МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003056 - 240615
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Цивалган

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Цивалган

Международное непатентованное название: валганцикловир

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит:

Состав ядра таблетки:

Активное вещество: валганцикловира гидрохлорид – 496,30 мг, соответствует валганцикловиру – 450,00 мг.

Вспомогательные вещества: повидон – 28,80 мг; винная кислота – 21,60 мг; маннитол – 144,50 мг; кросповидон – 14,40 мг; натрия стеарилфумарат – 14,40 мг.

Состав оболочки таблетки: поливиниловый спирт – 9,20 мг; титана диоксид – 5,58 мг; макрогол 3350 – 4,65 мг; тальк – 3,40 мг; краситель железа оксид желтый – 0,08 мг; краситель железа оксид красный – 0,08 мг; краситель железа оксид черный – 0,01 мг.

Описание: таблетки овальной, двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с риской на одной стороне и тиснением *«f»* на другой. На поперечном срезе – ядро от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусное средство

Код АТХ: J05AB14

88765

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003056 - 240615
согласовано

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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 репликацию вирусов герпес-группы *in vitro* и *in vivo*. К вирусам человека, чувствительным к ганцикловиру, относят цитомегаловирус (ЦМВ), вирусы простого герпеса 1 и 2, вирус герпеса человека типов 6, 7 и 8, вирус Эпштейна-Барр, вирус ветряной оспы 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 18 часов; в клетках, инфицированных вирусом простого герпеса – 6-24 часа. Поскольку фосфорилирование ганцикловира в большей степени зависит от действия вирусной киназы, оно происходит преимущественно в инфицированных клетках.

Вирostатическая активность ганцикловира обусловлена подавлением синтеза вирусной ДНК посредством следующих механизмов: (1) конкурентное ингибирование встраивания дезоксигуанозинтрифосфата в ДНК под действием вирусной ДНК-полимеразы; (2) включение ганцикловиртрифосфата в вирусную ДНК, что приводит к прекращению удлинения или очень ограниченному удлинению вирусной ДНК. Согласно исследованиям *in vitro,* типичная ингибирующая концентрация, которая подавляет репликацию ЦМВ на 50 % (IC_{50}), находится в диапазоне от 0,08 мкмоль/л (0,02 мкг/мл) до 14 мкмоль/л (3,5 мкг/мл).

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

ПРИЛОЖЕНИЕ К ПРОТОКОЛУ
№ 1003656 - 010615
СОГЛАСОВАНО

Эффективность

Лечение ЦМВ-ретинита

Клинические исследования были проведены у пациентов со СПИДом и ЦМВ-ретинитом. Валганцикловир продемонстрировал одинаковую клиническую эффективность в индукционной терапии ЦМВ-ретинита по сравнению с внутривенным ганцикловиром.

Применение валганцикловира позволяет получить такое же системное воздействие ганцикловира, как при использовании рекомендованных внутривенных доз ганцикловира, эффективных при лечении ЦМВ-ретинита. Показано, что площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) ганцикловира коррелирует с промежутком времени до прогрессирования ЦМВ-ретинита.

Профилактика ЦМВ-инфекции

Частота развития ЦМВ-заболевания (ЦМВ-синдром + инвазивная инфекция тканей) в течение первых 6 месяцев после трансплантации сердца, печени, почки у пациентов с высоким риском ЦМВ-инфекции (ЦМВ-позитивный донор (D+)/ЦМВ-негативный реципиент(R-) (D+/R-)) составила 12,1 % в группе пациентов, получавших валганцикловир (900 мг в сутки), и 15,2 % в группе пациентов, получавших ганцикловир внутрь (1000 мг 3 раза в сутки) с 10 по 100 день после трансплантации. Большая часть случаев пришлась на период после отмены профилактической терапии (после 100-го дня посттрансплантационного периода). При этом случаи развития ЦМВ-инфекции в группе лечения валганцикловиром появлялись позже, чем в группе лечения ганцикловиром. Частота острого отторжения трансплантата в первые 6 месяцев составила 29,7 % в группе пациентов, получавших валганцикловир, и 36 % в группе пациентов, получавших ганцикловир.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003450-200415
СОГЛАСОВАНО

Увеличение продолжительности приема 900 мг валганцикловира до 200-го дня после трансплантации почек у пациентов с высоким риском ЦМВ-инфекции (D+/R-) сопровождалось большей эффективностью предотвращения ЦМВ-инфекции в первые 12 месяцев после трансплантации по сравнению с приемом 900 мг валганцикловира до 100-го дня после трансплантации.

Частота выживаемости трансплантата через 12 месяцев составила 98,1 % в группе пациентов, получавших валганцикловир до 100-го дня, и 98,2 % в группе пациентов, получавших валганцикловир до 200-го дня. Частота острого отторжения трансплантата, подтвержденного биопсией, в первые 12 месяцев составила 17,2 % в группе пациентов, получавших валганцикловир до 100-го дня, и 11,0 % в группе пациентов, получавших валганцикловир до 200-го дня.

