

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Валганцикловир

Регистрационный номер: ЛП-006033

Торговое наименование: Валганцикловир

Международное непатентованное или группировочное наименование:
валганцикловир

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

на 1 таблетку

Действующее вещество: валганцикловира гидрохлорид – 496,300 мг; в пересчете на валганцикловир – 450,000 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 86,100 мг; кросповидон – 25,600 мг; повидон-К25 – 25,600 мг; магния стеарат – 6,400 мг.

Состав оболочки: поливиниловый спирт – 6,400 мг; макрогол-4000 – 3,232 мг; титана диоксид – 6,368 мг.

Описание: овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе видно ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное средство

Код АТХ: J05AB14

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия.

Валганцикловир представляет собой L-валиловый эфир (пролекарство) ганцикловира, после приема внутрь быстро превращающийся 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), *Herpes simplex* типа 1 и 2, вирус герпеса человека типов 6, 7 и 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), вирус Эпштейна-Барр (ЭБВ), вирус *Varicella zoster* и вирус гепатита В.

В ЦМВ-инфицированных клетках под действием вирусной протеинкиназы UL97 ганцикловир вначале фосфорилируется с образованием ганцикловирмонофосфата. Дальнейшее фосфорилирование происходит под действием клеточных киназ с образованием ганцикловиртрифосфата, который затем подвергается медленному внутриклеточному метаболизму. После исчезновения ганцикловира из внеклеточной жидкости период внутриклеточного полувыведения ганцикловиртрифосфата в клетках, инфицированных ЦМВ, составляет соответственно 18 ч; в клетках, инфицированных *Herpes simplex* - 6-24 ч. Поскольку фосфорилирование ганцикловира в большой степени зависит от действия вирусной киназы, оно происходит преимущественно в инфицированных клетках.

Виростатическая активность ганцикловира обусловлена подавлением синтеза вирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) посредством следующих механизмов:

- конкурентного ингибирования встраивания дезоксигуанозинтрифосфата в ДНК под действием вирусной ДНК-полимеразы;
- включением ганцикловиртрифосфата в вирусную ДНК, приводящим к прекращению удлинения или очень ограниченному удлинению вирусной ДНК. Согласно исследованию *in vitro*, типичная ингибирующая концентрация, которая подавляет репликацию ЦМВ на 50% (IC₅₀), находится в диапазоне от 0,08 мкмоль/л (0,02 мкг/мл) до 0,14 мкмоль/л (3,5 мкг/мл).

Клинический противовирусный эффект валганцикловира был доказан уменьшением выделения ЦМВ из организма пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) и впервые выявленным ЦМВ-ретинитом с исходного показателя 46% до 7% через 4 недели лечения валганцикловиром.

Вирусная резистентность.

При длительном приеме валганцикловира могут появиться вирусы, устойчивые к ганцикловиру. Это может быть обусловлено либо селекцией мутаций гена вирусной киназы (UL97), отвечающей за монофосфорилирование ганцикловира, либо гена вирусной ДНК-полимеразы (UL54). Мутации гена UL97 возникают в более ранние сроки и встречаются чаще по сравнению с мутацией гена UL54. Вирус, имеющий только мутацию гена UL97, устойчив только к ганцикловиру; при этом наиболее часто встречающимися мутациями по типу замены, ассоциированными с возникновением устойчивости, являются M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W. Вирус с мутациями гена UL54 может

обладать перекрестной резистентностью к другим противовирусным препаратам с аналогичным механизмом действия, и наоборот. Развитие перекрестной устойчивости к ганцикловиру и цидофовиру в большинстве случаев обусловлено мутациями по типу замены в экзонуклеазных доменах в регионе V вирусной ДНК-полимеразы. Развитие перекрестной устойчивости к фоскарнету обусловлено мутациями по типу замены в пределах региона II (кодон 696-742) и III (кодон 805-845) вирусной ДНК-полимеразы или между ними.

Взрослые

Лечение ЦМВ-ретинита.

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

Профилактика ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации солидных органов.

Генотипирование ЦМВ в полиморфноядерных лейкоцитах показало:

- отсутствие мутаций, обуславливающих резистентность к ганцикловиру, в образцах, полученных на 100-й день (конец профилактического приема валганцикловира) у пациентов, принимающих валганцикловир, и наличие мутаций в образцах, полученных у пациентов, принимающих ганцикловир внутрь (1,9%).
- отсутствие мутаций, обуславливающих резистентность, в образцах, полученных у пациентов с подозреваемой ЦМВ-инфекцией, принимающих валганцикловир, через 6 месяцев после трансплантации, и наличие мутаций у пациентов, принимающих ганцикловир внутрь (6,9%).

