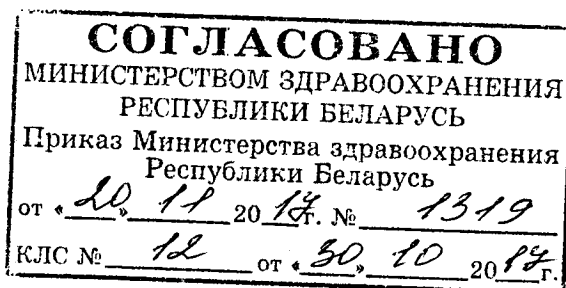


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению лекарственного средства Валганвир

Торговое название: Валганвир

Общая характеристика

Международное непатентованное название: валганцикловир (valganciclovir)

Описание: таблетки овальные двояковыпуклые темно-розового цвета.

Состав: 1 таблетка содержит:

активное вещество: валганцикловир – 450 мг (в виде валганцикловира гидрохлорида – 496,3 мг);

вспомогательные вещества: янтарная кислота, маннитол, повидон, кросповидон, натрия стеарила фумарат, целлюлоза микрокристаллическая;

состав оболочки: Opadry 15B24005 pink (гидроксипропилметилцеллюлоза 3 mPas, гидроксипропилметилцеллюлоза 6 mPas, титана диоксид (E171), макрогол (полиэтиленгликоль), оксид железа красный (E172), полисорбат 80).

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусные средства для системного применения. Нуклеозиды и нуклеотиды, исключая ингибиторы обратной транскриптазы.

Код АТХ: J05AB14

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Валганцикловир представляет собой L-валиловый эфир (пролекарство) ганцикловира, который после приема внутрь быстро превращается в ганцикловир под действием кишечных и печеночных эстераз. Ганцикловир - синтетический аналог 2'-дезоксигуанозина, который подавляет размножение вирусов герпес-группы *in vitro* и *in vivo*. К вирусам человека, чувствительным к ганцикловиру, относят цитомегаловирус (ЦМВ), вирусы простого герпеса типа 1 и 2 (Herpes simplex), вирус герпеса человека типов 6, 7 и 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), вирус Эпштейна-Барра, вирус ветряной оспы (Varicella zoster) и вирус гепатита В.

В ЦМВ-инфицированных клетках под действием вирусной протеинкиназы UL97 ганцикловир вначале фосфорилируется с образованием ганцикловира монофосфата. Дальнейшее фосфорилирование происходит под действием клеточных киназ с образованием ганцикловира трифосфата, который затем подвергается медленному внутриклеточному метаболизму. Показано, что этот метаболизм происходит в клетках, инфицированных ЦМВ и вирусом простого герпеса, при этом после исчезновения ганцикловира из внеклеточной жидкости период внутриклеточного полувыведения препарата составляет, соответственно, 18 ч и 6-24 ч. Поскольку фосфорилирование в

большой степени зависит от действия вирусной киназы, то фосфорилирование ганцикловира происходит преимущественно в инфицированных клетках.

Виростатическая активность ганцикловира обусловлена подавлением синтеза вирусной ДНК посредством двух механизмов:

- а) конкурентного ингибирования встраивания дезоксигуанозина трифосфата в ДНК под действием вирусной ДНК-полимеразы;
- б) включения ганцикловира трифосфата в вирусную ДНК, приводящего к прекращению удлинения вирусной ДНК или очень ограниченному ее удлинению.

Противовирусная активность

Противовирусная активность ганцикловира (IC_{50}) в отношении ЦМВ, определенная *in vitro*, находится в диапазоне от 0,08 мкМ (0,02 мкг/мл) до 14 мкМ (3,5 мкг/мл).

Клинический противовирусный эффект валганцикловира был доказан при лечении больных СПИДом с недавно диагностированным ЦМВ-ретинитом. Присутствие ЦМВ в моче пациентов снизилось с 46% (32/69) в начале исследований до 7% (4/55) после четырех недель лечения валганцикловиrom.

Эффективность

Применение валганцикловира позволяет получить такую же системную концентрацию ганцикловира, как использование рекомендованных доз ганцикловира (внутривенно), эффективных при лечении ЦМВ-ретинита. Показано, что АУС ганцикловира со временем соотносится с прогрессированием ЦМВ-ретинита.

Частота ЦМВ заболевания в течение первых 6 месяцев после трансплантации составила 12,1% у пациентов, получавших валганцикловиr в дозе 900 мг/сутки и 15,2% - у больных, получавших перорально ганцикловиr в дозе 1 г 3 раза/сутки с 10-й по 100-й день после трансплантации. Частота новых случаев острой реакции отторжения в первые 6 месяцев составила около 29,7% у пациентов в группе валганцикловира и 36% - в группе приема ганцикловира.

Продление ЦМВ-профилактики посредством валганцикловира до 200 дня после трансплантации у пациентов после пересадки почки, находящихся в группе высокого риска, в первые 12 месяцев после трансплантации имело преимущество по сравнению со 100-дневным лечением в отношении предупреждения ЦМВ заболевания.

