

ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ
лекарственного средства
ВАЛГАНЦИКЛОВИР-РН

информация для пациентов

Название лекарственного средства:

Торговое название: Валганцикловир-Рн

Международное непатентованное название: Valganciclovir

Описание: таблетки овальные, двояковыпуклые, покрытые оболочкой белого цвета.

Состав на одну таблетку:

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

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, повидон К30, магния стеарат; оболочка (спирт поливиниловый, титана диоксид, полиэтиленгликоль, тальк).

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусные средства прямого действия. Нуклеозиды и нуклеотиды, исключая ингибиторы обратной транскриптазы.

Краткая информация о фармакологических свойствах лекарственного средства:

Валганцикловир-Рн относится к группе лекарственных средств, которые оказывают прямое действие на вирусы и препятствуют их росту. После принятия внутрь таблетки активное вещество валганцикловир превращается в организме в ганцикловир. Ганцикловир предотвращает проникновение вируса под названием цитомегаловирус (ЦМВ) в здоровые клетки и его размножение. У пациентов с ослабленной иммунной системой может развиваться ЦМВ-инфекция в разных органах тела. Это может угрожать жизни таких пациентов.

Так как максимальная концентрация ганцикловира в организме человека, а значит, и его эффективность достигается в случае приема после еды, рекомендуется принимать Валганцикловир-Рн во время еды.

Правила обращения с препаратом и утилизация:

Таблетки нельзя разламывать или измельчать. Так как Валганцикловир-Рн потенциально тератогенен и канцерогенен для человека, необходимо соблюдать осторожность, если таблетка разломилась (см. раздел «Меры предосторожности»). Избегайте прямого контакта разломившейся или измельченной таблетки с кожей и слизистыми оболочками, не вдыхайте порошок. В случаях состоявшегося контакта тщательно промойте место контакта водой с мылом, при попадании в глаза – тщательно промойте их чистой водой. По окончании лечения или по истечении срока годности утилизируйте остатки препарата соответствующим способом.

Показания к применению:

Валганцикловир-Рн показан для индукционной и поддерживающей терапии цитомегаловирусного (ЦМВ) ретинита у взрослых пациентов с синдромом приобретенного

иммунодефицита (СПИД).

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

Способ применения и режим дозирования:

Внимание! Во избежание передозировки строго соблюдайте рекомендации по режиму дозирования. Во избежание нежелательных воздействий из-за передозировки препарата необходимо учитывать то обстоятельство, что при снижении почечной функции (например, при других тяжелых инфекциях) необходима корректировка дозы.

Если Вы приняли больше, чем нужно, таблеток, немедленно обратитесь к лечащему врачу или в ближайшее медицинское учреждение, возьмите при этом с собой упаковку таблеток, которые Вы приняли. Прием слишком большого количества таблеток может вызвать серьезные побочные реакции, особенно со стороны крови или почек.

В случае пропуска очередной дозы Валганцикловира-Рн, примите пропущенную дозу, как только вспомните, а следующую дозу – в обычное для нее время приема. Не принимайте двойную дозу, чтобы восполнить забытую.

Не прекращайте принимать Валганцикловир-Рн, если это не рекомендовано Вашим лечащим врачом.

Обычный режим дозирования

Валганцикловир-Рн принимается внутрь во время еды. Валганцикловир быстро и в достаточной степени превращается в ганцикловир. Поскольку биодоступность ганцикловира из валганцикловира почти в 10 раз выше, чем самого ганцикловира, нижеописанная доза и способ применения таблеток Валганцикловира-Рн должны строго соблюдаться (см. разделы «Меры предосторожности» и «Передозировка»).

Лечение цитомегаловирусного (ЦМВ) ретинита

Взрослые

Индукционная терапия ЦМВ-ретинита

Пациентам с активным ЦМВ-ретинитом рекомендуется принимать 900 мг препарата (две таблетки по 450 мг) в течение 21 дня дважды в день. При более продолжительной индукционной терапии повышается риск токсического поражения костного мозга (см. раздел «Меры предосторожности»).