Вирусная резистентность

При длительном приеме валганцикловира может появиться вирус, устойчивый к ганцикловиру. Это может быть обусловлено либо селекцией мутаций гена вирусной киназы (UL97), отвечающей за монофосфорилирование ганцикловира, либо гена вирусной ДНК-полимеразы (UL54). Вирус, имеющий только мутацию гена UL97, устойчив только к ганцикловиру, в то время как вирус с мутациями гена UL54 может обладать перекрестной резистентностью к другим противовирусным препаратам с аналогичным механизмом действия, и наоборот.

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:

1) отсутствие мутаций, обуславливающих резистентность к ганцикловиру, в образцах, полученных на 100-ый день (конец профилактического приема валганцикловира) у пациентов из группы валганцикловира, и наличие мутаций

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003056-210615
СОГЛАСОВАНО

в образцах, полученных у пациентов, принимавших ганцикловир перорально (1,9 %);

2) отсутствие мутаций, обуславливающих резистентность, в образцах, полученных у пациентов, рандомизированных в группу валганцикловира с подозреваемой ЦМВ-инфекцией через 6 месяцев после трансплантации, и наличие мутаций у пациентов, получавших ганцикловир перорально, в 6,9 %.

Доклинические данные по безопасности

Результаты исследований канцерогенности валганцикловира на мышах соответствуют положительным результатам таких же исследований ганцикловира. Как и ганцикловир, валганцикловир является потенциальным канцерогеном.

Валганцикловир и ганцикловир оказывали мутагенное действие в клетках лимфомы мышей и кластогенный эффект в клетках млекопитающих. Учитывая быстрое и полное преобразование препарата в ганцикловир, дополнительные исследования репродуктивной токсичности с валганцикловиром не проводились. К обоим препаратам относится одно и то же предупреждение о возможной репродуктивной токсичности (см. раздел «Особые указания»). У животных ганцикловир нарушает фертильность и оказывает тератогенный эффект. С учетом экспериментов на животных, у которых системное воздействие ганцикловира в концентрациях ниже терапевтических вызывало аспермию, весьма вероятно, что ганцикловир и валганцикловир могут угнетать сперматогенез у человека.

Данные, полученные в модели с использованием плаценты человека *ex vivo,* показывают, что ганцикловир проникает через плаценту, вероятнее всего, путем простого переноса. В диапазоне концентраций от 1 до 10 мг/мл переход препарата через плаценту носил ненасыщаемый характер и осуществлялся посредством пассивной диффузии.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003056 - 240615
СОГЛАСОВАНО

Фармакокинетика

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

Параметрами, определяющими экспозицию ганцикловира после приема валганцикловира, являются биодоступность и функция почек. Биодоступность ганцикловира была сходной у всех пациентов, получавших валганцикловир. Системная экспозиция 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

Валганцикловир является пролекарством ганцикловира, хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, в стенке кишечника и быстро метаболизируется в печени с образованием ганцикловира. Абсолютная биодоступность ганцикловира после приема валганцикловира составляет около 60 %. Системная экспозиция валганцикловира невысокая и носит кратковременный характер. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC_{24}) и максимальная концентрация (C_{max}) составляют примерно 1 % и 3 % от таковых ганцикловира, соответственно.

Пропорциональная зависимость AUC ганцикловира от дозы после приема валганцикловира в дозах от 450 до 2625 мг показана только для случая приема препарата после еды. Если валганцикловир принимают во время еды в рекомендованной дозе 900 мг, возрастают как средний показатель AUC_{24} (примерно на 30 %), так и средний показатель C_{max} (примерно на 14 %) ганцикловира. Следовательно, валганцикловир рекомендуется принимать во время еды (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Распределение.

Благодаря быстрому метаболизму валганцикловира в ганцикловир, связывание валганцикловира с белками плазмы крови не определяли. Связывание

88765

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003056 - 240615
СОГЛАСОВАНО

ганцикловира с белками плазмы крови при концентрациях препарата от 0,5 до 51 мкг/мл составляет 1-2 %. Равновесный объем распределения ганцикловира после внутривенного введения составил 0,680±0,161 л/кг.

Метаболизм

Валганцикловир быстро гидролизуется с образованием ганцикловира, других метаболитов не выявлено. После однократного приема внутрь 1000 мг меченного радиоактивным изотопом ганцикловира показатель радиоактивности ни одного из метаболитов в кале или моче не превышал 1-2 %.