Вирусная резистентность

При длительном приеме валганцикловира может появиться вирус, устойчивый к ганцикловиру, что обусловлено селекцией мутаций либо в гене вирусной киназы (UL97), отвечающей за монофосфорилирование ганцикловира, и/или в гене вирусной полимеразы (UL54). В клинических изолятах 7 канонических замещений UL97, M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W являются наиболее часто встречающихся мутациями, ассоциированными с возникновением резистентности к ганцикловиру. Вирусы, имеющие мутации гена UL97, устойчивы только к ганцикловиру, в то время как вирусы с мутациями гена UL54 могут обладать перекрестной резистентностью к другим противовирусным препаратам с аналогичным механизмом действия, и наоборот.

Лечение ЦМВ-ретинита

Генотипирование ЦМВ в изолятах полиморфноядерных лейкоцитов показало, что через 3, 6, 12 и 18 месяцев лечения валганцикловиrom соответственно в 2,2%, 6,5%, 12,8% и 15,3% лейкоцитов выявляются мутации UL97.

Фармакокинетика

Фармакокинетические характеристики валганцикловира изучались у ВИЧ- и ЦМВ-серопозитивных пациентов и у больных СПИД и ЦМВ ретинитом, а также у реципиентов солидных органов.

Биодоступность и функция почек обуславливают концентрацию ганцикловира после приема валганцикловира. Биодоступность ганцикловира была сходной у всех пациентов, получавших валганцикловиr. Системная концентрация ганцикловира для реципиентов

трансплантата сердца, почки, печени была сходной с таковой после перорального приема валганцикловира в соответствии с режимом дозирования в зависимости от функции почек.

Всасывание

Валганциклоvir является пролекарством ганцикловира, хорошо всасывающимся из желудочно-кишечного тракта и в стенке кишечника и печени быстро превращающимся в ганциклоvir. Системные концентрации валганцикловира невысокие и держатся недолго. Биодоступность ганцикловира после перорального приема валганцикловира составляет около 60% во всех изученных популяциях пациентов, и результирующая концентрация ганцикловира подобна концентрации, получаемой после внутривенного введения.

Валганциклоvir у ВИЧ- и ЦМВ-положительных пациентов

Системная концентрация у ВИЧ- и ЦМВ-положительных пациентов после 1 недели приема ганцикловира и валганцикловира два раза в сутки имела следующие значения:

Параметр	Ганциклоvir (5 мг/кг, внутривенно) n = 18	Валганциклоvir (900 мг, перорально) n = 25	
		Ганциклоvir	Валганциклоvir
AUC _(0-12 ч) (мкг·ч/мл)	28,6±9,0	32,8 ±10,1	0,37 ± 0,22
C _{max} (мкг/мл)	10,4 ±4,9	6,7 ±2,1	0,18 ±0,06

Показано, что эффективность ганцикловира при увеличении времени до прогрессирования ЦМВ-ретинита соотносится с системной концентрацией (AUC).

Валганциклоvir у пациентов после трансплантации солидных органов

Системная концентрация (в равновесном состоянии) у реципиентов солидных органов по сравнению с ганциклоviром после ежедневного перорального приема ганцикловира и валганцикловира имеет следующие значения:

Параметр	Ганциклоvir (1000 мг 3 раза/сутки) n = 82	Валганциклоvir (900 мг 1 раз/сутки) n = 161
		Ганциклоvir
AUC _(0-12 ч) (мкг·ч/мл)	28,0 ±10,9	46,3 ± 15,2
C _{max} (мкг/мл)	1,4 ±0,5	5,3 ± 1,5

После перорального приема валганцикловира в соответствии с алгоритмом дозировки для функции почек системная концентрация ганцикловира у реципиентов сердца, почек и печени была одинакова.

Влияние пищи

Пропорциональная зависимость AUC ганцикловира от дозы после приема валганцикловира в дозах от 450 до 2625 мг показана только для случая приема препарата после приема пищи. Если валганциклоvir назначают во время приема пищи в рекомендованной дозе 900 мг, возрастают как средняя AUC₂₄ (примерно на 30%), так и средняя C_{max} (примерно на 14%) ганцикловира. Кроме того, индивидуальные различия в концентрации ганцикловира уменьшаются при приеме валганцикловира с пищей. В клинических исследованиях валганциклоvir применялся только с пищей. Следовательно, валганциклоvir рекомендуется принимать во время еды.

Распределение

Из-за быстрого преобразования валганцикловира в ганциклоvir, связывание валганцикловира с белками не определяли. Связывание ганцикловира с белками плазмы при концентрациях препарата от 0,5 до 51 мкг/мл составляет 1-2%. Равновесный объем распределения ганцикловира после внутривенного введения составлял 0,680±0,161 л/кг.

Метаболизм

Валганциклоvir быстро метаболизируется с образованием ганцикловира; других метаболитов найдено не было. После однократного приема внутрь 1000 мг радиоактивно меченного ганцикловира ни один из метаболитов не составлял более 1-2% радиоактивности, обнаруживаемой в кале или моче.

<p>СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь</p>

Выведение

Основным путем выведения валганцикловира, как и ганцикловира, является клубочковая фильтрация и активная канальцевая секреция. На почечный клиренс приходится $81,5 \pm 22\%$ системного клиренса ганцикловира. Ретроспективные байесовские оценки для популяции означают, что явный клиренс ганцикловира у больных с клиренсом креатинина (КК) > 60 мл/мин составляет $14,05 \pm 4,13$ л/час. У пациентов с нарушениями функции почек средней явный клиренс ганцикловира составляет $8,46 \pm 1,67$ л/ч (КК от 40 до 60 мл/мин) и $7,00 \pm 1,08$ л/ч (КК от 25 до 40 мл/мин).