Поддерживающая терапия ЦМВ-ретинита

После индукционной терапии, а также пациентам с неактивным ЦМВ-ретинитом, рекомендуется принимать 900 мг препарата (две таблетки по 450 мг) один раз в день. Для лечения пациентов с прогрессирующим ретинитом может потребоваться повторная индукционная терапия.

Педиатрическая популяция

Адекватные и хорошо контролируемые клинические исследования безопасности и эффективности применения валганцикловира у детей для лечения ЦМВ-ретинита не проводились.

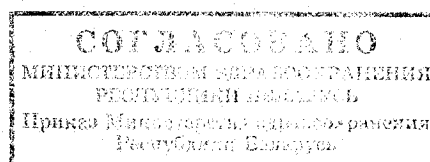
Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов

Взрослые пациенты

Реципиентам трансплантата почки рекомендуется один раз в сутки принимать 900 мг (две таблетки Валганцикловира-Рн по 450 мг), причем прием лекарственного средства следует начать с 10 дня после трансплантации и продолжать до 100 дня после трансплантации. Возможно продолжение профилактики до 200 дня после трансплантации.

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

Таблетки рекомендуется принимать внутрь во время еды.



Педиатрическая популяция

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

Детская доза (мг) = 7 x ППТ x КК

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

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

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

где значение k равно:

0,45* для детей в возрасте до 2 лет;

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

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

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

* Для некоторых подгрупп также может потребоваться снижение значения k (например, у детей с низким весом при рождении).

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

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

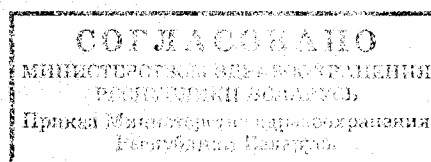
Рекомендуется регулярно контролировать уровни креатинина в сыворотке крови и изменения роста и веса тела и при необходимости адаптировать дозу в течение периода профилактики.

Особые указания по дозированию

Пациенты с нарушениями функций почек

Необходимо внимательно следить за уровнем креатинина сыворотки крови или клиренсом креатинина (КК). Доза рассчитывается в зависимости от КК в соответствии со следующей таблицей (см. разделы «Меры предосторожности»).

Значение КК в соответствии с уровнем креатинина сыворотки крови рассчитывается по следующей формуле:



$$\text{Для мужчин} = \frac{(140 - \text{возраст [лет]}) \times (\text{вес тела [кг]})}{(72) \times (0,011 \times \text{уровень креатинина сыворотки крови [мкмоль/л]})}$$

Для женщин = 0,85 x значение для мужчин

КК (мл/мин)	Индукционная доза валганцикловира	Поддерживающая доза валганцикловира/доза для профилактики
≥ 60	900 мг (2 таблетки) два раза в день	900 мг (2 таблетки) один раз в день
40-59	450 мг (1 таблетка) два раза в день	450 мг (1 таблетка) один раз в день
25-39	450 мг (1 таблетка) один раз в день	450 мг (1 таблетка) каждые 2 дня
10-24	450 мг (1 таблетка) каждые 2 дня	450 мг (1 таблетка) два раза в неделю
< 10	Не рекомендуется	Не рекомендуется

Пациенты на диализе

Для пациентов на диализе (КК < 10 мл/мин) невозможно дать рекомендации по дозированию. Поэтому Валганцикловир-Рн у этих пациентов применять нельзя (См. Раздел «Меры предосторожности»).

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

Перед началом терапии см. раздел «Меры предосторожности».

При значительном ухудшении количества клеток крови во время терапии валганцикловиром, следует рассмотреть вопрос о прерывании лечения гематопозитическими факторами роста и/или дозой (см. раздел «Меры предосторожности»).

Дети

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

Пожилые пациенты

Переносимость и эффективность препарата при лечении этой категории пациентов не исследовались.