Среди пациентов, получавших валганцикловир до 100-го дня и до 200-го дня посттрансплантационного периода, в целом мутации по типу замены чаще встречались в период проведения профилактической терапии, чем после ее завершения (5/12 [42%] по сравнению с 4/58 [7%]).

Вирусная резистентность может быть причиной недостаточного ответа на терапию и постоянного вирусовыделения в период терапии.

Фармакокинетика

Фармакокинетические характеристики валганцикловира изучались у ВИЧ- и ЦМВ-сероположительных пациентов, у пациентов со СПИДом и ЦМВ-ретинитом, а также после трансплантации солидных органов.

Биодоступность и функция почек обуславливают экспозицию ганцикловира после приема валганцикловира. Биодоступность ганцикловира была сходной у всех пациентов, получавших валганцикловир. Системная экспозиция ганцикловира для реципиентов

трансплантата сердца, почки, печени была сходной с таковой после приема внутрь валганцикловира в соответствии с режимом дозирования в зависимости от функции почек. Пропорциональная зависимость площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) ганцикловира от дозы после приема от 450 до 2625 мг валганцикловира отмечалась только в случае приема препарата после еды.

Всасывание

Валганцикловир является пролекарством ганцикловира, хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, в стенке кишечника и в печени быстро метаболизируется с образованием ганцикловира. Биодоступность ганцикловира после перорального приема валганцикловира составляет около 60%. Системная экспозиция валганцикловира невысокая и носит кратковременный характер. AUC_{0-24} и максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) составляют соответственно примерно 1% и 3% от таковых ганцикловира.

Если валганцикловир принимают во время приема пищи в рекомендованной дозе 900 мг, возрастают как средний показатель AUC_{0-24} (примерно на 30%), так и средний показатель C_{max} (примерно на 14%) ганцикловира. Следовательно, валганцикловир рекомендуется принимать во время еды.

Распределение

Из-за того, что валганцикловир быстро метаболизируется в ганцикловир, связывание валганцикловира с белками плазмы не определяли. Равновесный объем распределения ганцикловира после внутривенного введения составлял $0,68 \pm 0,161$ л/кг. Объем распределения ганцикловира при внутривенном введении коррелирует с массой тела и в равновесном состоянии составляет 0,54-0,87 л/кг. Ганцикловир проникает в цереброспинальную жидкость. Связывание ганцикловира с белками плазмы при концентрациях от 0,5 до 51 мкг/мл составляет 1-2%.

Метаболизм

Валганцикловир быстро гидролизруется с образованием ганцикловира; других метаболитов не выявлено. Сам же ганцикловир в незначительной степени подвергается метаболизму.

Выведение

После перорального применения валганцикловир быстро гидролизруется до ганцикловира. Ганцикловир выводится из системного кровотока посредством клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. При внутривенном введении ганцикловира у пациентов с нормальной функции почек более 90% неметаболизированного ганцикловира определялось в моче в течение 24 часов. После приема валганцикловира у пациентов с нормальной функцией почек концентрация ганцикловира в плазме крови после

достижения пика уменьшалась с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) от 0,4 часа до 2,0 часов, а концентрация ганцикловира – через 3,5-4,5 часа.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Нарушение функции почек приводило к снижению клиренса ганцикловира, образующегося из валганцикловира, с соответствующим увеличением $T_{1/2}$ в терминальной фазе. Следовательно, пациентам с нарушением функции почек требуется коррекция дозы. Фармакокинетические параметры ганцикловира после однократного перорального применения валганцикловира в дозе 900 мг у пациентов с различными степенями нарушений функции почек представлены ниже в таблице 1.

Таблица 1.

Расчетный клиренс креатинина (мл/мин)	Средний кажущийся клиренс (мл/мин) $\pm$ СО*	Средний AUC (от нуля до последней определенной концентрации) (AUC last) (мкг*ч/мл) $\pm$ СО	Средний $T_{1/2}$ (ч) $\pm$ СО
51-70	249 $\pm$ 99	50,5 $\pm$ 23	4,9 $\pm$ 1,4
21-50	136 $\pm$ 64	100 $\pm$ 54	10,2 $\pm$ 4,4
11-20	45 $\pm$ 11	252 $\pm$ 64	21,8 $\pm$ 5,2
<10	12,8 $\pm$ 8	407 $\pm$ 83	68,1 $\pm$ 35

*СО – стандартное отклонение

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Ганцикловир быстро выводится при гемодиализе. Данные, полученные в ходе проведения гемодиализа по прерывистой схеме у пациентов, получавших валганцикловир, определяют расчетный клиренс 138 мл/мин $\pm$ 9,1% и период полураспада во время диализа 3,47 часа. В ходе 3-х часового сеанса диализа выводится 55% фракции ганцикловира.

