МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Цивалган

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 450 мг

ООО «Изварино Фарма», Россия

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «_____» 290616 20__г.

Старая редакция	Новая редакция
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, кото-	**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 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 дей-

ЛП-003056-290616

97059

Старая редакция	Новая редакция
рый 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. Виростатическая 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 доказан 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. *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-	ствием 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. Виростатическая 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 доказан уменьшением выделения ЦМВ из организма пациентов, больных синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) и впервые выявленным ЦМВ-ретинитом с исходного показателя 46 % до 7 % через 4 недели лечения валганцикловиром. ***Эффективность*** *Взрослые* *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

ЛП-003056-290616

Старая редакция	Новая редакция
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. 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 валган-	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. 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 98,2 % в группе пациентов, получавших валганцикловир до 100-го дня, и 98,1 % в группе пациентов, получавших валганцикловир до 200-го дня. Частота острого отторжения трансплантата, подтвержденного биопсией, в первые

ЛП-003056-290616

Старая редакция	Новая редакция
цикловир 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 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 ган-	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 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 цидофовиру в большинстве случаев обусловлено мутациями по типу замены в экзонуклеазных доменах и регионе V вирусной ДНК-полимеразы. Развитие перекрестной устойчивости к фоскарнету обусловлено мутациями по типу замены в пределах регионов 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: 1) отсутствие мутаций, обуславливающих резистентность к ганцикловир-

ЛП-003056-290616

Старая редакция	Новая редакция
цикловира. 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. **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.	ру, в образцах, полученных на 100-ый день (конец профилактического приема валганцикловира) у пациентов из группы валганцикловира, и наличие мутаций 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 %. Среди пациентов, получавших валганцикловир до 100-го дня и 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. ***Доклинические данные по безопасности*** Канцерогенность ганцикловира доказана в исследованиях на мышах. Валганцикловир, как и ганцикловир, 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.

ЛП-003056-290616

Старая редакция	Новая редакция
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 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 %.	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. ***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

ЛП-003056-290616

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 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*** *Пациенты с почечной недостаточностью* Нарушение функции почек приводило к снижению клиренса ганцикловира, образующегося из валганцикловира, с соответствующим увеличением периода полувыведения в терминальной фазе. Следовательно, пациентам с нарушением функции почек требуется коррекция дозы (см. подраздел «Особые указания по дозированию» раздела «Способ применения и дозы» и раздел «Особые указания»). *Пациенты с печеночной недостаточностью* Фармакокинетику ганцикловира, образующегося из валганцикловира,

ЛП-003056-290616

Старая редакция	Новая редакция
	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.
Показания к применению Лечение ЦМВ-ретинита у пациентов, больных СПИДом. Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов у пациентов из группы риска.	**Показания к применению** Лечение ЦМВ-ретинита у взрослых пациентов, больных 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 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.	**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 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, больных СПИДом). Период грудного вскармливания.

ЛП-003056-290616

Старая редакция	Новая редакция
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, 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.	**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, 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. В случае необходимости применения препарата в период лактации необходимо прекратить грудное вскармливание.
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	**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

ЛП-003056-290816

Старая редакция	Новая редакция
«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 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 пока-	«Фармакологические свойства»). Валганцикловир быстро и в значительной степени метаболизируется с образованием ганцикловира. Биодоступность ганцикловира в случае приема таблеток валганцикловира в 10 раз выше, чем в случае перорального приема ганцикловира (см. разделы «Особые указания» и «Передозировка»). ***Терапия ЦМВ-ретинита*** <u>Взрослые</u> *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 терапия ЦМВ-ретинита» раздела «Способ применения и дозы»). ***Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов*** <u>Взрослые</u> 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 до 200-го дня 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 до 100-го дня посттрансплантационного периода.

ЛП-003056-290616

Старая редакция	Новая редакция
зано 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	***Особые указания по дозированию*** *Пациенты 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 × 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

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»).