Пациенты с печеночной недостаточностью

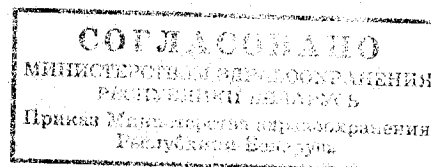
Исследования переносимости и эффективности валганцикловира у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились.

Способ и продолжительность применения

Валганцикловир-Рн применяется перорально и по возможности во время еды. У детей, которые не могут проглотить таблетки, покрытые оболочкой, следует применять валганцикловир в виде порошка для приготовления раствора для перорального применения.

Таблетки нельзя разламывать или измельчать т.к. Валганцикловир-Рн потенциально тератогенен и канцерогенен для человека. Кроме того, необходимо соблюдать осторожность, если таблетка разломилась (см. раздел «Меры предосторожности»). Избегайте прямого контакта разломившейся или измельченной таблетки с кожей и слизистыми оболочками, не вдыхайте порошок. В случаях состоявшегося контакта тщательно промойте место контакта водой с мылом, при попадании в глаза – тщательно промойте их стерильной водой или чистой водой, если стерильная вода отсутствует.

Продолжительность применения зависит от показаний.



Побочное действие:

Валганцикловир является пролекарством ганцикловира, который быстро и интенсивно метаболизируется до ганцикловира после перорального приема. Поэтому нежелательные эффекты, характерные для ганцикловира, можно ожидать и при приеме валганцикловира. Все нежелательные эффекты, выявленные в процессе клинических испытаний, ранее наблюдались при приеме ганцикловира. Побочные реакции, о которых сообщалось при внутривенном введении или приеме внутрь ганцикловира (более недоступен) или валацикловира, представлены ниже.

Самыми частыми нежелательными реакциями, которые встречались при приеме валганцикловира/ганцикловира у взрослых пациентов, были гематологические реакции включающие нейтропению, анемию и тромбоцитопению (см. раздел «Меры предосторожности»).

Частота, представленная в таблице побочных реакций, получена из объединенной популяции пациентов (n = 1704), получавших поддерживающую терапию ганцикловиром или валганцикловиром. Исключение составляют анафилактическая реакция, агранулоцитоза и гранулоцитопения, данные о частоте которых получены из постмаркетингового опыта.

Побочные реакции классифицированы в соответствии с поражением органов и систем органов MedDRA. Классификация частоты развития побочных реакций: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $1/10000$ до $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$).

Однако есть некоторые различия в частоте некоторых реакций. Валганцикловир связан с более высоким риском диареи по сравнению с внутривенным ганцикловиром. Пирексия, кандидоз, депрессия, тяжелая нейтропения (*абсолютное количество нейтрофилов* (АКН) < 500 / мкл) и кожные реакции чаще встречаются у пациентов с ВИЧ. Почечная и печеночная дисфункция чаще встречается у реципиентов солидных органов.

Инфекционные и паразитарные заболевания

Очень часто: кандидоз в том числе кандидоз полости рта, инфекция верхних дыхательных путей;

Часто: сепсис, грипп, инфекции мочевыводящих путей, целлюлит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: нейтропения, анемия;

Часто: тромбоцитопения, лейкопения, панцитопения;

Нечасто: угнетение костного мозга;

Редко: апластическая анемия, агранулоцитоз*, гранулоцитопения*.

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: гиперчувствительность, анафилактические реакции*;

Редко: анафилактические реакции.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Очень часто: снижение аппетита;

Часто: снижение веса.

Нарушения психики

Часто: депрессия, спутанность сознания, тревожность;

Нечасто: возбуждение, психотическое расстройство, патологическое мышление, галлюцинация.

Нарушения со стороны нервной системы

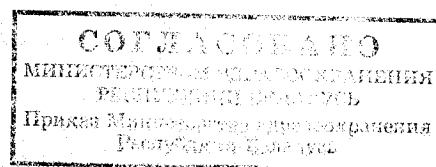
Очень часто: головная боль;

Часто: бессонница, периферическая нейропатия, головокружение, парестезия, гипестезия, припадки, нарушение вкусового восприятия;

Нечасто: тремор.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: нарушение зрения, отслоение сетчатки**, плавающее помутнение стекловидного тела, боли в глазном яблоке; конъюнктивит, отек макулы.



Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Часто: нарушение слуха;

Нечасто: глухота.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: аритмия.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень часто: кашель, одышка.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: диарея, тошнота, рвота, боль в животе;

Часто: диспепсия, метеоризм, боли в верхней части живота, запор, язвенный стоматит, дисфагия, вздутие живота, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повышение уровня щелочной фосфатазы крови, нарушение функции печени, повышение уровня аспартат аминотрансферазы, повышение уровня аланин аминотрансферазы.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: дерматит;

Часто: ночная потливость, зуд, сыпь, алопеция;

Нечасто: сухость кожи, крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Часто: боль в спине, миалгия, артралгия, мышечные спазмы.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: нарушение функции почек, снижение почечного клиренса креатинина, повышение креатинина крови;

Нечасто: почечная недостаточность, гематурия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Нечасто: бесплодие.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто: лихорадка, усталость;

Часто: боль, озноб, недомогание, астения;

Нечасто: боль в груди.

* Частота побочных реакций основана на постмаркетинговом опыте.

** Об отслойке сетчатки сообщалось только у пациентов ВИЧ, принимавших валганцикловир для лечения ЦМВ-ретинита.

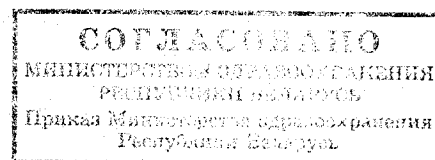
Описание отдельных побочных реакций

Нейтропения

Риск возникновения нейтропении невозможно предсказать на основании количества нейтрофилов до начала лечения. Нейтропения обычно возникает в течение первой или второй недели индукционной терапии. Количество клеток обычно нормализуется в течение 2-5 дней после прекращения приема лекарственного средства или дозы (см. раздел «Меры предосторожности»).

Тромбоцитопения

Пациенты с низким исходным количеством тромбоцитов (<100000 / мкл) имеют повышенный риск развития тромбоцитопении. Пациенты с ятрогенной иммуносупрессией из-за лечения с иммунодепрессивными препаратами подвержены большему риску тромбоцитопении, чем пациенты со СПИДом (см. раздел «Меры предосторожности»). Тяжелая тромбоцитопения может быть связана с потенциально угрожающим жизни кровотечением.



Влияние продолжительности лечения или показаний на побочные реакции

Тяжелая нейтропения (АКН <500 / мкл) наблюдается чаще у пациентов с ЦМВ-ретинитом (14 %) принимающим валганцикловир, внутривенный или оральный ганцикловир, чем у реципиентов солидных органов, получавших валганцикловир или оральный ганцикловир. У пациентов, получающих валганцикловир или оральный ганцикловир до 100 дней после трансплантации, тяжелая нейтропения составляла 5 % и 3 % соответственно, тогда как у пациентов, получавших валганцикловир до дня 200 после трансплантации тяжелая нейтропения составила 10 %.

Наблюдалось повышение креатинина в сыворотке у реципиентов солидных органов, принимавших как валганцикловир, так и оральный ганцикловир до 100 или 200 дня после трансплантации, по сравнению с пациентами с ретинитом ЦМВ. Тем не менее, нарушение функции почек является особенностью, характерной для реципиентов солидных органов.

Общий профиль безопасности валганцикловира не изменился с продолжением профилактики до 200 дней реципиентам трансплантата почки. Сообщалось о незначительном повышении случаев лейкопении у группы пациентов, принимавших лекарственное средство в течение 200 дней, в то время как частота нейтропении, анемии и тромбоцитопении была одинаковой в обеих группах.