Выведение

Основным путем выведения валганцикловира, как и ганцикловира, является клубочковая фильтрация и активная канальцевая секреция. На почечный клиренс приходится 81,5 ± 22 % системного клиренса ганцикловира.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Больные с почечной недостаточностью

Нарушение функции почек приводило к снижению клиренса ганцикловира, образующегося из валганцикловира, с соответствующим увеличением периода полувыведения в терминальной фазе. Следовательно, больным с нарушением функции почек требуется коррекция дозы (см. подраздел «Особые указания по дозированию» раздела «Способ применения и дозы» и раздел «Особые указания»).

Больные с печеночной недостаточностью

Фармакокинетику валганцикловира изучали у пациентов со стабильно функционирующим трансплантатом печени в открытом исследовании с 4-х компонентным перекрестным дизайном. Абсолютная биодоступность ганцикловира, образующегося из валганцикловира (при однократном приеме препарата в дозе 900 мг после еды), составила примерно 60 %, что совпадает с показателем у других групп пациентов. AUC_{0-24} ганцикловира была сопоставима с таковой после внутривенного введения ганцикловира в дозе 5 мг/кг пациентам, перенесшим пересадку печени.

88765

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003056 - 240615
СОГЛАСОВАНО

Показания к применению

Лечение ЦМВ-ретинита у пациентов, больных СПИДом.

Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов у пациентов из группы риска.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к валганцикловиру, ганцикловиру или любому из компонентов препарата. Из-за сходного химического строения ацикловира, валацикловира и валганцикловира возможны реакции перекрестной чувствительности к этим препаратами.

Абсолютное число нейтрофилов менее 500 клеток в 1 мкл, число тромбоцитов менее 25000 клеток в 1 мкл или концентрация гемоглобина ниже 80 г/л (см. раздел «Особые указания»).

Клиренс креатинина менее 10 мл/мин.

Детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

Пожилой возраст (эффективность и безопасность не установлены).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Дополнительные исследования репродуктивной токсичности с валганцикловиром не проводились из-за быстрого и полного преобразования валганцикловира в ганцикловир. Ганцикловир нарушает фертильность и оказывает тератогенное действие у животных (см. подраздел «Доклинические данные по безопасности» раздела «Фармакологические свойства»).

Во время лечения валганцикловиром женщинам детородного возраста следует рекомендовать использовать надежные методы контрацепции, мужчинам рекомендуется использовать барьерный метод контрацепции во время лечения и не менее 90 дней после его окончания (см. подраздел «Доклинические данные по безопасности» раздела «Фармакологические свойства»).

Безопасность применения валганцикловира при беременности у человека не установлена. При беременности назначения валганцикловира следует избегать,

88765

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003038-240613
СОГЛАСОВАНО

за исключением случаев, когда потенциальный положительный эффект лечения для матери оправдывает возможный риск для плода.

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. Таким образом, решение об отмене препарата или о прекращении грудного вскармливания следует принимать на основании оценки потенциального положительного эффекта лечения для кормящей матери и риска для грудного ребенка.

Способ применения и дозы

Во избежание передозировки необходимо строго соблюдать рекомендации по режиму дозирования.

Стандартный режим дозирования

Валганцикловир следует принимать внутрь во время еды (см. подразделы «Всасывание» и «Фармакокинетика у особых групп пациентов» раздела «Фармакологические свойства»).

Валганцикловир быстро и в значительной степени метаболизируется с образованием ганцикловира. Биодоступность ганцикловира в случае приема валганцикловира в 10 раз выше, чем в случае перорального приема ганцикловира (см. разделы «Особые указания» и «Передозировка»).

Индукционная терапия ЦМВ-ретинита

У пациентов с активным ЦМВ-ретинитом рекомендованная доза валганцикловира составляет 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 2 раза в сутки в течение 21 дня. Длительная индукционная терапия повышает риск миелотоксичности (см. раздел «Особые указания»).

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 (см. подраздел «Индукционная

88765

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003056 - 240615
СОГЛАСОВАНО

терапия ЦМВ-ретинита» раздела «Способ применения и дозы»).

Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов

Пациентам, перенесшим трансплантацию почки, необходимо начать терапию валганцикловиром в течение первых 10 дней после операции в дозе 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 1 раз в сутки и продолжать терапию по 200-е сутки посттрансплантационного периода.

Пациентам, перенесшим трансплантацию других солидных органов, необходимо начать терапию валганцикловиром в течение первых 10 дней после операции в дозе 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 1 раз в сутки и продолжать терапию по 100-е сутки посттрансплантационного периода.

Особые указания по дозированию

Больные с почечной недостаточностью

Необходимо проводить тщательный контроль концентрации креатинина в сыворотке крови или клиренса креатинина. Коррекцию дозы у взрослых пациентов проводят в зависимости от клиренса креатинина, как это показано в таблице, представленной ниже (см. подраздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов» раздела «Фармакологические свойства» и раздел «Особые указания»).

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

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

для женщин = 0,85 х показатель для мужчин

Клиренс креатинина (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	не рекомендуется	не рекомендуется

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003056 - 240615
СОГЛАСОВАНО

Пациенты с печеночной едостаточностью.