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	противопоказано	противопоказано

Пациенты с печеночной недостаточностью
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,

Старая редакция	Новая редакция
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.	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. Пациентам с тяжелой лейкопенией, нейтропенией, анемией и/или тромбоцитопенией рекомендуется назначать гемопоэтические факторы роста и/или прерывать прием препарата (см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие»). *Пациенты пожилого возраста* Эффективность и безопасность не установлены. *Пациенты детского возраста* *Терапия ЦМВ-ретинита* Противопоказано применять валганцикловир у детей до 18 лет с целью терапии ЦМВ-ретинита, так как эффективность и безопасность применения валганцикловира у данной возрастной группы 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. подраздел «Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов» раздела «Способ применения и дозы»). Применение валганцикловира противопоказано 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.
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 наблюда-	**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 наблю-

ЛП-003056-290616

Старая редакция

лись 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 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 ≥ 5%, полученные в клинических исследованиях по применению валганцикловира либо у пациентов с ЦМВ-ретинитом, либо у пациентов после трансплантации солидных органов.

Новая редакция

дались при лечении ганцикловиром.

<u>*Взрослые*</u>

Лечение ЦМВ-ретинита у пациентов, 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 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 ≥ 5 %, полученные в клинических исследованиях

ЛП-003056-290616

Старая редакция	Новая редакция
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 %). *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 пе риода. 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	по применению валганцикловира либо у пациентов с ЦМВ-ретинитом, либо у пациентов после трансплантации солидных органов. Наиболее частыми нежелательными реакциями вне зависимости от серьезности, но, по мнению исследователей, связанными с приемом препарата (отдаленная, вероятная или возможная связь) у пациентов с ЦМВ-ретинитом были: нейтропения, анемия, диарея и тошнота. *Профилактика ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации солидных органов* В таблице 2 представлены нежелательные явления (вплоть до 28 дней после завершения исследования) вне зависимости от их серьезности и связи с приемом препарата, с частотой возникновения ≥ 5 %, полученные в клинических исследованиях у пациентов после трансплантации солидных органов, получавших валганцикловир или ганцикловир перорально, начиная прием препаратов в течение 10 дней после трансплантации и продолжая прием до 100-го дня посттрансплантационного периода. Наиболее частые нежелательные реакции вне зависимости от серьезности, но, по мнению исследователей, связанными с приемом препарата (отдаленная, вероятная или возможная связь) у пациентов после трансплантации солидных органов, получавших лечение до 100-го дня посттрансплантационного периода: лейкопения, диарея, тошнота, нейтропения; у пациентов, перенесших трансплантацию почки и получавших лечение до 200-го дня посттрансплантационного периода: лейкопения, нейтропения, анемия и диарея. 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

970 59

ЛП-003056-290616

Старая редакция

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 %).

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 отде-	6	9	6

Новая редакция

		лечение до 100-го дня 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			

ЛП-003056-290616

Старая редакция				Новая редакция			
лах живота				Нейтропения	24	8	3
Диспепсия	4	12	10	Анемия	22	12	15
Вздутие живота	2	6	6	Тромбоцитопения	5	5	5
Асцит	-	9	6	Лейкопения	4	14	7
Нарушение функции печени	3	9	11	*Инфекционные осложнения*			
Со стороны организма в целом				Кандидоз слизистой оболочки полости рта	20	3	3
Лихорадка	26	13	14	Фарингит/ назофарингит	12	4	8
Утомляемость	20	13	15	Синусит	10	3	-
Отеки нижних конечностей	5	21	16	Инфекции верхних дыхательных путей	9	7	7
Боли	3	5	7	Грипп	9	-	-
Отеки	1	11	9	Пневмония	7	4	2
Периферические отеки	1	6	7	Бронхит	6	-	1
Слабость	4	6	6	Пневмоцистная пневмония	6	-	-
Со стороны крови и лимфатической системы				Инфекции мочевыводящих путей	5	11	9
Нейтропения	24	8	3	*Со стороны нервной системы*			
Анемия	22	12	15	Головная боль	18	22	27
Тромбоцитопения	5	5	5	Бессонница	14	20	16
Лейкопения	4	14	7	Периферическая нейропатия	7	1	1
Инфекционные осложнения				Парестезии	6	5	5
Кандидоз слизистой оболочки полости рта	20	3	3	Тремор	2	28	25
Фарингит/ назофарингит	12	4	8	Головокружение (кроме вертиго)	9	10	6
Синусит	10	3	-	Депрессия	9	7	6
Инфекции верхних дыхательных путей	9	7	7				
Грипп	9	-	-				