Период полувыведения ганцикловира, образующегося из валганцикловира, составляет $4,1 \pm 0,9$ часа у ВИЧ и ЦМВ-серопозитивных пациентов.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Ухудшение функции почек приводило к снижению клиренса ганцикловира, образующегося из валганцикловира, с соответствующим увеличением периода полувыведения терминальной фазы. Следовательно, пациентам с нарушением функции почек требуется коррекция дозы (см. разделы «Способ применения и дозировка» и «Меры предосторожности»).

Пациенты на гемодиализе

Пациентам, находящимся на гемодиализе, не рекомендуется назначать валганцикловир в форме таблеток, покрытых оболочкой, Это обусловлено тем, что таким пациентам требуется индивидуальная доза валганцикловира менее 450 мг (содержится в 1 таблетке).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Безопасность и эффективность применения валганцикловира не изучались у пациентов с печеночной недостаточностью. Ожидается, что нарушение функции печени не оказывает влияния на фармакокинетику ганцикловира, поскольку он выводится почками, следовательно, коррекция дозы не требуется.

Пациенты с муковисцидозом

Не выявлено значимого влияния муковисцидоза на системную концентрацию ганцикловира у пациентов, перенесших трансплантацию легких. Концентрация ганцикловира у пациентов, перенесших трансплантацию легких, была сопоставима с таковой, показавшей эффективность в профилактике ЦМВ инфекции у пациентов, перенесших трансплантацию других солидных органов.

Дети

В исследованиях фармакокинетики и безопасности II фазы с участием детей после трансплантации солидных органов (в возрасте от 4 месяцев до 16 лет, $n = 63$) валганцикловир назначали 1 раз в сутки до 100 дней. Параметры фармакокинетики были похожи по типу органов и возрасту по сравнению с таковыми у взрослых. Популяционное фармакокинетическое моделирование показало значение биодоступности около 60%. На клиренс положительное влияние оказывали площадь поверхности тела и функция почек.

В исследовании фармакокинетики и безопасности I фазы с участием детей после трансплантации сердца (в возрасте от 3 недель до 125 дней, $n = 14$) валганцикловир применяли 1 раз в сутки в течение двух дней исследования. Согласно популяционной оценке фармакокинетики биодоступность составляла 64%.

Сравнение результатов двух исследований и результатов фармакокинетических исследований у взрослых показывает, что диапазоны $AUC_{0-24ч}$ были очень похожи во всех возрастных группах, в том числе у взрослых. Средние значения $AUC_{0-24ч}$ и C_{max} были также похожи в возрастных группах детей < 12 лет, хотя наблюдалась тенденция снижения средних значений $AUC_{0-24ч}$ и C_{max} у детей возрастного диапазона, которая коррелирует с увеличением возраста. Эта тенденция была более очевидной для средних значений клиренса и периода полувыведения ($t_{1/2}$). Однако это было ожидаемо, поскольку клиренс зависит от изменений массы, роста и функции почек, что было показано с помощью популяционного фармакокинетического моделирования.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Доклинические данные по безопасности

Валганцикловир является пролекарством ганцикловира, т.е. действие ганцикловира аналогично действию валганцикловира. Токсичность валганцикловира, наблюдаемая в ходе доклинических исследований, соответствовала токсичности ганцикловира, и была вызвана концентрацией ганцикловира, которая соответствовала той, что достигалась у человека применением инициальной или более низкой дозы.

При этих токсических явлениях речь шла о необратимых гонадотоксичности (потеря клеток яичек) и нефротоксичности (уремия, дегенерация клеток), а также об обратимых миелотоксичности (анемия, нейтропения, лимфоцитопения) и желудочно-кишечной токсичности (некроз клеток слизистой оболочки).

Другие доклинические испытания показали, что ганцикловир обладает мутагенным, канцерогенным, тератогенным, эмбриотоксическим и асперматогенным действием на организм (т.е. влияет на мужскую фертильность) и нарушает женскую фертильность.

Показания к применению

Валганвир показан для индукционной и поддерживающей терапии ЦМВ-ретинита у взрослых пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Валганвир показан для профилактики ЦМВ инфекции у ЦМВ-негативных взрослых и детей (в возрасте от 0 до 18 лет), которым проведена трансплантация солидных органов от ЦМВ-позитивных доноров.

Способ применения и дозировка

Во избежание передозировки необходимо строго соблюдать рекомендации по дозированию.

Стандартный режим дозирования

Валганцикловир после приема внутрь быстро и в большой степени превращается в ганцикловир. Пероральный прием валганцикловира 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 2 раза в сутки терапевтически эквивалентен внутривенному введению ганцикловира в дозе 5 мг/кг 2 раза в сутки.

Валганвир следует принимать внутрь предпочтительно во время еды.

Меры предосторожности перед применением

Таблетки не следует ломать или измельчать. Валганцикловир считается потенциальным тератогенным и канцерогенным средством для человека. Следует соблюдать осторожность со сломанными таблетками (см. раздел «Меры предосторожности»). Следует избегать прямого контакта разломанных или измельченных таблеток с кожей или слизистыми оболочками. Если такой контакт состоялся, следует тщательно промыть участок контакта водой с мылом, промыть глаза стерильной водой или обычной водой, если стерильная вода недоступна.

