

*со стороны печени и желчевыводящих путей:* холестатическая желтуха;

*со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:* усиление потоотделения;

*со стороны органов чувств:* амблиопия, нарушения вкуса;

*со стороны обмена веществ и питания:* сахарный диабет, гипонатриемия, гипопропротеинемия, снижение массы тела;

*прочие:* асцит, астения, кровотечения, бактериальные, грибковые и вирусные инфекции, недопомогание.

#### Прочие нежелательные явления

Ниже приводятся значимые нежелательные явления, которые не были указаны выше, т.к. не удовлетворяли критериям включения (менее 2%):

*со стороны системы крови и лимфатической системы:* апластическая анемия, миелосупрессия, эозинофилия; потенциально угрожающие жизни кровотечения на фоне тромбоцитопении; эпизоды инфекций, обусловленные угнетением костного мозга и иммунной системы (местные и системные инфекции и сепсис);

*со стороны пищеварительной системы:* желудочно-кишечные кровотечения, отрыжка, недержание кала, язвенный стоматит, панкреатит, глоссит;

*со стороны центральной и периферической нервной системы:* возбуждение, судороги, галлюцинации, психоз, расстройство мышления, «кошмарные» сновидения, атаксия, кома, сухость во рту, эйфория, нервозность, сонливость;

*со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:* дерматит, акне, алопеция, простой герпес, крапивница;

*со стороны органов чувств:* отслойка сетчатки, нарушения зрения, слепота, снижение слуха, боли в глазном яблоке, глаукома, деструкция стекловидного тела;

*со стороны лабораторных показателей:* повышение активности креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы в крови, гипогликемия;

*со стороны мочеполовой системы:* учащенное мочеиспускание;

*со стороны сердечно-сосудистой системы:* аритмия (в том числе, желудочковая), тромбофлебит глубоких вен, мигрень, флебит;

*со стороны опорно-двигательного аппарата:* миастенический синдром;

*прочие:* кахексия, обезвоживание, слабость, тромбоз в месте инъекции, абсцесс в месте инъекции, отек в месте инъекции, боли в месте инъекции, кровоизлияния в месте инъекции, недопомогание, реакции фотосенсибилизации.

### ***Опыт пострегистрационного применения препарата***

Нежелательные явления, в соответствии со спонтанными сообщениями при применении ганцикловира у ВИЧ-инфицированных пациентов и других больных с ослабленным иммунитетом (например, после трансплантации), для которых нельзя исключить причинно-следственную связь с применением препарата: анафилаксия, снижение фертильности у мужчин.

В остальном нежелательные явления, описанные при пострегистрационном применении препарата, аналогичны тем, которые отмечались в клинических исследованиях.

## **Передозировка**

### ***Передозировка внутривенно вводимого ганцикловира***

При передозировке в некоторых случаях никаких нежелательных явлений не возникало. У большинства пациентов отмечалось одно или несколько из следующих нежелательных явлений.

*Гематологическая токсичность:* панцитопения, миелосупрессия, аплазия костного мозга, лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения.

*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.

Кроме того, одному взрослому пациенту интравитреально был введен избыточный объем раствора ганцикловира для внутривенного введения, после чего у него развилась временная потеря зрения и окклюзия центральной артерии сетчатки вследствие повышения внутриглазного давления, вызванного введенным объемом жидкости.

Для снижения концентрации ганцикловира в плазме при передозировке препарата Цимевен можно применять гемодиализ и гидратацию (см. раздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов»). У больных с тяжелой лейкопенией, нейтропенией, анемией и/или тромбоцитопенией рекомендуется проводить лечение гемопозитическими ростовыми факторами (см. раздел «Особые указания»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

### ***Взаимодействие при внутривенном введении ганцикловира***

Степень связывания ганцикловира с белками плазмы составляет всего лишь 1-2%, поэтому взаимодействий, обусловленных вытеснением препаратов из мест связи с белками плазмы, ожидать не следует.