ЛП-003056-290616

Старая редакция				Новая редакция			
Пневмония	7	4	2	*Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки*			
Бронхит	6	-	1	Дерматит	18	4	5
Пневмоцистная пневмония	6	-	-	Ночная потливость	7	3	4
				Зуд	6	7	4
Инфекции мочевыводящих путей	5	11	9	Угри	<1	4	6
				Сыпь	9	<1	-
Со стороны нервной системы				*Со стороны дыхательной системы*			
Головная боль	18	22	27	Кашель	16	6	8
Бессонница	14	20	16	Одышка	9	11	10
Периферическая нейропатия	7	1	1	Продуктивный кашель	5	2	2
				Выделения из носа	2	4	6
Парестезии	6	5	5	Плевральный выпот	<1	7	8
Тремор	2	28	25	*Со стороны органов чувств*			
Головокружение (кроме вертиго)	9	10	6	Отслойка сетчатки	13	-	-
				Нечеткое зрение	6	1	4
Депрессия	9	7	6	*Со стороны опорно-двигательного аппарата*			
Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки				Боли в спине	8	20	15
Дерматит	18	4	5	Артралгия	6	7	7
Ночная потливость	7	3	4	Судороги в мышцах	2	6	11
Зуд	6	7	4	Боли в конечностях	3	5	7
Угри	<1	4	6	*Со стороны мочевыделительной системы*			
Со стороны дыхательной системы				Почечная недостаточность	1	7	12
Кашель	16	6	8				
Одышка	9	11	10	Дизурия	2	7	6
Продуктивный кашель	5	2	2	*Со стороны иммунной системы*			
Выделения из носа	2	4	6	Реакция отторжения трансплантата	-	24	30
Плевральный выпот	<1	7	8				
Со стороны органов чувств				*Со стороны обмена веществ*			
Отслойка сетчатки	13	-	-	Анорексия	5	3	-

ЛП-003056-290616

970529

Старая редакция				Новая редакция			
Нечеткое зрение	6	1	4	Кахексия	5	-	-
Со стороны опорно-двигательного аппарата				Снижение аппетита	8	4	5
Боли в спине	8	20	15	Дегидратация	6	5	6
Артралгия	6	7	7	Снижение массы тела	9	3	3
Судороги в мышцах	2	6	11	*Со стороны сердечно-сосудистой системы*			
Боли в конечностях	3	5	7	Снижение артериального давления	1	3	8
Со стороны мочевыделительной системы				Повышение артериального давления	3	18	15
Почечная недостаточность	1	7	12	*Лабораторные показатели*			
Дизурия	2	7	6	Гиперкалиемия	<1	14	14
Со стороны иммунной системы				Гипокалиемия	2	8	8
Реакция отторжения трансплантата	-	24	30	Гипомагниемия	<1	8	8
Со стороны обмена веществ				Гипергликемия	1	6	7
Анорексия	5	3	-	Гипофосфатемия	<1	9	6
Кахексия	5	-	-	Гипокальциемия	<1	4	6
Снижение аппетита	8	4	5	Гиперкреатининемия	1	10	14
Дегидратация	6	5	6	*Послеоперационные осложнения*			
Снижение массы тела	9	3	3	Послеоперационные осложнения	1	12	8
Со стороны сердечно-сосудистой системы				Боли в послеоперационном периоде	2	13	7
Снижение артериального давления	1	3	8	Инфицирование послеоперационной раны	1	11	6
Повышение артериального давления	3	18	15	Увеличение частоты необходимости дренирования	-	5	9
Лабораторные показатели							
Гиперкалиемия	<1	14	14				
Гипокалиемия	2	8	8				
Гипомагниемия	<1	8	8				
Гипергликемия	1	6	7	Плохое заживление	<1	5	6