Терапия ЦМВ-ретинита у взрослых

Индукционная терапия ЦМВ-ретинита

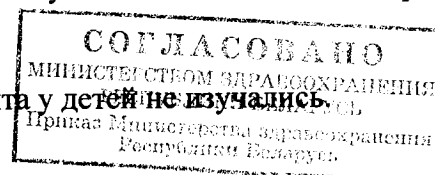
У больных с активным ЦМВ-ретинитом рекомендованная доза валганцикловира составляет 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 2 раза в сутки в течение 21 дня, по возможности во время еды. Длительная индукционная терапия повышает риск миелотоксичности (см. раздел «Меры предосторожности»).

Поддерживающая терапия ЦМВ-ретинита

После индукционной терапии или у пациентов с неактивным ЦМВ ретинитом рекомендованная доза составляет 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 1 раз в сутки, по возможности во время еды. При ухудшении течения ретинита, возможно повторение курса индукционной терапии; тем не менее, следует учитывать возможность развития резистентности к противовирусной терапии.

Дети

Безопасность и эффективность лечения ЦМВ-ретинита у детей не изучались.



Профилактика ЦМВ инфекции после трансплантации солидных органов

Взрослые пациенты

Реципиентам трансплантата почки рекомендуется один раз в сутки принимать 900 мг (две таблетки по 450 мг), причем прием лекарства следует начинать в пределах 10 дней после трансплантации и продолжать до 100 дня после трансплантации. Возможно продолжение профилактики до 200 дня после трансплантации.

Реципиентам трансплантата других солидных органов рекомендуется принимать 900 мг валганцикловира (две таблетки по 450 мг) один раз в сутки, причем прием лекарства следует начинать в пределах 10 дней после трансплантации и продолжать до 100 дня после трансплантации.

Таблетки рекомендуется принимать внутрь во время еды.

Дети

Для профилактики цитомегаловирусной инфекции у детей в возрасте от 4 месяцев до 16 лет, перенесших трансплантацию солидных органов, рекомендуют приём валганцикловира один раз в сутки. Расчёт детской дозы основан на данных о площади поверхности тела (ППТ), клиренса креатинина (КК), вычисленного по видоизмененной формуле Шварца.

$$\text{Детская доза (мг)} = 7 \times \text{ППТ} \times \text{КК}$$

Если вычисленный по формуле Шварца клиренс креатинина превышает 150 мл/мин/1,73м², в формуле для расчёта дозы у детей должно быть использовано максимальное значение 150 мл/мин/1,73м².

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Рост (см)} \times \text{Вес (кг)}}{3600}} \text{ (по формуле Мостеллера)}$$

$$\text{КК (мл/мин)/1,73 м}^2\text{)} = \frac{k \times \text{Рост (см)}}{\text{Сывороточный креатинин (мг/дл)}} \text{ (по формуле Шварца)}$$

где значение k равно:

0,45 для пациентов в возрасте от 4 месяцев до одного года;

0,45 для пациентов в возрасте от одного года до 2 лет (рекомендуется значение K=0,45, вместо принятого значения K=0,55);

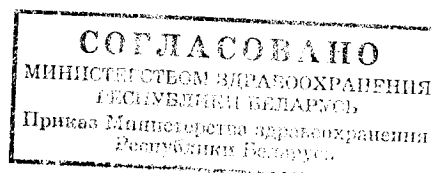
0,55 для мальчиков в возрасте от 2 до 13 лет и девочек – 2-16 лет;

0,7 для мальчиков в возрасте от 13 до 16 лет.

Приведенные значения k основаны на определении концентрации сывороточного креатинина по методу Яффе и могут потребовать коррекции при использовании ферментативного метода.

Для детей, перенесших трансплантацию почки, приём валганцикловира в рекомендуемой дозе (7 × ППТ × КК) один раз в сутки начинают в пределах 10 дней после трансплантации и продолжают до 200 дней после трансплантации.

Для детей, перенесших трансплантацию других солидных органов, приём валганцикловира в рекомендуемой дозе (7 × ППТ × КК) один раз в сутки начинают в пределах 10 дней после трансплантации и продолжают до 100 дней после трансплантации. С учётом того, что минимальная делимая доза лекарственного средства составляет 25 мг (0,5 мл), рассчитанная по формуле доза лекарственного средства округляется в сторону увеличения до ближайшего значения, кратного 25 мг. Если рассчитанная доза превышает 900 мг, то максимальная доза при назначении составляет 900 мг. Валганцикловир в форме раствора для приёма внутрь более предпочтителен, поскольку представляется возможность применения дозы, вычисленной по приведенной выше формуле. Однако и для таблетированной формы валганцикловира данная формула может быть использована, если вычисленные дозы находятся в пределах 10% от дозы, содержащейся в таблетке 450 мг. Например, если вычисленная доза валганцикловира находится в пределах 405-495 мг, то может быть принята таблетка в 450 мг.



Рекомендуется контролировать концентрацию креатинина в сыворотке и учитывать изменения роста и веса тела и по мере необходимости адаптировать дозу в течение периода профилактики.