*Диданозин:* установлено, что при одновременном применении диданозина и внутривенном или пероральном введении ганцикловира концентрации диданозина в плазме стойко повы-

шаются. При внутривенном введении ганцикловира в дозах 5-10 мг/кг в сутки AUC диданозина увеличивалась на 38-67%. Это возрастание нельзя объяснить изменением канальцевой секреции препарата, поскольку процент выведения диданозина повышался. Данное увеличение AUC может быть вызвано либо повышенной биодоступностью, либо уменьшением скорости метаболизма. Клинически значимых изменений концентраций ганцикловира при этом не было. Однако, с учетом повышения плазменных концентраций диданозина в присутствии ганцикловира, больных следует тщательно наблюдать на предмет токсичности диданозина.

*Имипенем/циластатин*: у больных, одновременно получавших ганцикловир и имипенем/циластатин, наблюдались судороги. Этот препарат следует назначать в комбинации с препаратом Цимевен только в том случае, если возможные преимущества превышают риск.

*Микофенолата мофетил (ММФ)*: одновременное назначение этих препаратов, потенциально конкурирующих при канальцевой секреции, может приводить к повышению концентрации ганцикловира и фенольного глюкуронида микофенольной кислоты. Существенного изменения фармакокинетики микофеноловой кислоты не ожидается, корректировать дозу микофенолата мофетила не требуется. У больных с нарушением функции почек, которые одновременно получают ганцикловир и ММФ, необходимо соблюдать рекомендации по дозированию ганцикловира и проводить тщательное наблюдение.

#### ***Взаимодействие при пероральном приеме ганцикловира***

*Пробенецид*. При одновременном приеме пробенецида и перорального ганцикловира наблюдалось уменьшение почечного клиренса ганцикловира (20%), что приводило к статистически значимому увеличению его экспозиции (40%). Эти изменения объясняются конкуренцией за канальцевую секрецию. Следует тщательно наблюдать за состоянием пациентов, принимающих пробенецид и Цимевен, из-за возможного появления симптомов токсичности ганцикловира.

*Зидовудин*. Одновременный прием зидовудина и перорального ганцикловира приводил к небольшому (17%), но статистически значимому увеличению AUC зидовудина. Также наблюдалась тенденция к уменьшению концентраций ганцикловира (статистически незначимые значения). Учитывая то, что как ганцикловир, так и зидовудин могут вызывать нейтропению и анемию, возможна непереносимость одновременного приема этих препаратов в стандартных рекомендованных дозах у некоторых пациентов (см. раздел «Особые указания»).

*Зальцитабин*. Одновременный прием зальцитабина и перорального ганцикловира увеличивал AUC<sub>0-8</sub> последнего на 13%. Статистически значимых изменений других фармакокинетических параметров не выявлено. Кроме того, несмотря на небольшое увеличение константы скорости элиминации, клинически значимые изменения в фармакокинетики зальцитабина не наблюдались.

*Ставудин*. При одновременном применении ставудина и перорального ганцикловира статистически значимые изменения фармакокинетических параметров не наблюдались.

*Триметоприм*. При одновременном применении триметоприма и перорального ганцикловира наблюдалось статистически значимое уменьшение почечного клиренса ганцикловира на 16.3%, что ассоциировалось со статистически значимым уменьшением конечной скорости элиминации и увеличением периода полувыведения на 15%. Однако, маловероятно, что эти изменения имеют клиническое значение, так как AUC<sub>0-8</sub> и C<sub>max</sub> не изменялись. Единственным статистически значимым изменением в фармакокинетики триметоприма при одновременном приеме с пероральным ганцикловиром являлось увеличение C<sub>min</sub>. Также маловероятно, что это изменение клинически значимо. Коррекция дозы не требуется.

*Циклоспорин.* При сравнении остаточных концентраций циклоспорина данных о влиянии ганцикловира на фармакокинетику циклоспорина не выявлено. Однако после начала терапии ганцикловиром наблюдалось увеличение максимального значения креатинина сыворотки крови.