Дети

Валганцикловир изучался у 179 детей с пересадкой солидных органов, с угрозой развития болезни ЦМВ (в возрасте от 3 недель до 16 лет) и у 133 новорожденных с симптоматическим врожденным заболеванием ЦМВ (в возрасте от 2 до 31 дня), с продолжительностью применения ганцикловира от 2 до 200 дней.

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

У детей и взрослых после трансплантации солидных органов общий профиль безопасности был похож. Сообщалось о несколько более высокой по сравнению с взрослыми частоте нейтропении в двух исследованиях у детей после трансплантации солидных органов, но не было никакой корреляции между нейтропенией и инфекционными проявлениями в педиатрической популяции. Более высокий риск цитопении у новорожденных и младенцев требует тщательного мониторинга крови в этих возрастных группах (см. раздел «Меры предосторожности»). У детей с почечным трансплантатом продолжение воздействия валганцикловира до 200 дней не было связано с общим увеличением частоты побочных эффектов. Частота тяжелой нейтропении (АКН <500 / мкл) была выше у детей с заболеваниями почек, получавших лечение до 200 дней, по сравнению с детьми, которые применяли препарат до 100 дней, по сравнению со взрослыми пациентами после трансплантации почек, получавших лечение до 100 или 200 дней (см. раздел «Меры предосторожности»).

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

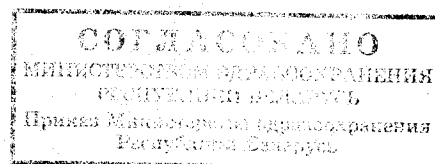
Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного средства.

В случае возникновения нежелательных реакций, в том числе, не указанных в инструкции по медицинскому применению, пациентам следует обратиться к врачу.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Противопоказания:

Валганцикловир-Рн противопоказан пациентам с повышенной чувствительностью к



валганцикловиру, ганцикловиру или одному из вспомогательных составных компонентов препарата.

Из-за сходного химического строения валганцикловира, ацикловира и валацикловира возможны реакции перекрестной чувствительности к этим препаратам.

Валганцикловир-Рн противопоказан при беременности, во время кормления грудью, а также мужчинам, желающим зачать ребенка.

Передозировка:

Передозировка валганцикловиrom и ганцикловиrom при внутривенном введении

Возможно, что передозировка валганцикловира может также привести к увеличению нефротоксичности (см. разделы «Меры предосторожности» и «Способ применения и режим дозирования»).

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

- гематологическая токсичность: миелосупрессия, включая панцитопению, угнетение костного мозга, лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения;
- гепатотоксичность: гепатит, нарушение функции печени;
- нефротоксичность: усиление гематурии у больного с уже имеющимся нарушением функции почек, острая почечная недостаточность, повышение креатинина;
- желудочно-кишечная токсичность: боль в животе, диарея, рвота;
- нейротоксичность: генерализованный тремор, судороги.

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

Меры предосторожности:

Перекрестная гиперчувствительность

Из-за сходства химической структуры ганцикловира, ацикловира и пенцикловира возможна реакция перекрестной гиперчувствительности между этими препаратами. Поэтому следует соблюдать осторожность при назначении Валганцикловира-Рн пациентам с установленной гиперчувствительностью к ацикловиру или пенцикловиру (или к их пролекарствам, валацикловиру или фамцикловиру соответственно).

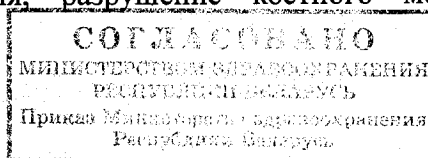
Мутагенность, тератогенность, канцерогенность, фертильность и контрацепция

Перед началом лечения валганцикловиrom пациенты должны быть проинформированы о потенциальных рисках для плода. В исследованиях на животных ганцикловир был признан мутагенным, тератогенным, канцерогенным и подавителем фертильности. Поэтому Валганцикловир-Рн следует рассматривать как потенциальный тератоген и канцероген для человека, применение которого может вызывать врожденные пороки развития и рак.