Особые указания по дозированию

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью необходимо тщательно контролировать уровень креатинина сыворотки или КК. Коррекцию дозы проводят в зависимости от КК, как показано в таблице ниже.

КК (мл/мин) рассчитывается в зависимости от содержания креатинина сыворотки по следующей формуле:

$$\text{для мужчин} = \frac{(140 - \text{возраст [лет]}) \times (\text{масса тела [кг]})}{(72) \times (0,011 \times \text{креатинин сыворотки [мкмоль/л]})};$$

$$\text{для женщин} = 0,85 \times \text{значение для мужчин.}$$

КК (мл/мин)	Доза для индукционной терапии	Доза для поддерживающей терапии
≥60	900 мг 2 раза/сутки	900 мг 1 раз/сутки
40-59	450 мг 2 раза/сутки	450 мг 1 раз/сутки
25-39	450 мг 1 раз/сутки	450 мг каждые 2 дня
10-24	450 мг каждые 2 дня	450 мг 2 раза в неделю
<10	не рекомендовано	не рекомендовано

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Для пациентов, находящихся на гемодиализе (КК менее 10 мл/мин), невозможно дать рекомендации по дозированию. Поэтому не рекомендуется назначать валганцикловир таким пациентам.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Безопасность и эффективность валганцикловира не изучалась у пациентов с печеночной недостаточностью.

Дети

Дозирование у детей, перенесших трансплантацию солидных органов, определяется в индивидуальном порядке, исходя из функции почек, роста и веса пациента.

Пациенты пожилого возраста

Безопасность и эффективность валганцикловира не изучалась у данной группы пациентов.

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

Лечение не следует начинать, если абсолютное число нейтрофилов меньше 500 клеток/мкл или число тромбоцитов меньше 25 000 клеток/мкл, а также если уровень гемоглобина ниже 80 г/л (см. раздел «Меры предосторожности»). Если во время терапии отмечается значительное снижение количества кровяных клеток, следует рассмотреть вопрос о лечении гемопоэтическими факторами роста и/или прекращении лечения.

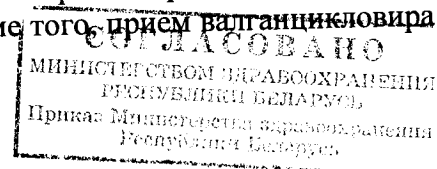
Побочное действие

Данные клинических исследований

Валганцикловир является пролекарством ганцикловира и после приема внутрь быстро превращается в ганцикловир. Поэтому нежелательные эффекты, характерные для ганцикловира, ожидаются и при приеме валганцикловира. Все нежелательные эффекты, выявленные в процессе клинических испытаний, ранее наблюдались при приеме ганцикловира.

Самыми частыми нежелательными реакциями, которые встречались при приеме валганцикловира у взрослых пациентов, были нейтропения, анемия и диарея.

Применение валганцикловира ассоциировано с более высоким риском развития диареи по сравнению с внутривенным введением ганцикловира. Кроме того, прием валганцикловира



ассоциирован с более высоким риском развития нейтропении и лейкопении по сравнению с пероральным приемом ганцикловира.

Тяжелая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов < 500 клеток/мкл) при приеме валганцикловира отмечалась чаще у больных СПИД с ЦМВ-ретинитом, чем у реципиентов солидных органов.

Классификация частоты развития побочных эффектов: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$). При применении валганцикловира возможны следующие побочные эффекты:

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – кандидоз полости рта, сепсис (бактериемия, вiremия), целлюлит, инфекции мочевыводящих путей.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – (тяжелая) нейтропения, анемия; часто – тяжелая анемия, (тяжелая) тромбоцитопения, (тяжелая) лейкопения, (тяжелая) панцитопения; нечасто – угнетение костного мозга; редко – апластическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – анафилактическая реакция.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – снижение аппетита, анорексия.

Нарушения психики: часто – депрессия, беспокойство, спутанность сознания, патологическое мышление; нечасто – возбуждение, психотическое расстройство, галлюцинация.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль, бессонница, нарушение вкусового восприятия, гипестезия, парестезия, периферическая нейропатия, головокружение, судороги; нечасто – тремор.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – макулярный отек, отслоение сетчатки, плавающее помутнение стекловидного тела, боли в глазном яблоке; нечасто – нарушение зрения, конъюнктивит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – боли в ухе; нечасто – глухота.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – аритмия.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – одышка; часто – кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея; часто – тошнота, рвота, боли в животе, боли в верхней части живота, диспепсия, запор, метеоризм, дисфагия; нечасто – вздутие живота, язвенный стоматит, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – (тяжелое) нарушение функции печени, повышение уровня щелочной фосфатазы крови, повышение уровня АСТ; нечасто – повышение уровня АЛТ.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – дерматит, ночная потливость, зуд; нечасто – алопеция, крапивница, сухость кожи.

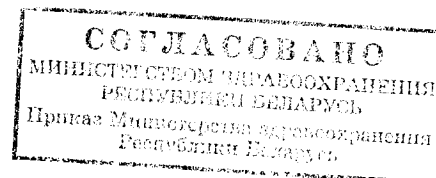
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – боль в спине, миалгия, артралгия, мышечные спазмы.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – снижение почечного клиренса креатинина, нарушение функции почек; нечасто – гематурия, почечная недостаточность.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – мужское бесплодие.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – утомляемость, лихорадка, озноб, боль, боль за грудиной, недомогание, слабость.