Эффективность и безопасность не установлены.

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

У пациентов, получавших валганцикловир (и ганцикловир), отмечались случаи тяжелой лейкопении, нейтропении, анемии, тромбоцитопении, панцитопении, угнетения костного мозга и апластической анемии. Лечение не следует начинать, если абсолютное число нейтрофилов меньше 500 клеток в 1 мкл или число тромбоцитов меньше 25000 клеток в 1 мкл, а также в случае, если гемоглобин ниже 80 г/л (см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие»).

Пациенты пожилого возраста

Эффективность и безопасность не установлены.

Пациенты детского возраста

Валганцикловир не рекомендуются для применения у детей и подростков до 18 лет, так как эффективность и безопасность применения у данной возрастной группы в соответствующих контролируемых клинических исследованиях не установлена.

Побочное действие

Данные клинических исследований

Валганцикловир представляет собой пролекарство ганцикловира, которое после приема внутрь быстро превращается в ганцикловир, поэтому все известные нежелательные эффекты, связанные с приемом ганцикловира, являются ожидаемыми для валганцикловира. Все нежелательные явления, зарегистрированные в клинических исследованиях раньше наблюдались при лечении ганцикловиром.

Лечение ЦМВ-ретинита у больных СПИДом

Профили безопасности валганцикловира и ганцикловира при внутривенном введении в течение 28 дней были одинаковыми. Самыми частыми нежелательными явлениями были диарея, нейтропения и лихорадка. У

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛИ 003556 24.06.98
СОДЕЙСТВИЕ

пациентов, получавших валганцикловир перорально, чаще отмечался кандидоз слизистой оболочки полости рта, головная боль и слабость, а при терапии ганцикловиром внутривенно - тошнота и нежелательные явления в месте инъекции (флебит и тромбофлебит) (см. таблицу 1).

Таблица 1. Доля пациентов с отдельными нежелательными явлениями, возникавшими во время рандомизированной фазы исследования.

Нежелательное явление	Группа пациентов, получавших валганцикловир N=79	Группа пациентов, получавших ганцикловир внутривенно N=79
Диарея	16 %	10 %
Кандидоз слизистой оболочки полости рта	11 %	6 %
Головная боль	9 %	5 %
Слабость	8 %	4 %
Тошнота	8 %	14 %
Флебит и тромбофлебит	-	6 %

В следующей таблице (см. таблицу 2) представлены нежелательные явления (вне зависимости от их серьезности и связи с приемом препарата) с частотой возникновения $\geq$ 5%, полученные в клинических исследованиях по применению валганцикловира либо у пациентов с ЦМВ-ретинитом, либо у пациентов после трансплантации солидных органов.

Наиболее частыми нежелательными явлениями (% пациентов) вне зависимости от их серьезности и связи с приемом препарата у больных с ЦМВ-ретинитом являлись: диарея (38 %), лихорадка (26 %), тошнота (25 %), нейтропения (24 %) и анемия (22 %). Большинство из них были слабо или умеренно выражены.

Наиболее частыми нежелательными реакциями вне зависимости от серьезности, но по мнению исследователей связанными с приемом препарата (отдаленная, вероятная или возможная связь) у больных с ЦМВ-ретинитом были: нейтропения (21 %), анемия (14 %), диарея (13 %) и тошнота (9 %).

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005039-[illegible]
СОГЛАСОВАНО

Профилактика ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации солидных органов

В таблице 2 представлены нежелательные явления (вне зависимости от их серьезности и связи с приемом препарата) с частотой возникновения ≥ 5 %, полученные в клинических исследованиях (вплоть до 28 дней после исследования) у пациентов после трансплантации солидных органов, получавших валганцикловир или ганцикловир перорально, начиная прием препаратов в течение 10 дней после трансплантации и продолжая прием по 100-е сутки посттрансплантационного периода.

Наиболее частыми нежелательными явлениями (% пациентов) вне зависимости от их серьезности и связи с приемом валганцикловира у пациентов после трансплантации солидных органов являлись: диарея (30 %), тремор (28 %), отторжение трансплантата (24 %), тошнота (23 %), головная боль (22 %), отеки нижних конечностей (21 %), запор (20 %), боли в спине (20 %), бессонница (20 %), повышение артериального давления (18 %), рвота (16 %). Данные явления встречались с такой же частотой и при пероральном приеме ганцикловира. Большинство из них были слабо или умеренно выражены.

Нежелательными явлениями, которые встречались у больных после трансплантации солидных органов с частотой ≥ 2 % и не были отмечены в группе больных с ЦМВ-ретинитом, были: повышение артериального давления (18 %), гиперкреатининемия (10 %), гиперкалиемия (14 %), нарушение функции печени (9 %). Данные явления встречаются с такой же частотой при пероральном приеме ганцикловира и могут рассматриваться как проявление основного заболевания.