Пациенты со стабильно функционирующим трансплантатом печени

Фармакокинетику ганцикловира, образующегося из валганцикловира, изучали у пациентов со стабильно функционирующим трансплантатом печени в открытом исследовании с 4-х компонентным перекрестным дизайном. Биодоступность ганцикловира, образующегося из валганцикловира (при однократном приеме валганцикловира в дозе 900 мг после еды), составила примерно 60%. AUC₀₋₂₄ ганцикловира была сопоставима с таковой после внутривенного введения ганцикловира в дозе 5 мг/кг пациентам, перенесшим трансплантацию печени.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени, получающих ганцикловир, исследования фармакокинетики и популяционной фармакокинетики не проводились.

Пациенты с муковисцидозом

В ходе фармакокинетического исследования было выявлено, что муковисцидоз не оказывал статистически значимого влияния на общую среднюю системную экспозицию ганцикловира (в дозе 900 мг в сутки) у реципиентов трансплантата легких (N=31). Экспозиция ганцикловира у реципиентов трансплантата легких была сопоставима с таковой, являющейся эффективной при терапии ЦМВ-инфекции у других реципиентов трансплантата солидных органов.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет исследования фармакокинетики валганцикловира или ганцикловира не проводились. Однако учитывая то, что валганцикловир является пролекарством ганцикловира (который выводится в основном почками), а также то, что скорость почечного клиренса снижается с возрастом, то у пациентов пожилого возраста можно ожидать снижение общего почечного клиренса и удлинение периода полувыведения ганцикловира.

Показания к применению

Лечение ЦМВ-ретинита у взрослых пациентов со СПИДом.

Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов у взрослых и детей старше 16 лет из группы риска.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к валганцикловиру, ганцикловиру или другим компонентам препарата.
- Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) менее 500 клеток в 1 мкл; число тромбоцитов менее 25000 клеток в 1мкл; концентрация гемоглобина менее 80 г/л.
- Клиренс креатинина менее 10 мл/мин.
- Детский возраст до 16 лет (профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов у взрослых и детей старше 16 лет из группы риска).
- Детский возраст до 18 лет (лечение ЦМВ-ретинита у взрослых пациентов со СПИДом).
- Период грудного вскармливания.

С осторожностью

Пациенты пожилого возраста (безопасность и эффективность не установлены).

Повышенная чувствительность к ацикловиру, пенцикловиру или их пролекарствам (валацикловиру и фамцикловиру, соответственно) в анамнезе, поскольку из-за сходного химического строения ганцикловира, ацикловира и валацикловира возможны реакции перекрестной повышенной чувствительности к этим препаратам.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Фертильность

В ходе исследований у животных применение ганцикловира вызывало нарушение фертильности. У пациентов, получавших валганцикловир для профилактики ЦМВ-инфекции на протяжении 200 дней после трансплантации почки, отмечалось угнетение сперматогенеза (по сравнению с контрольной группой, не получающей лечения). По прошествии примерно 6-ти месяцев после прекращения терапии средняя плотность спермы у пролеченных пациентов была сопоставима с таковой у контрольной группы пациентов, не получающих терапию. При этом у всех пролеченных пациентов с нормальной плотностью спермы и у 8 из 13 пациентов со сниженной плотностью спермы на исходном уровне после прекращения лечения отмечалась нормальная плотность спермы. При последующем наблюдении в контрольной группе у всех пациентов с нормальной плотностью спермы и у 2 из 4 пациентов со сниженной плотностью спермы на исходном уровне после прекращения лечения отмечалась нормальная плотность спермы.

Контрацепция у мужчин и женщин

Во время лечения и в течение минимум 30 дней после окончания лечения валганцикловиром женщинам с репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использовать надежные методы контрацепции. Во время лечения и в течение минимум 90 дней после его окончания мужчинам, ведущим половую жизнь, рекомендуется использовать барьерный метод контрацепции, за исключением случаев отсутствия риска возникновения беременности у партнерши.

Беременность

Безопасность применения валганцикловира при беременности у человека не установлена. Однако ганцикловир быстро проникает через человеческую плаценту. При беременности назначения валганцикловира следует избегать, за исключением случаев, когда потенциальный положительный эффект лечения для матери оправдывает возможный риск для плода. Дополнительные исследования репродуктивной токсичности валганцикловира не проводились ввиду его быстрого и значительного превращения в ганцикловир. В

исследованиях у животных применение ганцикловира ассоциировалось с тератогенностью и токсичностью в отношении репродуктивной системы.

Безопасность применения валганцикловира в ходе родов и родоразрешения не изучалась.

Грудное вскармливание

Исследований влияния валганцикловира и ганцикловира на пери- и постнатальное развитие не проводилось, при этом нельзя исключить возможность выделения ганцикловира с грудным молоком и развития серьезных побочных реакций у грудного ребенка. Результаты исследований у человека отсутствуют, но результаты исследований у животных показывают, что ганцикловир выводится с грудным молоком у крыс. В случае необходимости применения препарата в период лактации необходимо прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Во избежание передозировки необходимо строго соблюдать рекомендации по дозированию.