На основании клинических и доклинических исследований также считается вероятным, что Валганцикловир-Рн вызывает временное или постоянное торможение сперматогенеза. Женщинам детородного возраста в процессе лечения и по крайней мере через 30 дней после лечения рекомендуется применять эффективные методы контрацепции. Мужчинам при лечении Валганцикловиrom-Рн и не менее 90 дней после лечения рекомендуется применять барьерные контрацептивы за исключением случаев, когда вероятность беременности у партнерши исключена (см. раздел «Побочное действие»). В долгосрочной перспективе валганцикловир потенциально может демонстрировать канцерогенность и репродуктивную токсичность.

Миелосупрессия

У пациентов, получавших валганцикловир (и ганцикловир), наблюдалась сильная лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, разрушение костного мозга и



апластическая анемия. Терапию не следует начинать, если абсолютное количество нейтрофилов составляет менее 500 клеток/мкл, или количество тромбоцитов меньше 25000/мкл, или уровень гемоглобина составляет менее 8 г/дл (см. разделы «Способ применения и режим дозирования» и «Побочное действие»). При увеличении сроков профилактики свыше 100 дней следует учитывать возможный риск развития лейкопении и нейтропении (см. разделы «Способ применения и режим дозирования» и «Побочное действие»). Валганцикловир-Рн следует использовать с осторожностью у пациентов с ранее существующей гематологической цитопенией или лекарственной гематологической цитопенией в анамнезе, а также у пациентов, получающих лучевую терапию.

В ходе лечения рекомендуется регулярно определять развернутую формулу крови с тромбоцитами.

Усиленный гематологический контроль, по крайней мере каждый раз во время посещения трансплантационного центра, может быть оправдан у пациентов с почечной недостаточностью и детей. У пациентов, страдающих тяжелой лейкопенией, нейтропенией, анемией и/или тромбоцитопенией, рекомендуется рассматривать лечение гематопоэтическими факторами роста и/или прерыванием дозы (см. раздел «Способ применения и режим дозирования»).

Различия в биодоступности с принимаемым перорально ганцикловиром

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

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушенной функцией почек необходимо рассчитывать дозу в зависимости от клиренса креатинина (см. разделы «Способ применения и режим дозирования»). Таблетки, покрытые оболочкой Валганцикловир-Рн, не должны использоваться пациентами на гемодиализе (см. разделы «Способ применения и режим дозирования» и «Передозировка»).

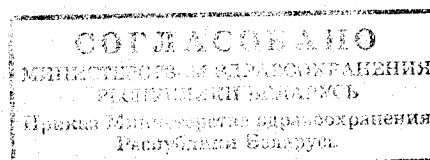
Использование с другими лекарственными препаратами

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

Следует тщательно отслеживать симптомы токсического воздействия у пациентов, принимающих валганцикловир и диданозин, лекарственные средства, оказывающие миелосупрессивное действие (например, зидовудин) или нарушающие функцию почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). В контролируемых клинических исследованиях с применением валганцикловира для профилактики ЦМВ-заболевания после трансплантации органов не были включены пациенты после пересадки легких и кишечника, поэтому опыт относительно данной группы пациентов ограничен.

Беременность

Указания о применении валганцикловира у беременных женщин отсутствуют. Ганцикловир как метаболитированный активный компонент Валганцикловира-Рн легко проходит через человеческую плаценту. На основании фармакологического механизма действия и репродуктивной токсичности, наблюдавшейся в исследованиях на животных с применением



ганцикловира, существует опасность тератогенного воздействия на человека.

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

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

Кормление грудью

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

Фертильность

В небольшом клиническом исследовании с пациентами, перенесшими трансплантацию почки, получавшими валганцикловиrom для профилактики ЦМВ до 200 дней, продемонстрировано влияние валганцикловиrom на сперматогенез (уменьшена плотность спермы и подвижность сперматозоидов после завершения лечения). Этот эффект обратим. Примерно через шесть месяцев после отмены валганцикловиrom, средняя плотность спермы и подвижность сперматозоидов восстанавливается до уровня, сравнимого с уровнем, наблюдаемым в контрольных группах.