Наиболее частыми нежелательными реакциями вне зависимости от серьезности, но по мнению исследователей связанными с приемом препарата (отдаленная, вероятная или возможная связь) у пациентов после трансплантации солидных органов (прием по 100-е сутки посттрансплантационного периода), были: лейкопения (9 %), диарея (7 %), тошнота (6 %), нейтропения (5 %).

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП (010056-310615
согласовано

Таблица 2. Доля пациентов с нежелательными явлениями (НЯ), возникавшими у ≥ 5% пациентов с ЦМВ-ретинитом или после трансплантации солидных органов в клинических исследованиях при терапии валганцикловиром или ганцикловиром.

Системы организма/ описание НЯ	Пациенты с ЦМВ-ретинитом	Пациенты после трансплантации солидных органов, получавшие лечение по 100-е сутки посттрансплантационного периода	
	Валганцикловир (n=370)	Валганцикловир (n=244)	Ганцикловир перорально (n=126)
	%	%	%
Со стороны пищеварительной системы			
Диарея	38	30	29
Тошнота	25	23	23
Рвота	20	16	14
Боли в животе	13	14	14
Запор	6	20	20
Боли в верхних отделах живота	6	9	6
Диспепсия	4	12	10
Вздутие живота	2	6	6
Асцит	-	9	6
Нарушение функции печени	3	9	11
Со стороны организма в целом			
Лихорадка	26	13	14
Утомляемость	20	13	15
Отеки нижних конечностей	5	21	16
Боли	3	5	7
Отеки	1	11	9
Периферические отеки	1	6	7
Слабость	4	6	6
Со стороны крови и лимфатической системы			
Нейтропения	24	8	3
Анемия	22	12	15
Тромбоцитопения	5	5	5
Лейкопения	4	14	7
Инфекционные осложнения			
Кандидоз слизистой оболочки полости	20	3	3

88765

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003056 - 240615
СОГЛАСОВАНО

рта			
Фарингит/ назофарингит	12	4	8
Синусит	10	3	-
Инфекции верхних дыхательных путей	9	7	7
Грипп	9	-	-
Пневмония	7	4	2
Бронхит	6	-	1
Пневмоцистная пневмония	6	-	-
Инфекции мочевыводящих путей	5	11	9
Со стороны нервной системы			
Головная боль	18	22	27
Бессонница	14	20	16
Периферическая нейропатия	7	1	1
Парестезии	6	5	5
Тремор	2	28	25
Головокружение (кроме вертиго)	9	10	6
Депрессия	9	7	6
Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки			
Дерматит	18	4	5
Ночная потливость	7	3	4
Зуд	6	7	4
Угри	<1	4	6
Со стороны дыхательной системы			
Кашель	16	6	8
Одышка	9	11	10
Продуктивный кашель	5	2	2
Выделения из носа	2	4	6
Плевральный выпот	<1	7	8
Со стороны органов чувств			
Отслойка сетчатки	13	-	-

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003056 - 240615
СОГЛАСОВАНО

Нечеткое зрение	6	1	4
Со стороны опорно-двигательного аппарата			
Боли в спине	8	20	15
Артралгия	6	7	7
Судороги в мышцах	2	6	11
Боли в конечностях	3	5	7
Со стороны мочевыделительной системы			
Почечная недостаточность	1	7	12
Дизурия	2	7	6
Со стороны иммунной системы			
Реакция отторжения трансплантата	-	24	30
Со стороны обмена веществ			
Анорексия	5	3	-
Кахексия	5	-	-
Снижение аппетита	8	4	5
Дегидратация	6	5	6
Снижение массы тела	9	3	3
Со стороны сердечно-сосудистой системы			
Снижение артериального давления	1	3	8
Повышение артериального давления	3	18	15
Лабораторные показатели			
Гиперкалиемия	<1	14	14
Гипокалиемия	2	8	8
Гипомагниемия	<1	8	8
Гипергликемия	1	6	7
Гипофосфатемия	<1	9	6
Гипокальциемия	<1	4	6
Гиперкреатинин-емия	1	10	14
Послеоперационные осложнения			
Послеоперацион-ные осложнения	1	12	8

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003056 - 240615
СОГЛАСОВАНО

Боли в послеоперационном периоде	2	13	7
Инфицирование послеоперационной раны	1	11	6
Увеличение частоты необходимости дренирования	-	5	9
Плохое заживление послеоперационной раны	<1	5	6

Далее перечислены серьезные нежелательные явления, встречавшиеся с частотой менее 5 % в трех клинических исследованиях и не указанные выше.

Со стороны крови и лимфатической системы: панцитопения, угнетение функции костного мозга, апластическая анемия; потенциально угрожающие жизни кровотечения, связанные с развитием тромбоцитопении.