ЛП-003056-290616

97059

Старая редакция			
Гипофосфатемия	<1	9	6
Гипокальциемия	<1	4	6
Гиперкреатининемия	1	10	14
Послеоперационные осложнения			
Послеоперационные осложнения	1	12	8
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.

Новая редакция			
послеоперационной раны			

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, фебрильная нейтропения; 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 до 100-го дня послетрансплантационного периода или у пациентов, получающих валганцикловир (10 %) до 200-го дня посттрансплантационного периода. У пациентов, получающих как валганцикловир, так и ганцикловир перорально после трансплантации солидных органов до 100-го дня или 200-го дня посттрансплантационного периода, по сравнению с пациентами с ЦМВ-ретинитом наблюдается более значительное повышение концентрации креатинина в сыворотке крови. Нарушение функции почек характерно для пациентов, перенесших трансплантацию органов.

Общий профиль безопасности валганцикловира не меняется при увеличении периода профилактического применения до 200 дней у пациентов

ЛП-003056-290616

9 7 0 5 9

Старая редакция

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.

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)			

Новая редакция

после пересадки почки из группы риска. У пациентов, получающих валганцикловир до 200-го дня посттрансплантациооного периода, по сравнению с пациентами, получающих валганцикловир до 100 дня посттрансплантационного периода, наблюдается некоторое увеличение частоты лейкопении. Частота развития нейтропении, анемии и тромбоцитопении сходна у пациентов, получающих лечение до 100-го дня и 200-го дня посттрансплантационного периода.

Таблица 3. 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 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	7
80 - <95	14	31	25
Тромбоцитопения (число тромбоцитов/мкл)			
<25000	3	0	2
25000 - <50000	5	1	3

ЛП-003056-290616

Старая редакция

<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.

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 щелоч-

Новая редакция

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.

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,

ЛП-003056-290616

Старая редакция	Новая редакция
ной 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, 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.	снижение концентрации 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. *Дети* *Профилактика ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации органов* В таблице 4 представлены нежелательные явления (развившиеся до 28 дня после завершения исследования) вне зависимости от их серьезности и связи с приемом препарата. В таблицу включены нежелательные явления с частотой возникновения ≥ 10 %, зарегистрированные в клинических исследованиях у детей в возрасте от 3 недель до 16 лет после трансплантации солидных органов, начавших прием валганцикловира в течение 10 дней после трансплантации и продолжавших лечение до 100-го дня посттрансплантационного периода, а также у детей после трансплантации почки, начавших прием валганцикловира в течение 10 дней после трансплантации и продолжавших лечение до 200-го дня посттрансплантационного периода. Общий профиль безопасности валганцикловира у детей не отличается от профиля безопасности препарата у взрослых. Некоторые нежелательные явления наблюдались у детей с большей частотой, чем у взрослых, например, инфекции верхних дыхательных путей, лихорадка, боли в жи-

ЛП-003056-290616

97059

Старая редакция	Новая редакция

воте и дизурия, что может отражать особенности детской популяции. 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 реакций.

Таблица 4. Нежелательные явления, возникавшие с частотой ≥ 10 % у детей после трансплантации солидных органов.