Стандартный режим дозирования

Препарат Валганцикловир следует принимать внутрь во время еды. Валганцикловир быстро и в значительной степени метаболизируется с образованием ганцикловира. Биодоступность ганцикловира при приеме препарата Валганцикловир в 10 раз выше, чем в случае приема внутрь ганцикловира, поэтому необходимо строго придерживаться описанного ниже режима дозирования препарата Валганцикловир.

Терапия ЦМВ-ретинита

Взрослые

Индукционная терапия ЦМВ-ретинита

У пациентов с активным ЦМВ-ретинитом рекомендованная доза препарата Валганцикловир составляет 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 2 раза в сутки в течение 21 дня. Длительная индукционная терапия повышает риск миелотоксичности.

Поддерживающая терапия ЦМВ-ретинита

После проведения курса индукционной терапии или у пациентов с неактивным ЦМВ-ретинитом рекомендованная доза составляет 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 1 раз в сутки. Если течение ретинита ухудшается, курс индукционной терапии можно повторить. Длительность поддерживающей терапии определяется индивидуально.

Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов

Взрослые

Пациентам, перенесшим трансплантацию *почки*, терапию препаратом Валганцикловир необходимо начать в течение первых 10 дней после операции в дозе 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 1 раз в сутки. Продолжают терапию до 200-го дня посттрансплантационного периода.

Пациентам, перенесшим трансплантацию *других солидных органов*, терапию препаратом Валганцикловир необходимо начать в течение первых 10 дней после операции в дозе 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 1 раз в сутки. Продолжают терапию до 100-го дня посттрансплантационного периода.

Особые указания по дозированию

Пациенты детского возраста

Терапия ЦМВ-ретинита

Противопоказано применение препарата Валганцикловир у детей до 18 лет с целью терапии ЦМВ-ретинита, так как эффективность и безопасность применения валганцикловира у данной возрастной группы по данному показанию не установлена.

Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов

Режим дозирования у детей в возрасте с 16 до 18 лет не отличается от режима дозирования у взрослых (см. раздел «Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов»). Таблетки препарата Валганцикловир противопоказано применять у детей и подростков до 16 лет с целью профилактики ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов, так как эффективность и безопасность применения валганцикловира у данной возрастной группы не установлена.

Пациенты пожилого возраста

Эффективность и безопасность не установлены.

Клинические исследования у пациентов старше 65 лет не проводились. Поскольку почечный клиренс с возрастом снижается, пациентам пожилого возраста валганцикловир следует назначать строго с учетом показателей функции почек.

Пациенты с почечной недостаточностью

Необходимо тщательно контролировать концентрацию креатинина в сыворотке крови или клиренс креатинина (КК). Коррекцию дозы у взрослых пациентов проводят в зависимости от КК, как показано в таблице 2 ниже.

КК рассчитывается в зависимости от концентрации креатинина в сыворотке крови по следующей формуле:

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

для женщин = 0,85 x показатель для мужчин.

Таблица 2.

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

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

У пациентов, находящихся на гемодиализе (КК менее 10 мл/мин), рекомендации по дозированию валганцикловира отсутствуют. Таким пациентам применение валганцикловира противопоказано.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Эффективность и безопасность не установлены.

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

У пациентов, получавших валганцикловир (и ганцикловир), отмечались случаи тяжелой нейтропении, анемии, тромбоцитопении, угнетения костного мозга и апластической анемии. Лечение не следует начинать, если АЧН менее 500 клеток в 1 мкл или число тромбоцитов менее 25000 клеток в 1 мкл, а также если концентрация гемоглобина ниже 80 г/л.

Побочное действие

Валганцикловир представляет собой пролекарство ганцикловира. Валганцикловир после приема внутрь быстро превращается в ганцикловир, поэтому все известные нежелательные эффекты, зарегистрированные при применении ганцикловира являются ожидаемыми при применении валганцикловира. Все нежелательные эффекты, зарегистрированные в клинических исследованиях валганцикловира, раньше наблюдались при лечении ганцикловиром. Нежелательные реакции, возникавшие при применении ганцикловира или валганцикловира включены в таблицу 3.

Наиболее серьезными и частыми нежелательными реакциями у пациентов, получавших валганцикловир/ганцикловир, являются нарушения со стороны крови, в частности, нейтропения, анемия и тромбоцитопения.

Общий профиль безопасности ганцикловира/валганцикловира сопоставим в популяциях пациентов после трансплантации и с ВИЧ. Исключение составляет нежелательная реакция «отслойка сетчатки», наблюдавшаяся только у пациентов с ЦМВ-ретинитом. Тем не менее, имеются различия в частотах некоторых нежелательных реакций.