Со стороны мочеполовой системы: снижение клиренса креатинина.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: судороги, психотические расстройства, галлюцинации, спутанность сознания, ажитация.

Со стороны организма в целом: реакции гиперчувствительности к валганцикловиру.

Тяжелая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов менее 500 в 1 мкл) чаще встречается у пациентов с ЦМВ-ретинитом (16 %), чем у пациентов, получающих валганцикловир (5 %) или пероральный ганцикловир (3 %) после трансплантации солидных органов (по 100-е сутки посттрансплантационного периода). У пациентов, получающих как валганцикловир, так и ганцикловир перорально после трансплантации солидных органов, по сравнению с пациентами с ЦМВ-ретинитом наблюдается более значительное повышение концентрации креатинина в сыворотке крови. Нарушение функции почек характерно для пациентов, перенесших трансплантацию солидных органов.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003056 - 240615
СОГЛАСОВАНО

Общий профиль безопасности валганцикловира не меняется при увеличении периода профилактического применения до 200 дней у пациентов после пересадки почки из группы риска.

Таблица 3. Изменения лабораторных показателей, сообщавшихся при приеме валганцикловира.

Изменения лабораторных показателей	Пациенты с ЦМВ-ретинитом	Пациенты после трансплантации солидных органов	
	Валганцикловир (n=370)	Валганцикловир (n=244)	Ганцикловир перорально (n=126)
	%	%	%
Нейтропения (абсолютное число нейтрофилов/мкл)			
<500	16	5	3
500 - <750	17	3	2
750-<1000	17	5	2
Анемия (гемоглобин г/л)			
<65	7	1	2
65 - <80	10	5	1
80 - <95	14	31	25
Тромбоцитопения (число тромбоцитов/мкл)			
<25000	3	0	2
25000 - <50000	5	1	3
50000 - <100000	21	18	21
Концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл)			
>2,5	2	14	21
>1,5-2,5	11	45	47

Опыт применения ганцикловира

Поскольку валганцикловир быстро метаболизируется с образованием ганцикловира, ниже приводятся нежелательные явления, отмеченные при лечении ганцикловиром и не упомянутые выше.

Со стороны пищеварительной системы: холангит, дисфагия, отрыжка, эзофагит, недержание кала, метеоризм, гастрит, желудочно-кишечные расстройства, желудочно-кишечное кровотечение, язвенный стоматит, панкреатит, глоссит, гепатит, желтуха.

Со стороны организма в целом: астения; бактериальные, грибковые и вирусные инфекции; недомогание; мукозит; реакция фотосенсибилизации; дрожь; сепсис.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003056 - 240615
СОГЛАСОВАНО

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: алопеция, сухость кожи, потливость, крапивница.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: нарушения сна, амнезия, чувство тревоги, атаксия, кома, сухость во рту, эмоциональные расстройства, гиперкинетический синдром, гипертонус, снижение либидо, миоклонические подергивания, нервозность, сонливость, нарушения интеллекта.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: боли в костях и мышцах, миастенический синдром.

Со стороны мочеполовой системы: гематурия, импотенция, частое мочеиспускание.

Со стороны эндокринной системы: сахарный диабет.

Со стороны лабораторных показателей: повышение активности щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы в крови, снижение глюкозы в крови, гипопротеинемия.

Со стороны органов чувств: амблиопия, слепота, боли в ухе, кровоизлияния в глаз, боли в глазных яблоках, глухота, глаукома, нарушения вкусового восприятия, шум в ушах, нарушение зрения, изменения в стекловидном теле.

Со стороны крови и лимфатической системы: эозинофилия, лейкоцитоз, лимфоаденопатия, спленомегалия, кровотечения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмии, в том числе желудочковые, мигрень, флебит, тахикардия, тромбофлебит глубоких вен, вазодилатация.

Со стороны дыхательной системы: застойные явления в придаточных пазухах носа.

Опыт постмаркетингового применения препарата

Опыт применения ганцикловира

Ниже приводятся нежелательные явления, описанные в спонтанных сообщениях в ходе постмаркетингового применения ганцикловира (перорально или внутривенно), не упомянутые ни в одном из вышеприведенных разделов,

МИНЗДРАВ РОССИИ
СОГЛАСОВАНО

для которых нельзя исключить причинную связь с препаратом. Поскольку валганцикловир быстро и в значительной степени преобразуется в ганцикловир, эти побочные реакции могут развиться: анафилаксия, снижение фертильности у мужчин.

Нежелательные явления, описанные при постмаркетинговом применении препарата, аналогичны тем, которые отмечались при проведении клинических исследований валганцикловира и ганцикловира.

Передозировка

У одного взрослого пациента при применении валганцикловира в течение нескольких дней в дозах не менее чем 10-кратно превышающих рекомендованные с учетом нарушения функции почек (снижение клиренса креатинина) развилось угнетение костного мозга (медуллярная аплазия) с летальным исходом.