В исследованиях на животных установлено, что ганцикловиrom в клинически значимых дозах нарушал фертильность у мышей мужского и женского пола, вызывая атрофию яичек у мышей, крыс и собак.

На основе клинических и доклинических исследований установлено, что ганцикловиrom (и валганцикловиrom) может вызвать временное или постоянное торможение сперматогенеза человека (см. раздел «Меры предосторожности»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Фармакокинетические /фармакодинамические взаимодействия

Взаимодействия лекарственных средств с валганцикловиrom

Исследований взаимодействия лекарственных средств с валганцикловиrom *in vivo* не проводилось. Поскольку валганцикловиrom интенсивно и быстро метаболизируется в ганцикловиrom, взаимодействия лекарственных средств, связанные с ганцикловиrom, ожидаются и для валганцикловиrom.

Взаимодействия лекарственных средств с ганцикловиrom

Связывание ганцикловиrom с протеинами плазмы составляет лишь 1 % – 2 %, поэтому реакций с вытеснением препаратов из связи с белком ожидать не следует.

Имипенем-циластатин

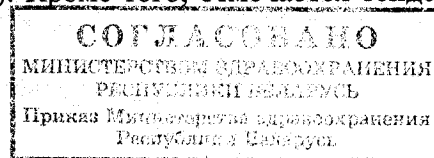
У пациентов, принимавших одновременно имипенем-циластатин и ганцикловиrom, отмечались судороги. Совместного назначения этих препаратов следует избегать, если только потенциальные преимущества не превышают возможный риск (см. раздел «Меры предосторожности»).

Пробенецид

Одновременный пероральный прием пробенецида может примерно на 20 % уменьшать почечный клиренс ганцикловиrom и статистически достоверно (40 %) увеличивать его площадь под кривой «концентрация-время» (AUC). Это объясняется механизмом взаимодействия - конкуренцией за канальцевую почечную экскрецию. Пациентов, одновременно принимающих пробенецид и валганцикловиrom, необходимо пристально наблюдать на предмет токсичности ганцикловиrom.

Зидовудин

При назначении одновременно с пероральным ганцикловиrom AUC зидовудина может ненамного, но статистически достоверно возрастать (17 %). Кроме того, отмечается тенденция,



хотя статистически недостоверная, к снижению концентраций ганцикловира. Поскольку как зидовудин, так и ганцикловир могут вызывать нейтропению и анемию, для некоторых пациентов одновременный полнодозовый прием этих препаратов может быть критичным (см. раздел «Меры предосторожности»).

Диданозин

Обнаружено, что концентрации диданозина в плазме при одновременном применении как с парентеральной, так и с пероральной формами ганцикловира стойко повышаются. При приеме ганцикловира внутрь в дозе 3 и 6 г в сутки AUC диданозина возрастала на 84 % – 124 %, а при внутривенном введении ганцикловира в дозах 5-10 мг/кг/сутки AUC диданозина увеличивалась на 38 % – 67 %. Это повышение нельзя объяснить конкуренцией за почечную канальцевую экскрецию, поскольку процент выведения диданозина при этом увеличивался. Причиной данного увеличения может быть либо повышение биодоступности, либо торможение метаболизма. Клинически значимого влияния на концентрации ганцикловира не отмечалось. Однако, с учетом повышения плазменных концентраций диданозина в присутствии ганцикловира, следует тщательно наблюдать пациентов на предмет возникновения симптомов токсического действия диданозина (см. раздел «Меры предосторожности»).