Применение валганцикловира ассоциировалось с повышенным риском диареи по сравнению с применением ганцикловира внутривенно. Лихорадка, кандидоз, депрессия, тяжелая нейтропения (АЧН < 500/мкл) и кожные реакции чаще отмечались у пациентов со СПИДом. Нарушение функции почек и печени чаще наблюдались у пациентов после трансплантации.

Частоты возникновения нежелательных реакций, указанные в таблице 3, определены на основании анализа объединенной популяции пациентов, получавших поддерживающую терапию ганцикловиrom или валганцикловиrom в клинических исследованиях у пациентов с ВИЧ. Исключение составляют частоты анафилактических реакций, агранулоцитоза и гранулоцитопении, определенные на основании данных пострегистрационного наблюдения.

Для описания частоты нежелательных явлений используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

Таблица 3. Частота развития нежелательных лекарственных реакций у пациентов с ВИЧ, получавших поддерживающую терапию ганцикловиrom/валганцикловиrom.

Нежелательные лекарственные реакции Класс систем органов	Частота
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>	
Кандидоз, включая кандидоз слизистой оболочки полости рта	Очень часто
Инфекции верхних дыхательных путей	Очень часто
Сепсис	Часто
Грипп	Часто
Инфекции мочевыводящих путей	Часто
Воспаление подкожно-жировой клетчатки	Часто
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Нейтропения	Очень часто
Анемия	Очень часто
Тромбоцитопения	Часто
Лейкопения	Часто

Панцитопения	Часто
Нарушение функции костного мозга	Нечасто
Апластическая анемия	Редко
Агранулоцитоз**	Редко
Гранулоцитопения**	Редко
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Гиперчувствительность	Часто
Анафилактическая реакция**	Редко
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	
Снижение аппетита	Очень часто
Снижение массы тела	Часто
<i>Нарушение психики</i>	
Депрессия	Часто
Состояние спутанности сознания	Часто
Тревога	Часто
Возбуждение	Нечасто
Психотическое расстройство	Нечасто
Расстройство мышления	Нечасто
Галлюцинации	Нечасто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Головная боль	Очень часто
Бессонница	Часто
Периферическая нейропатия	Часто
Головокружение	Часто
Парестезия	Часто
Гипестезия	Часто
Судороги	Часто
Дисгевзия (нарушение вкуса)	Часто
Тремор	Нечасто
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Ухудшение зрения	Часто
Отслойка сетчатки*	Часто
Плавающие помутнения стекловидного тела	Часто
Боль в глазах	Часто

Конъюнктивит	Часто
Отек макулы	Часто
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i>	
Боль в ухе	Часто
Глухота	Нечасто
<i>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы</i>	
Понижение артериального давления	Часто
Нарушения сердечного ритма	Нечасто
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Кашель	Очень часто
Одышка	Очень часто
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Диарея	Очень часто
Тошнота	Очень часто
Рвота	Очень часто
Боль в животе	Очень часто
Диспепсия	Часто
Метеоризм	Часто
Боль в верхней части живота	Часто
Запор	Часто
Изъязвление слизистой оболочки полости рта	Часто
Дисфагия	Часто
Вздутие живота	Часто
Панкреатит	Часто
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Повышение активности щелочной фосфатазы в крови	Часто
Нарушение функции печени	Часто
Повышение активности аспартатаминотрансферазы	Часто
Повышение активности аланинаминотрансферазы	Часто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Дерматит	Очень часто
Ночная потливость	Часто
Зуд	Часто
Сыпь	Часто

Алопеция	Часто
Сухость кожи	Нечасто
Крапивница	Нечасто
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	
Боль в спине	Часто
Миалгия	Часто
Артралгия	Часто
Мышечные спазмы	Часто
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Нарушение функции почек	Часто
Снижение почечного клиренса креатинина	Часто
Повышение концентрации креатинина в крови	Часто
Почечная недостаточность	Нечасто
Гематурия	Нечасто
<i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i>	
Мужское бесплодие	Нечасто
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	
Лихорадка	Очень часто
Повышенная утомляемость	Очень часто
Боль	Часто
Озноб	Часто
Общее недомогание	Часто
Астения	Часто
Боль в груди	Нечасто

* Отслойка сетчатки наблюдалась только у пациентов со СПИДом при терапии ЦМВ-ретинита.

** Частота данных нежелательных реакций определялась на основании данных пострегистрационного применения.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нейтропения

Риск развития нейтропении нельзя предсказать, исходя из числа нейтрофилов до начала лечения. Возникновение нейтропении является типичным для первой или второй недели индукционной терапии. Число нейтрофилов, как правило, нормализуется в течение 2-5 дней после прекращения приема препарата или снижения дозы.