Развитие тяжелой тромбоцитопении может быть связано с потенциально угрожающим жизни кровотечением.



Об отслойке сетчатки сообщалось только у больных СПИД, принимавших валганцикловир для лечения ЦМВ-ретинита.

Дети

Наиболее часто в педиатрических клинических исследованиях сообщали о таких побочных реакциях, как диарея, тошнота, нейтропения, лейкопения и анемия.

У детей и взрослых после трансплантации солидных органов общий профиль безопасности был похож. Однако, отдельные побочные реакции, такие как инфекции верхних дыхательных путей, лихорадка, боль в животе и расстройство мочеиспускания, которые могут быть характерны для педиатрической популяции, были зарегистрированы с более высокой частотой у детей, чем у взрослых. Также сообщалось о несколько более высокой по сравнению с взрослыми частоте нейтропении в двух исследованиях у детей после трансплантации солидных органов, но не было ни одной корреляции между нейтропенией и инфекционными проявлениями в педиатрической популяции.

У детей с почечным трансплантатом продолжение экспозиции валганцикловира до 200 дней не было связано с общим увеличением частоты побочных эффектов. Частота тяжелой нейтропении (<500/мкл) была выше у детей с заболеваниями почек, получавших лечение до 200 дней, по сравнению с детьми, которые применяли препарат до 100 дней, по сравнению со взрослыми пациентами после трансплантации почек, получавших лечение до 100 или 200 дней (см. раздел «*Меры предосторожности*»).

Имеются ограниченные данные о новорожденных или младенцах с симптоматической врожденной ЦМВ-инфекцией, получавших лечение валганцикловиrom, однако профиль безопасности соответствует известному профилю безопасности валганцикловира/ганцикловира.

Противопоказания

Валганвир противопоказан пациентам с повышенной чувствительностью к валганцикловиру, ганцикловиру или одному из вспомогательных веществ препарата.

Из-за сходного химического строения валганцикловира, ацикловира и валацикловира возможны реакции перекрестной чувствительности к этим препаратам. Препарат противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к ацикловиру и валацикловиру.

Валганвир противопоказан при беременности, во время кормления грудью, а также мужчинам, желающим зачать ребенка (см. раздел «*Применение при беременности и в период кормления грудью*»).

Передозировка

Передозировка валганцикловира

У одного взрослого пациента применение препарата в течение нескольких дней в дозах, не менее чем в 10 раз превышающих рекомендованные для него с учетом поражения почек (снижение клиренса креатинина), развилось угнетение костного мозга (медуллярная аплазия) с летальным исходом.

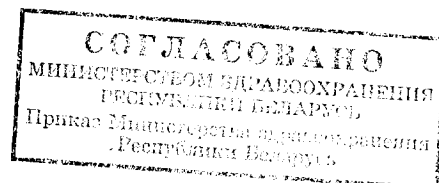
Возможно, что передозировка валганцикловира может также привести к увеличению нефротоксичности.

Снизить концентрации валганцикловира в плазме у пациентов с передозировкой можно путем гемодиализа и гидратации.

Передозировка ганцикловира при внутривенном введении

В ходе клинических исследований и пострегистрационного применения препарата были описаны случаи передозировки ганцикловира при внутривенном введении. Некоторые из них не сопровождались нежелательными явлениями. У большинства же пациентов отмечалось одно или несколько из следующих нежелательных явлений:

- гематологическая токсичность (панцитопения, угнетение костного мозга, медуллярная аплазия, лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения);
- гепатотоксичность (гепатит, нарушение функции печени);



- нефротоксичность (усиление гематурии у больного с уже имеющимся нарушением функции почек, острая почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови);
- желудочно-кишечная токсичность: боли в животе, диарея, рвота;
- нейротоксичность: генерализованный тремор, судороги.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействия лекарственных средств с валганцикловиром

Исследований взаимодействия лекарственных средств с валганцикловиром *in vivo* не проводилось. Поскольку валганцикловира интенсивно и быстро метаболизируется в ганцикловир, взаимодействия лекарственных средств, связанные с ганцикловиром, ожидаются и для валганцикловира.

Взаимодействия лекарственных средств с ганцикловиром

Имипенем-циластатин: у пациентов, принимавших одновременно имипенем-циластатин и ганцикловир, отмечались судороги. Совместного назначения этих препаратов следует избегать кроме тех случаев, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск (см. раздел «Меры предосторожности»).

Пробенецид: одновременный пероральный прием пробенецида может примерно на 20% уменьшать почечный клиренс ганцикловира и статистически достоверно (40%) увеличивать его AUC. Это объясняется механизмом взаимодействия - конкуренцией за канальцевую почечную экскрецию. Пациентов, одновременно принимающих пробенецид и Валганвир, необходимо наблюдать на предмет токсичности ганцикловира.

Триметоприм: при одновременном применении триметоприма и ганцикловира не было выявлено клинически значимых фармакокинетических взаимодействий. Тем не менее, возможно повышение токсичности, поскольку для обоих препаратов установлено наличие миелосупрессивного действия, и поэтому оба препарата следует использовать одновременно только в том случае, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск.