Системы организма/ описание НЯ	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)
	%	%
Инфекционные осложнения		
Инфекции мочевыводящих путей	6	34
Инфекции мочевыводящих путей, вызванные *E. coli*	-	13
Инфекции верхних дыхательных путей	22	34
Со стороны пищеварительной системы		
Диарея	32	32
Запор	11	5
Тошнота	11	9
Боли в животе	6	18

ЛП-003056-290616

97059

Старая редакция	Новая редакция		
	Рвота	21	13
	Со стороны крови и лимфатической системы		
	Лейкопения	2	25
	Анемия	14	16
	Нейтропения	13	23
	Со стороны организма в целом		
	Лихорадка	24	16
	Лабораторные показатели		
	Гиперкреатинемия	2	16
	Со стороны мочевыделительной системы		
	Гематурия	6	11
	Дизурия	2	18
	Со стороны нервной системы		
	Тремор	3	18
	Головная боль	6	21
	Со стороны сердечно-сосудистой системы		
	Повышение артериального давления	22	16
	Со стороны иммунной системы		
	Реакция отторжения трансплантата	10	5
	Тяжелая нейтропения более часто наблюдалась у детей, перенесших трансплантацию почки и получавших валганцикловир до 200-го дня посттрансплантационного периода, по сравнению с детьми, получавшими валганцикловир до 100-го дня посттрансплантационного периода, а также по сравнению с взрослыми, перенесшими трансплантацию почки и получавшими валганцикловир до 100-го и 200-го дня посттрансплантационного периода.		

ЛП-003056-290616

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td></td><td>
Врожденная ЦМВ-инфекция
Имеющиеся ограниченные данные свидетельствуют, что профиль безопасности при применении валганцикловира или ганцикловира до 6 месяцев с целью терапии врожденной ЦМВ-инфекции у новорожденных в возрасте от 2 до 31 дней не отличается от такового у взрослых. При применении ганцикловира наиболее часто сообщалось о нейтропении 3 и 4 степени (38 %). Только в одном случае противовирусная терапия была отменена по причине развития нейтропении, в остальных случаях нейтропения поддавалась коррекции без отмены терапии. У всех новорожденных наблюдалось увеличение показателей, характеризующих рост и развитие (рост, масса тела, средняя окружность головы). При применении валганцикловира наиболее частыми нежелательными явлениями были нейтропения, анемия, нарушение функции печени и диарея (следует отметить, что перечисленные нежелательные явления встречались у пациентов, не получавших препарат, причем с большей частотой, чем у пациентов, которые получали препарат). Единственными серьезными нежелательными явлениями, связанными с лечением, были нейтропения и анемия (также чаще наблюдаемые у пациентов, не получавших препарат). Не наблюдалось статистически или клинически значимых различий между пациентами, получавшими и не получавшими валганцикловир, в показателях, характеризующих рост и развитие (рост, масса тела, средняя окружность головы).

Таблица 5. Изменения лабораторных показателей при применении валганцикловира у детей.
<table>
<tr><td rowspan="2">Изменения лабораторных показателей</td><td colspan="2">Пациенты детского возраста после трансплантации солидных органов</td></tr>
<tr><td>Лечение валганцикловиром до 100-го дня посттрансплантационного периода</td><td>Лечение валганцикловиром до 200-го дня посттрансплантационного периода</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

ЛП-003056-290616

Старая редакция	Новая редакция

	(n=63)	(n=56)
	%	%
Нейтропения (абсолютное число нейтрофилов/мкл)		
<500	5	30
500 - <750	8	7
750 - <1000	5	11
Анемия (гемоглобин г/л)		
<65	0	0
65 - <80	14	5
80 - <95	38	29
Тромбоцитопения (число тромбоцитов/мкл)		
<25000	0	0
25000 - <50000	10	0
50000 - <100000	3	4
Концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл)		
>2,5	2	5
>1,5-2,5	11	20

Опыт постмаркетингового применения препарата

Опыт применения ганцикловира и валганцикловира

Поскольку валганцикловир быстро и в значительной степени преобразуется в ганцикловир, нежелательные явления, наблюдаемые при применении ганцикловира, могут развиться и при лечении валганцикловиром.

Нежелательные явления, описанные в спонтанных сообщениях в ходе постмаркетингового применения ганцикловира (перорально или внутривенно), не упомянутые ни в одном из вышеприведенных разделов, для которых нельзя исключить причинно-следственную связь с препаратом: анафилаксия, снижение фертильности у мужчин.

Нежелательные явления, описанные при постмаркетинговом применении

ЛП-003056-290616

Старая редакция	Новая редакция
	препарата, аналогичны тем, которые отмечались при проведении клинических исследований валганцикловира и ганцикловира.
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. *Зидовудин*: при одновременном применении с пероральным ганцикловиром отмечалось небольшое, но статистически значимое увеличение AUC зидовудина (17 %); кроме того, отмечалась статистически незначимая	**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 пациентов 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. *Зидовудин*: при одновременном применении с пероральным ганцикловиром отмечалось небольшое, но статистически значимое увеличение AUC зидовудина (17 %); кроме того, отмечалась статистически незначимая

ЛП-003056-290616

Старая редакция	Новая редакция
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. Существенного изменения фармакокинетики ми-	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 пациентов 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. Существенного изменения фармакокинетики ми-

ЛП-003056-290616

Старая редакция	Новая редакция
кофеноловой 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.	кофеноловой кислоты не ожидается, поэтому корректировать дозу микофенолата мофетила не требуется. У пациентов 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.

ЛП-003056-290616

Старая редакция	Новая редакция
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»).	*Другие возможные лекарственные взаимодействия:* поскольку основным путем выведения ганцикловира является клубочковая фильтрация и активная канальцевая секреция (см. подраздел «Выведение» раздела «Фармакологические свойства»), применение валганцикловира одновременно с антиретровирусными препаратами, которые также выводятся посредством активной канальцевой секреции (например, нуклеоз(т)идными ингибиторами обратной транскриптазы), может повлиять на концентрацию валганцикловира и/или совместно применяемых препаратов. Применение ганцикловира одновременно с другими препаратами, оказывающими миелосупрессивный или нефротоксический эффект (например, дапсоном, пентамидином, флуцитозином, винкристином, винбластином, адриамицином, амфотерицином В, аналогами нуклеозидов, гидроксикарбамидом и пегилированными интерферонами/рибавирином), 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	**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 пациентов, получающих валганцикловир (и ганцикловир), отмечались

ЛП-003056-290616

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 гемопоэтические факторы роста и/или прерывать прием препарата (см. подраздел «Особые указания по дозированию» раздела «Способ применения и дозы» и раздел «Побочное действие»). Пациентам с почечной недостаточностью может потребоваться усиленный контроль развернутой формулы крови, минимум каждый раз при посещении трансплантационной клиники. Пациентам с почечной недостаточностью требуется коррекция дозы с учетом клиренса креатинина (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакологические свойства»). Пациентам с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин применение валганцикловира противопоказано. Длительная индукционная терапия валганцикловиром повышает риск миелотоксичности. 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 (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 пол-

ЛП-003056-290616

Старая редакция	Новая редакция
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 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.	ных дозах (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). В связи с возможным повышением плазменных концентраций диданозина в присутствии ганцикловира, следует тщательно наблюдать пациентов 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. 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 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 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. Попадание лекарственных препаратов в окружающую среду должно быть

ЛП-003056-290616

Старая редакция	Новая редакция
	сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов. ***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 описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Начальник отдела регистрации
ООО «Изварино Фарма»

Общество с ограниченной ответственностью «Изварино Фарма» ОГРН 1035000001358 «Izvarino Pharma» LLC МОСКВА

Е.А. Поспелова

МЗ РФ
ФГБУ НЦЭСМП
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 4

97059

ЛП-003056-290616