Тромбоцитопения

У пациентов с исходным низким числом тромбоцитов ($<100000/\text{мл}$) повышен риск развития тромбоцитопении. У пациентов с ятрогенной супрессией иммунитета вследствие терапии иммунодепрессантами риск развития тромбоцитопении выше, чем у пациентов со СПИДом. Тяжелая тромбоцитопения может сопровождаться потенциально жизнеугрожающими кровотечениями.

Влияние длительности терапии/показания к применению на развитие нежелательных реакций

Тяжелая нейтропения ($\text{АЧН} < 500/\text{мкл}$) чаще наблюдалась у пациентов в ЦМВ-ретинитом (16%), получавших валганцикловир, по сравнению с пациентами после трансплантации солидных органов, получавших валганцикловир или ганцикловир (перорально). У пациентов, получавших валганцикловир или ганцикловир (перорально) в течение 100 дней после трансплантации, частота развития тяжелой нейтропении составляла 5% и 3% соответственно. У пациентов, получавших валганцикловир в течение 200 дней после трансплантации частота развития тяжелой нейтропении составляла 10%. У пациентов после трансплантации солидных органов, получавших валганцикловир или ганцикловир (перорально) в течение 100 или 200 дней, наблюдалось более выраженное увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови по сравнению с пациентами с ЦМВ-ретинитом. Однако важно отметить, что нарушение функции почек является характерным симптомом, чаще наблюдающимся у пациентов после трансплантации солидных органов. Общий профиль безопасности валганцикловира не изменяется при продлении периода профилактического применения у пациентов с высоким риском развития ЦМВ-инфекции после пересадки почки до 200 дней.

У пациентов, получавших валганцикловир до 200-го дня посттрансплантационного периода, по сравнению с пациентами, получающих валганцикловир до 100-го дня посттрансплантационного периода, наблюдается некоторое увеличение частоты лейкопении.

Частоты развития нейтропении, анемии и тромбоцитопении были сходными у пациентов, получавших лечение до 100-го и 200-го дней посттрансплантационного периода.

Пациенты детского возраста

Общий профиль безопасности валганцикловира у детей не отличается от профиля безопасности препарата у взрослых. В детской популяции наблюдалось некоторое увеличение частоты нейтропении, однако это не приводило к увеличению частоты инфекций.

У детей, перенесших трансплантацию почки, увеличение периода профилактического применения до 200 дней не приводит к увеличению частоты нежелательных явлений.

Врожденная ЦМВ-инфекция

Терапия врожденной ЦМВ-инфекции не является одобренным показанием к применению валганцикловира. Тем не менее, исследования, проведенные у новорожденных и детей раннего возраста с врожденной ЦМВ-инфекцией, представляют данные о профиле безопасности валганцикловира в данных популяциях пациентов. Профиль безопасности валганцикловира сопоставим с известным профилем безопасности валганцикловира/ганцикловира.

Основным проявлением токсичности ганцикловира является нейтропения (у 38% пациентов отмечалась нейтропения 3 и 4 степени, 1 пациенту потребовалась отменена терапии). Большинство явлений поддавались коррекции при одновременной возможности продолжать противовирусную терапию. У всех новорожденных наблюдалось увеличение показателей, характеризующих рост и развитие (рост, масса тела, средняя окружность головы). При пероральном применении валганцикловира наиболее частыми нежелательными явлениями были нейтропения, анемия, нарушение функции печени и диарея. Перечисленные нежелательные явления наблюдались чаще у пациентов при 6-недельной терапии валганцикловиrom, по сравнению с пациентами, получавшими валганциклоvir в течение 6 месяцев. Серьезными нежелательными явлениями, связанными с лечением, были нейтропения и анемия, которые также чаще наблюдались при терапии длительностью 6 недель. Не наблюдалось статистически или клинически значимых различий между пациентами, получавшими валганциклоvir в течение 6 недель и в течение 6 месяцев, в показателях, характеризующих рост и развитие, таких как рост, масса тела, средняя окружность головы.

Лабораторные показатели

При продлении периода профилактики у взрослых пациентов с высоким риском развития ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов частота нарушений лабораторных показателей до 200-т дней оставалась сходной.

Тяжелая нейтропения более часто наблюдалась у детей, перенесших трансплантацию почки и получавших валганциклоvir до 200-го дня посттрансплантационного периода, по сравнению с детьми, получавшими валганциклоvir до 100-го дня посттрансплантационного периода, а также по сравнению с взрослыми, перенесшими трансплантацию почки и получавшими валганциклоvir до 100-го и 200-го дня посттрансплантационного периода.

Таблица 4. Изменения лабораторных показателей, сообщавшихся при приеме валганцикловира у взрослых.