### ***Другие возможные лекарственные взаимодействия***

Возможно усиление токсичности при назначении ганцикловира одновременно с другими препаратами, обладающими миелосупрессивным действием или нарушающими функцию почек (такими как: дапсон, пентамидин, флуцитозин, винкристин, винбластин, адриамицин, амфотерицин В, нуклеозидные аналоги и гидроксикарбамид). Следовательно, эти препараты следует назначать одновременно с ганцикловиром только в том случае, если потенциальные преимущества превышают возможный риск (см. раздел «Особые указания»).

### **Особые указания**

Ганцикловир обладает потенциальным тератогенным и канцерогенным действием, может вызывать врожденные пороки развития и злокачественные новообразования. Ганцикловир может временно или стойко угнетать сперматогенез (см. разделы «Беременность и период кормления грудью» и «Побочное действие»).

У больных, принимавших ганцикловир, наблюдались случаи тяжелой лейкопении, нейтропении, анемии, тромбоцитопении, панцитопении, миелосупрессии и апластической анемии. Не следует начинать лечение ганцикловиром, 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 «Особые указания по дозированию» и «Побочное действие»).

В ходе лечения рекомендуется мониторировать число форменных элементов крови, включая число тромбоцитов. У больных с тяжелой лейкопенией, нейтропенией, анемией и/или тромбоцитопенией рекомендуется проводить лечение гемопозитическими ростовыми факторами и/или временно прервать терапию препаратом (см. разделы «Особые указания по дозированию» и «Фармакокинетика у особых групп пациентов»).

При нарушении функции почек рекомендуется проводить коррекцию дозы препарата в зависимости от клиренса креатинина (см. разделы «Особые указания по дозированию» и «Фармакокинетика у особых групп пациентов»).

У больных, принимающих ганцикловир, могут возникать судорожные припадки, сонливость, головокружение, атаксия, спутанность сознания и/или кома.

У больных, принимающих имипенем/циластатин и ганцикловир, описано развитие судорог, поэтому ганцикловир не следует назначать одновременно с имипенемом/циластатином, если только потенциальные преимущества терапии не превышают возможного риска (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Как ганцикловир, так и зидовудин могут вызывать нейтропению и анемию, поэтому некоторые пациенты могут не переносить одновременный прием этих препаратов в стандартных рекомендованных дозах (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

При одновременном приеме ганцикловира могут увеличиваться плазменные концентрации диданозина, поэтому таких пациентов следует тщательно наблюдать на предмет явлений токсичности диданозина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Одновременный прием ганцикловира и препаратов, обладающих миелосупрессивным или нефротоксичным эффектами, может привести к развитию аддитивной токсичности (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

***Влияние на способность к вождению транспортных средств и работу с машинами и механизмами***

У больных, принимающих ганциклоvir, могут возникать судорожные припадки, сонливость, головокружение, атаксия, спутанность сознания. Подобные симптомы могут повлиять на выполнение видов деятельности, требующих повышенного внимания, в том числе способность к вождению транспортных средств и работу с машинами и механизмами. При развитии этих симптомов пациентам следует отказаться от вождения транспортных средств и работы с машинами и механизмами.

**Форма выпуска и упаковка**

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 500 мг

По 500 мг ганцикловира во флакон из бесцветного стекла гидролитического класса 1 (ЕФ) вместимостью 10 мл, укупоренный крышкой из бутилкаучука, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой. Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

**Условия хранения**

При температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Владелец Регистрационного удостоверения**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцария  
F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

**Производитель**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцария  
F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

ДжиЭйчПи Фармасьютикалз ЛЛСи, 870 Паркдэйл Роуд, Рочестер, Мичиган 48307, США

JHP Pharmaceuticals LLC, 870 Parkdale Road, Rochester MI 48307, USA

*Претензии потребителей направлять по адресу Представительства в Москве:*

107031, Трубная площадь, д. 2

тел. +7 (495) 229 29 99 , факс: +7 (495) 229 79 99