Возможно, что передозировка валганцикловира может привести к увеличению нефротоксичности (см. разделы «Особые указания» и «Способ применения и дозы»).

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

Передозировка ганцикловира при внутривенном введении

Поскольку валганцикловир быстро и в значительной степени преобразуется в ганцикловир, нежелательные явления, наблюдаемые при передозировке ганцикловира, могут быть ожидаемыми и при передозировке валганцикловира.

В ходе клинических исследований и постмаркетингового 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:

гематотоксичность: панцитопения, угнетение функции костного мозга, медуллярная аплазия, лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения;

гепатотоксичность: гепатит, нарушение функции печени;

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003056 - 240615
СОГЛАСОВАНО

нефротоксичность: усиление гематурии у больных 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

Лекарственные взаимодействия валганцикловира

На модели кишечной проницаемости in situ у крыс взаимодействий валганцикловира с валацикловиром, диданозином, нелфинавиром, циклоспорином, омепразолом и микофенолата мофетилом не обнаружено.

Валганцикловир преобразуется в ганцикловир, поэтому взаимодействия, характерные для ганцикловира также могут проявляться при приеме валганцикловира.

Лекарственные взаимодействия ганцикловира

Степень связывания ганцикловира с белками плазмы составляет лишь 1-2 %, поэтому реакций, связанных с замещением белкового связывания, не ожидается.

Имипенем/циластатин: при одновременном применении ганцикловира и имипенема/ циластатина у больных отмечались судороги. Следует избегать одновременного применения валганцикловира и имипенема/циластатина в случаях, если потенциальные преимущества лечения не превышают возможный риск (см. раздел «Особые указания»).

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

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003056 - 240615
СОГЛАСОВАНО

Зидовудин: при одновременном применении с пероральным ганцикловиром отмечалось небольшое, но статистически значимое увеличение AUC зидовудина (17 %); кроме того, отмечалась статистически незначимая тенденция к снижению концентрации ганцикловира. 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 (см. раздел «Особые указания»).

Диданозин: было выявлено стойкое увеличение концентрации диданозина в плазме при одновременном применении с ганцикловиром (как при внутривенном, так и при пероральном способе применения). В случае перорального приема ганцикловира в дозе 3 и 6 г в сутки отмечалось увеличение AUC диданозина на 84-124 %, при внутривенном введении ганцикловира в дозах 5-10 мг/кг/сутки AUC диданозина увеличивалась на 38-67 %. Это повышение нельзя объяснить конкурентным взаимодействием за почечную канальцевую экскрецию, поскольку процент выведения диданозина при этом увеличивался. Причинами данного увеличения могут быть повышение биодоступности или замедление метаболизма. Клинически значимого влияния на концентрации ганцикловира не отмечалось. Однако, учитывая повышение плазменных концентраций диданозина в присутствии ганцикловира, следует тщательно наблюдать больных на предмет возникновения симптомов токсического действия диданозина при применении валганцикловира (см. раздел «Особые указания»).

Микофенолата мофетил: на основании результатов исследования по однократному внутривенному введению рекомендованной дозы ганцикловира и пероральному приему микофенолата мофетила, а также известного влияния нарушения функции почек на фармакокинетику микофенолата мофетила и ганцикловира, можно ожидать, что одновременное применение валганцикловира и микофенолата мофетила, оказывающих конкурентное взаимодействие в процессе канальцевой секреции, приведет к повышению концентрации ганцикловира и фенольного глюкуронида микофеноловой кислоты.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003056 - 240615
СОГЛАСОВАНО

Существенного изменения фармакокинетики микофеноловой кислоты не ожидается, поэтому корректировать дозу микофенолата мофетила не требуется. У больных с нарушением функции почек, которые одновременно получают микофенолата мофетил и валганцикловир, необходимо соблюдать рекомендации по коррекции дозы валганцикловира и проводить тщательное наблюдение.

Залцитабин: залцитабин повышал AUC_{0-8} перорально принимаемого ганцикловира на 13 %. Статистически значимых изменений других фармакокинетических параметров не отмечалось. Клинически значимые изменения фармакокинетики залцитабина при одновременном пероральном приеме ганцикловира также выявлены не были, несмотря на незначительное увеличение константы скорости элиминации.

Ставудин: при одновременном пероральном приеме ганцикловира и ставудина статистически значимого фармакокинетического взаимодействия не отмечалось.

Триметоприм: триметоприм статистически значимо на 16,3 % уменьшал почечный клиренс ганцикловира, принимаемого перорально, что сопровождалось также статистически значимым снижением скорости терминальной элиминации и соответствующим возрастанием периода полувыведения на 15 %. Тем не менее, клиническая значимость этих изменений маловероятна, поскольку AUC_{0-8} и C_{max} при этом не изменялись. Единственным статистически значимым изменением фармакокинетических параметров триметоприма при одновременном приеме ганцикловира было увеличение минимальной концентрации (C_{min}) на 12 %. Однако вряд ли это имеет клиническое значение, поэтому коррекции дозы валганцикловира не требуется.

Циклоспорин: при сравнении концентраций циклоспорина перед приемом следующей дозы данных о том, что ганцикловир изменял фармакокинетику циклоспорина, получено не было. Тем не менее, после начала применения ганцикловира отмечалось некоторое повышение максимальной концентрации креатинина в сыворотке крови.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003056 240615
СОГЛАСОВАНО

Другие возможные лекарственные взаимодействия: применение ганцикловира одновременно с другими препаратами, оказывающими миелосупрессивный или нефротоксический эффект (например, дапсоном, пентамидином, флуцитозином, винкристином, винбластином, адриамицином, амфотерицином В, нуклеозидными аналогами и гидроксикарбамидом), может усиливать их токсическое действие. Поэтому эти препараты можно применять одновременно с валганцикловиром только в том случае, если ожидаемая польза от проводимого лечения превышает возможный риск (см. раздел «Особые указания»).

Особые указания

В экспериментах на животных было выявлено мутагенное, тератогенное, асперматогенное и канцерогенное действие ганцикловира. Валганцикловир следует считать потенциальным тератогеном и канцерогеном для человека, применение которого может вызывать врожденные пороки развития и рак (см. подраздел «Правила обращения с препаратом» раздела «Особые указания»). Кроме того, вероятно, что валганцикловир может временно или необратимо подавлять сперматогенез (см. разделы «Побочное действие», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания», подраздел «Доклинические данные по безопасности» раздела «Фармакологические свойства»).

У больных, получающих валганцикловир (и ганцикловир), отмечались случаи тяжелой лейкопении, нейтропении, анемии, тромбоцитопении, панцитопении, угнетения функции костного мозга и апластической анемии. Лечение не следует начинать, если абсолютное число нейтрофилов меньше 500 клеток в 1 мкл или число тромбоцитов меньше 25000 клеток в 1 мкл, а также в случае, если гемоглобин ниже 80 г/л (см. подраздел «Особые указания по дозированию» раздела «Способ применения и дозы» и раздел «Побочное действие»).

В ходе лечения рекомендуется регулярно проводить контроль развернутой формулы крови и тромбоцитов. Пациентам с тяжелой лейкопенией, нейтропенией, анемией и/или тромбоцитопенией рекомендуется назначать

МИНЗДРАВ РОССИИ
прием - препарата

гемопоэтические факторы роста и/или прерывать прием препарата (см. подраздел «Особые указания по дозированию» раздела «Способ применения и дозы» и раздел «Побочное действие»).

При одновременном применении ганцикловира и имипенема/циластатина у больных отмечались судороги. Следует избегать одновременного применения валганцикловира и имипенема/циластатина в случаях, если потенциальные преимущества лечения не превышают возможный риск (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

В связи с возможным повышением плазменных концентраций диданозина в присутствии ганцикловира, следует тщательно наблюдать больных на предмет возникновения симптомов токсического действия диданозина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение валганцикловира одновременно с другими препаратами, оказывающими миелосупрессивный или нефротоксический эффект (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), может усиливать их токсическое действие.

Биодоступность ганцикловира из валганцикловира в 10 раз превышает таковую капсул ганцикловира. Ганцикловир нельзя заменять на валганцикловир в соотношении 1:1. Больных, которых переводят с капсул ганцикловира, следует информировать о риске передозировки, если они будут принимать большее число таблеток валганцикловира, чем рекомендовано (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Передозировка»).

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

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003056-240615
СОГЛАСОВАНО

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

Влияние препарата на выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации и быстроты психомоторных реакций

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

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 450 мг. По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 60 таблеток помещают во флакон или банку из полиэтилена высокого давления с завинчивающейся крышкой. Свободное пространство во флаконе или банке заполняют ватой, горловина флакона герметично укупорена фольгой алюминиевой с полимерным покрытием.

По 1, 2, 3, 6, 9 или 12 контурных ячейковых упаковок или по 1 флакону или банке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003056 - 240615
СОГЛАСОВАНО

Срок годности

2 года.

Не использовать препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

ООО «Изварино Фарма»,

142750, г. Москва, д. Изварино, территория ВНЦМДЛ, стр. 1.

Претензии потребителей направлять в адрес производителя:

ООО «Изварино Фарма»,

142750, г. Москва, д. Изварино, территория ВНЦМДЛ, стр. 1.

Тел. (495) 232 5655

Факс (495) 232 5654

Начальник отдела регистрации
ООО «Изварино Фарма» Е.А. Поспелова

ООО «Изварино Фарма» Общество с ограниченной ответственностью «Izvarino Pharma» LLC МОСКВА

МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 6
ФГБУ НЦЭСМП

88765