Изменения лабораторных показателей	Пациенты с ЦМВ-ретинитом	Пациенты после трансплантации солидных органов, получавшие лечение до 100-го дня посттрансплантационного периода	
	Валганцикловир (N=370)	Валганцикловир (N=244)	Ганцикловир (для приема внутрь) (N=126)
	%	%	%
<i>Нейтропения (АЧН (клеток/мкл))</i>			
<500	16	5	3
500 - <750	17	3	2
750 - <1000	17	5	2
<i>Анемия (гемоглобин (г/л))</i>			
<65	7	1	2
65 - <80	10	5	7
80 - <95	14	31	25
<i>Тромбоцитопения (число тромбоцитов (клеток/мкл))</i>			
<25000	3	0	2
25000 - <50000	5	1	3
50000 - <100000	21	18	21
<i>Концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл)</i>			
>2,5	2	14	21
>1,5-2,5	11	45	47

Таблица 5. Изменения лабораторных показателей при применении валганцикловира у детей

Изменения лабораторных показателей	Пациенты детского возраста после трансплантации солидных органов	
	Лечение валганцикловиром до 100-го дня посттрансплантационного периода (N=63)	Лечение валганцикловиром до 200-го дня посттрансплантационного периода (N=56)
	%	%
<i>Нейтропения (АЧН (клеток/мкл))</i>		
<500	5	30

500 - <750	8	7
750 - <1000	5	11
<i>Анемия (гемоглобин (г/л))</i>		
<65	0	0
65 - <80	14	5
80 - <95	38	29
<i>Тромбоцитопения (число тромбоцитов (клеток/мкл))</i>		
<25000	0	0
25000 - <50000	10	0
50000 - <100000	3	4
<i>Концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл)</i>		
>2,5	2	5
>1,5-2,5	11	20

Пострегистрационное применение

Нежелательные явления, описанные при пострегистрационном применении валганцикловира, аналогичны наблюдавшимся в клинических исследованиях валганцикловира и ганцикловира/валганцикловира.

Передозировка

Симптомы

Возможно, что передозировка валганцикловира может привести к увеличению нефротоксичности.

В ходе клинических исследований и пострегистрационного применения валганцикловира были описаны случаи передозировки внутривенно вводимого ганцикловира, в том числе с летальным исходом. Некоторые из них не сопровождались нежелательными явлениями. У большинства же пациентов отмечалось одно или несколько из следующих нежелательных явлений:

- *гематологическая токсичность*: миелосупрессия, включая панцитопению, недостаточность костного мозга, лейкопению, нейтропению, гранулоцитопению;
- *гепатотоксичность*: гепатит, нарушение функции печени;
- *нефротоксичность*: усиление гематурии у пациентов с уже имеющимися нарушениями функции почек, острая почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови;

- *желудочно-кишечная токсичность*: боль в животе, диарея, рвота;
- *нейротоксичность*: генерализованный тремор, судороги.

Лечение

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Лекарственное взаимодействие валганцикловира

Валганцикловир является пролекарством ганцикловира, поэтому ожидаются лекарственные взаимодействия, характерные для ганцикловира.

Имипенем/циластатин: между данными препаратами нельзя исключить фармакодинамического взаимодействия. При одновременном применении ганцикловира и имипенема/циластатина отмечались судороги. Следует избегать одновременного применения валганцикловира и имипенема/циластатина в случаях, если потенциальные преимущества лечения не превышают возможный риск.

Потенциальные лекарственные взаимодействия

Усиление токсического действия ганцикловира/валганцикловира возможно при одновременном применении с другими препаратами, оказывающими миелосупрессивный или нефротоксический эффект. К таким препаратам относятся аналоги нуклеозидов (зидовудин, диданозин, ставудин), иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус, микофенолата мофетил), противоопухолевые препараты (доксорубин, винбластин, винкристин, гидроксимочевина), противоинфекционные препараты (триметоприм/сульфонамид, дапсон, амфотерицин В, флуцитозин, пентамидин). Указанные препараты можно применять одновременно с валганцикловиром только в том случае, если ожидаемая польза от проводимого лечения превышает возможный риск.

Зидовудин: при одновременном применении с ганцикловиром возможно фармакодинамическое взаимодействие. Поскольку как зидовудин, так и ганцикловир могут вызывать нейтропению и анемию, у некоторых пациентов может отмечаться непереносимость при одновременном приеме валганцикловира и зидовудина в полных дозах.

Диданозин: было выявлено стойкое увеличение концентрации диданозина в плазме при одновременном применении с ганцикловиром внутривенно. При внутривенном введении ганцикловира в дозах 5-10 мг/кг/сутки, AUC диданозина увеличивалась на 38-67%, что подтверждает фармакокинетическое взаимодействие диданозина и ганцикловира при одновременном применении. Значимого влияния на концентрации ганцикловира не

отмечалось. Однако следует тщательно наблюдать пациентов на предмет возникновения симптомов токсического действия диданозина (например, панкреатита) при применении валганцикловира.