Микофенолата мофетил

С учетом результатов исследования по однократному введению рекомендованной дозы в/в ганцикловира и пероральному приему мофетила микофенолата, а также известного влияния нарушения функции почек на фармакокинетику ганцикловира и микофенолата мофетила, можно ожидать, что одновременное назначение этих препаратов, конкурирующих в процессе канальцевой секреции, приведет к повышению концентрации ганцикловира и фенольного глюкуронида микофенольной кислоты (МФКГ). Существенного изменения фармакокинетики микофенольной кислоты (МФК) не ожидается, корректировать дозу микофенолата мофетила не требуется. У пациентов с нарушением функции почек, которые одновременно получают ганцикловир и микофенолата мофетил, необходимо соблюдать рекомендации по коррекции дозы ганцикловира и проводить тщательное наблюдение. Поскольку и микофенолата мофетил, и ганцикловир могут привести к нейтропении и лейкопении, пациентов необходимо наблюдать на предмет усиления выраженности нежелательных явлений.

Зальцитабин

Зальцитабин повышает площадь под кривой «концентрация-время» (AUC_{0-8}) перорального ганцикловира на 13 %. Статистически значимых изменений других фармакокинетических параметров не происходит. Клинически значимые изменения фармакокинетики зальцитабина при одновременном пероральном приеме ганцикловира также отсутствовали, несмотря на небольшое увеличение константы скорости элиминации.

Ставудин

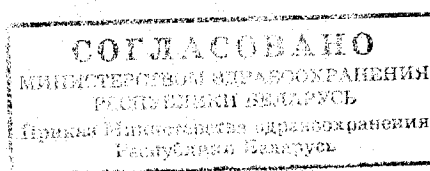
При одновременном приеме ставудина и перорального ганцикловира статистически значимого фармакокинетического взаимодействия не наблюдалось.

Триметоприм

Триметоприм статистически достоверно (на 16,3 %) уменьшает почечный клиренс перорального ганцикловира, что сопровождается статистически достоверным снижением скорости терминальной элиминации и одновременным возрастанием периода полувыведения на 15 %. Однако клиническая значимость этих изменений маловероятна, т.к. AUC_{0-8} и C_{\max} при этом не изменяются. Единственным статистически достоверным изменением фармакокинетических параметров триметоприма при одновременном приеме ганцикловира было увеличение C_{\min} на 12 %. Однако вряд ли это имеет клиническое значение, поэтому коррекции дозы не требуется.

Циклоспорин

При сравнении концентраций циклоспорина перед приемом следующей дозы данных о том, что ганцикловир изменяет фармакокинетику циклоспорина, получено не было. Тем не менее, после



начала применения ганцикловира отмечалось некоторое повышение максимального уровня креатинина в сыворотке.

Другие возможные лекарственные взаимодействия

Назначение ганцикловира одновременно с другими препаратами, оказывающими миелосупрессивный эффект или нарушающими функцию почек (например, дапсоном, пентамидином, флюцитозином, винкристином, винбластином, адриамицином, амфотерицином В, нуклеозидными аналогами и гидроксимочевиной), может усиливать их токсическое действие. Поскольку ганцикловир выводится через почки, токсичность может увеличиваться при приеме Ванганцикловира-Рн одновременно с препаратами, уменьшающими почечный клиренс ганцикловира и тем самым способствующими повышению его концентрации в организме. В снижении почечного клиренса ганцикловира играют роль два механизма: (а) почечная токсичность, вызванная такими веществами, как, например, цидофовир и фоскарнет, и (б) конкурентное торможение активной трубчатой секреции в почке, вызванное, например, другими аналогами нуклеозида.

В связи с этим перечисленные препараты можно применять одновременно с ганцикловиром только в том случае, если потенциальная польза превышает возможный риск (см. раздел «Меры предосторожности»).

Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами:

Соответствующие исследования не проводились.

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

Условия хранения:

Хранить при температуре не выше 25 °С в защищенном от влаги и света месте.

Срок годности:

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска:

По рецепту врача.

Упаковка:

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой. Шесть контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Производитель:

ООО «Рубикон», РБ, 210002, г. Витебск, ул. М.Горького, 62Б, тел: +375 (212) 36-47-77, тел/факс: +375 (212) 36-37-06, www.rubikon.by, e-mail: secretar@rubikon.by