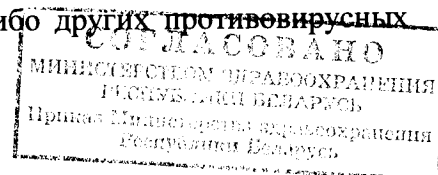
Микофенолата мофетил: т.к. и микофенолата мофетил и ганцикловир могут привести к нейтропении и лейкопении, пациентов необходимо наблюдать на предмет усиления выраженности нежелательных явлений.

Ставудин: при одновременном приеме ставудина и перорального ганцикловира статистически значимого фармакокинетического взаимодействия не наблюдалось.

Зидовудин: при назначении одновременно с пероральным ганцикловиром AUC зидовудина может немного, но статистически достоверно возрастать (17%). Кроме того, отмечается тенденция, хотя статистически недостоверная, к снижению концентраций ганцикловира. Поскольку как зидовудин, так и ганцикловир могут вызывать нейтропению и анемию, некоторые пациенты могут не переносить одновременный прием этих препаратов в полных дозах.

Диданозин: обнаружено, что концентрации диданозина в плазме при одновременном как внутривенном, так и пероральном применении ганцикловира стойко повышаются. При приеме ганцикловира внутрь в дозе 3 г и 6 г в сутки наблюдалось увеличение AUC диданозина от 84% до 124%, а при внутривенном введении ганцикловира в дозах 5-10 мг/кг/сутки наблюдалось увеличение AUC диданозина от 38% до 67%. Клинически значимого влияния на концентрации ганцикловира не отмечалось. Следует тщательно наблюдать пациентов на предмет возникновения симптомов токсического действия диданозина.

Другие антиретровирусные препараты: при достижении в плазме клинически релевантных концентраций ганцикловира и других противовирусных средств для подавления ВИЧ или вируса гепатита В/С маловероятно развитие синергетического или антагонистического эффекта на активность ганцикловира либо других противовирусных препаратов.



Потенциал метаболического взаимодействия валганцикловира или ганцикловира низкий из-за незначительного участия цитохрома P450 в метаболизме валганцикловира и ганцикловира. Кроме того, ганцикловир не является субстратом для Р-гликопротеина, и не оказывает влияния на УДФ-глюкуронилтрансферазу (UGT фермент). Поэтому метаболические взаимодействия и взаимодействия с белками-переносчиками валганцикловира или ганцикловира со следующими классами противовирусных препаратов считаются маловероятными:

- нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), например, рилпивирин, этравирин, эфавиренц;
- ингибиторы протеазы (ИП), например, дарунавир, боцепревир и телапревир;
- ингибиторы входа (ингибитор слияния и антагонист ко-рецептора CCR5), например, энфувиртид и маравирок;
- ингибитор переноса цепи ВИЧ интегразой, например, ралтегравир.

Так как ганцикловир выводится через почки посредством клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции, одновременное применение валганцикловира с противовирусными препаратами, которые также выводятся посредством канальцевой секреции, может приводить к изменению плазменной концентрации валганцикловира и / или одновременно принимаемого средства. Некоторые примеры включают нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) (в том числе те, которые используются для терапии гепатита В), например, ламивудин, эмтрицитабин, тенофовир, адефовир и энтекавир. Почечный клиренс ганцикловира может быть снижен из-за нефротоксичности, вызванной препаратами, такими как цидофовир, фоскарнет, НИОТ (например, тенофовир, адефовир). Одновременное применение валганцикловира с любым из этих препаратов возможно только в том случае, если потенциальная польза превышает возможный риск (см. раздел «Меры предосторожности»).

Другие возможные лекарственные взаимодействия:

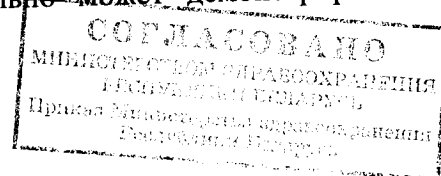
Возможно усиление токсического действия при приеме валганцикловира совместно или непосредственно до или после приема других препаратов, подавляющих размножение быстро делящихся клеточных популяций в костном мозге, яичках и зародышевых слоях кожи и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Примером лекарственных средств такого типа являются дапсон, пентамидин, флуцитозин, винкристин, винбластин, адриамицин, амфотерицин В, комбинации триметоприм/сульфамиды, нуклеозидные аналоги, гидроксимочевина и пегилированные интерфероны/рибавирин (с или без боцепревира или телапревира).

Одновременное применение валганцикловира со всеми этими препаратами возможно только в том случае, если потенциальная польза превышает возможный риск (см. раздел «Меры предосторожности»).

Меры предосторожности

Пациенты перед началом лечения валганцикловиrom должны быть предупреждены о возможных рисках для плода. В экспериментальных исследованиях на животных выявлено мутагенное, тератогенное, сперматоцидное и канцерогенное действие ганцикловира. Валганцикловир следует считать потенциальным тератогеном и канцерогеном для человека, применение которого может вызывать врожденные пороки развития и рак. Кроме того, вероятно, что валганцикловир может временно или навсегда подавить сперматогенез. Женщинам детородного возраста в процессе лечения рекомендуется применять эффективные методы контрацепции. Мужчинам при лечении Валганвиром и не менее 90 дней после лечения рекомендуется применять барьерные контрацептивы (см. разделы «Применение при беременности и в период кормления грудью» и «Побочное действие»).

В долгосрочной перспективе валганцикловир потенциально может демонстрировать канцерогенность и репродуктивную токсичность.



У пациентов, принимавших валганцикловир (и ганцикловир), наблюдалась тяжелая лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, угнетение костного мозга и апластическая анемия. Лечение не следует начинать, если абсолютное число нейтрофилов меньше 500 клеток/мкл, или число тромбоцитов меньше 25 000 клеток/мкл, а также если уровень гемоглобина ниже 80 г/л (см. разделы «Способ применения и дозировка» и «Побочное действие»).

При увеличении сроков профилактики свыше 100 дней следует принимать во внимание возможный риск развития лейкопении и нейтропении.

Валганвир следует применять с осторожностью у пациентов с уже существующей гематологической цитопенией или лекарственной гематологической цитопенией в анамнезе, а также у пациентов, получающих лучевую терапию.

В ходе лечения рекомендуется регулярно определять развернутую формулу крови с тромбоцитами. Усиленный гематологический контроль, по крайней мере, каждый раз во время посещения трансплантационного центра может быть оправдан у больных с почечной недостаточностью и детей. Пациентам с тяжелой лейкопенией, нейтропенией, анемией или тромбоцитопенией рекомендуется лечение гемопоэтическими факторами роста и/или прекращение лечения (см. разделы «Способ применения и дозировка»).

Биодоступность ганцикловира после приема разовой дозы 900 мг валганцикловира составляет приблизительно 60% по сравнению с 6% после перорального приема 1000 мг ганцикловира в форме капсул. Передозировка ганцикловира может быть ассоциирована с угрожающими жизни побочными реакциями. Следует соблюдать рекомендации по режиму дозирования в начале лечения, при переходе от индукционной к поддерживающей терапии, а также при переходе с перорального приема ганцикловира на валганцикловир, поскольку Валганвир нельзя заменить на капсулы ганцикловира в соотношении 1:1. Больных, которых переводят с капсул ганцикловира, следует информировать о риске передозировки, если они будут принимать большее число таблеток Валганвира, чем рекомендовано (см. разделы «Способ применения и дозировка» и «Передозировка»).

Для пациентов с ограниченной функцией почек необходимо рассчитывать дозу в зависимости от клиренса креатинина (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Для пациентов на диализе (клиренс креатинина < 10 мл/мин) невозможно дать рекомендации по дозированию, поэтому Валганвир не рекомендуется применять у этих пациентов (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

У пациентов, применявших имипенем-циластатин и ганцикловир, наблюдались судороги. Поэтому совместного применения Валганвира с имипенем-циластатином следует избегать кроме тех случаев, когда потенциальная польза превышает возможный риск (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

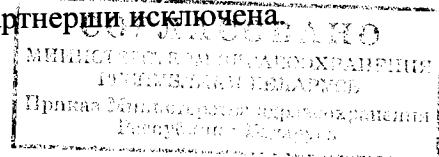
Следует тщательно отслеживать симптомы токсического воздействия у пациентов, принимающих валганцикловир и диданозин, лекарственные средства, оказывающие миелосупрессивное действие (например, зидовудин) или нарушающие функцию почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

В контролируемых клинических исследованиях с применением валганцикловира для профилактики ЦМВ-заболевания после трансплантации органов не были включены пациенты после пересадки легких и кишечника, поэтому опыт относительно данной группы пациентов ограничен.

Применение при беременности и в период кормления грудью

Контрацепция у мужчин и женщин

Женщинам детородного возраста во время лечения рекомендуется использовать надежные средства контрацепции. Мужчинам рекомендуется использовать барьерный метод контрацепции во время лечения Валганвиром и не менее 90 дней после его окончания за исключением случаев, когда вероятность беременности у партнерши исключена.



Беременность

Указания о применении валганцикловира у беременных женщин отсутствуют. Активный метаболит, ганцикловир, легко проникает через человеческую плаценту. На основании фармакологического механизма действия и репродуктивной токсичности, наблюдавшейся в исследованиях на животных с применением ганцикловира, существует риск тератогенного действия у человека.

Валганвир нельзя применять при беременности за исключением случаев, когда терапевтический эффект для матери оправдывает возможный риск для ребенка.

Кормление грудью

Неизвестно, попадает ли ганцикловир в грудное молоко, но вероятность его попадания в молоко и нежелательного воздействия на ребенка не исключается. Поэтому грудное вскармливание следует прекратить.

Влияние на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами

Влияние валганцикловира на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами не изучалось.

При лечении валганцикловиром и ганцикловиром наблюдались судороги, сонливость, головокружение, атаксия и/или спутанность сознания, нарушающие способность к выполнению задач, требующих полной концентрации внимания, включая вождение транспортных средств и управление механизмами.

Упаковка

Таблетки, покрытые оболочкой, 450 мг.

По 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из блистерной фольги (ориентированный полиамид/алюминий/ПВХ) и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. Три контурные ячейковые упаковки с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света и влаги месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Предприятие-производитель

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ»
220141, г. Минск, ул. академика В.Ф. Купревича,
д. 5, корп.3, Республика Беларусь,
тел./факс 8(017) 268-63-64