Пробенецид: одновременный прием внутрь пробенецида приводил к статистически значимому снижению почечного клиренса ганцикловира (20%) и увеличению продолжительности его действия (40%). Это объясняется механизмом взаимодействия - конкуренцией за канальцевую почечную экскрецию. Пациенты, одновременно принимающие пробенецид и валганцикловир, должны находиться под тщательным наблюдением из-за возможного токсического действия ганцикловира.

Особые указания

Перекрестная гиперчувствительность

Из-за сходного химического строения ганцикловира, ацикловира и валацикловира возможны реакции перекрестной гиперчувствительности к этим препаратам. Следует соблюдать осторожность при назначении валганцикловира пациентам с повышенной чувствительностью к ацикловиру, пенцикловиру или их пролекарствам (валацикловиру и фамцикловиру, соответственно) в анамнезе.

Мутагенность, тератогенность, канцерогенность, фертильность и контрацепция

В экспериментах на животных было выявлено мутагенное, тератогенное и канцерогенное действие, а также негативное влияние ганцикловира на фертильность. Валганцикловир следует считать потенциальным тератогеном и канцерогеном для человека, применение которого может вызывать врожденные пороки развития и рак. Перед началом лечения препаратом пациентов следует проинформировать о способах контрацепции и возможных рисках для плода. Кроме того, валганцикловир может временно или необратимо подавить сперматогенез у человека.

Миелосупрессия

Длительная индукционная терапия валганцикловиром повышает риск миелотоксичности. Валганцикловир следует применять с осторожностью у пациентов с гематологической цитопенией (в том числе, при наличии гематологической цитопении, вызванной лекарственными препаратами в анамнезе), а также у пациентов, получающих лучевую терапию.

В ходе лечения рекомендуется регулярно проводить контроль развернутой формулы крови и тромбоцитов у всех пациентов.

Пациентам с тяжелой лейкопенией, нейтропенией, анемией и/или тромбоцитопенией рекомендуется применять гемопоэтические факторы роста и/или прерывать прием препарата.

Нарушение функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется усиленный контроль развернутой формулы крови, минимум каждый раз при посещении трансплантационной клиники. Пациентам с почечной недостаточностью требуется коррекция дозы с учетом значения КК. Пациентам с КК менее 10 мл/мин применение валганцикловира противопоказано.

Применение с другими лекарственными средствами

При одновременном применении ганцикловира и имипенема/циластатина у пациентов отмечались судороги. Следует избегать одновременного применения валганцикловира и имипенема/циластатина в случаях, если потенциальные преимущества лечения не превышают возможный риск.

Поскольку как зидовудин, так и ганцикловир могут вызывать нейтропению и анемию, у некоторых пациентов может отмечаться непереносимость при одновременном применении валганцикловира и зидовудина в полных дозах.

В связи с возможным повышением плазменных концентраций диданозина в присутствии ганцикловира, следует тщательно наблюдать пациентов на предмет появления симптомов токсического действия диданозина.

Применение валганцикловира одновременно с другими препаратами, оказывающими миелосупрессивный или нефротоксический эффект, может усиливать их токсическое действие.

Контролируемое клиническое исследование использования валганцикловира для профилактики ЦМВ-инфекции не включало пациентов после трансплантации легкого и кишечника, поэтому опыт применения препарата у таких пациентов ограничен.

Биодоступность ганцикловира из таблеток валганцикловира в 10 раз превышает таковую капсул ганцикловира. Ганцикловир нельзя заменять на валганцикловир в соотношении 1:1. Пациентов, которых переводят с капсул ганцикловира, следует информировать о риске передозировки, если они будут принимать большее число таблеток препарата Валганцикловир, чем рекомендовано.

Правила обращения с препаратом

Таблетки нельзя разламывать или размельчать. Поскольку валганцикловир потенциально тератогенен и канцерогенен для человека, необходимо соблюдать осторожность, если таблетка разломилась. Следует избегать прямого контакта разломившейся или

размельченной таблетки с кожей и слизистыми оболочками. В случаях такого контакта необходимо тщательно промыть это место водой с мылом, при попадании в глаза их тщательно промывают стерильной водой, а при ее отсутствии – простой водой.

Попадание лекарственных препаратов в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

При лечении валганцикловиром и/или ганцикловиром возможно возникновение судорог, головокружения и спутанности сознания, что может отрицательно повлиять на деятельность, требующую повышенной концентрации внимания, включая управление транспортными средствами и работу с машинами и механизмами. В связи с этим, в период лечения препаратом Валганцикловир следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с машинами и механизмами. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 450 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5, 6 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную упаковку (пачку).

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения: ООО «Атолл»

Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Производитель: ООО «Озон»

Россия, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Организация, принимающая претензии: ООО «Озон»

Россия, 445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru