

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета Фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «__»_____2017 г.
№_____

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства**

Валганцикловир Вива Фарм

Торговое название

Валганцикловир Вива Фарм

Международное непатентованное название

Валганцикловир

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой, 450 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество: валганцикловира гидрохлорид 496,30 мг (эквивалентно валганцикловиру 450 мг),

вспомогательные вещества: повидон, кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая, кислота стеариновая,

оболочка: Опадри Розовый 15B24005 (гипромеллоза, титана диоксид (E171), полиэтиленгликоль, железа (III) оксид красный (E172), полисорбат 80).

Описание

Таблетки круглой формы, с выпуклой поверхностью, покрытые оболочкой розового цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозиды и нуклеотиды.
Валганцикловир.

Код АТХ J05AB14

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

Валганцикловир является предшественником ганцикловира, хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. В стенке кишечника и печени валганцикловир быстро превращается в ганцикловир. Абсолютная биодоступность ганцикловира из валганцикловира составляет около 60%, что почти в 10 раз выше, чем при приеме ганцикловира внутрь. Системная экспозиция валганцикловира невысокая и держится недолго. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC_{24}) и максимальная концентрация ($C_{\text{макс}}$) составляют, соответственно, примерно 1% и 3% от концентраций ганцикловира.

При приеме валганцикловира в дозах от 450 до 2625 мг во время приема пищи наблюдается линейная зависимость AUC ганцикловира от дозы. При этом прием валганцикловира в рекомендованной дозе 900 мг сопровождается увеличением средних значений AUC_{24} (примерно на 30%) и $C_{\text{макс}}$ (примерно на 14%) ганцикловира. Следовательно, препарат рекомендуется принимать во время еды.

Распределение

Благодаря быстрому метаболизму валганцикловира в ганцикловир, связывание валганцикловира с белками не определяли. Связывание ганцикловира с белками плазмы при концентрациях препарата от 0,5 до 51 мкг/мл составляет 1,2%. Равновесный объем распределения ганцикловира после внутривенного введения равнялся $0,680 \pm 0,161$ л/кг.

Метаболизм

Валганцикловир быстро гидролизуеться с образованием ганцикловира; других метаболитов найдено не было. После однократного приема внутрь 1000 мг радиоактивно меченного ганцикловира, радиоактивность каждого из метаболитов, обнаруживаемых в кале или моче, составляла не более 1-2%.

Выведение

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

Пациенты с почечной недостаточностью

Ухудшение функции почек приводит к снижению клиренса ганцикловира, образующегося из валганцикловира, с последующим увеличением периода полувыведения терминальной фазы. Следовательно, пациентам с нарушением функции почек требуется коррекция дозы.

Пациенты на гемодиализе

Пациентам, получающим гемодиализ (клиренс креатинина менее 10 мл/мин), не рекомендуется назначать препарат в виде таблеток. Это обусловлено тем, что таким пациентам требуется индивидуальная доза валганцикловира менее 450 мг.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Фармакокинетику валганцикловира изучали у пациентов со стабильно функционирующим трансплантатом печени. Абсолютная биодоступность ганцикловира, образующегося из однократной дозы 900 мг валганцикловира, составляет примерно 60%, что совпадает с показателем у других групп пациентов. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC_{0-24}) ганцикловира сопоставима с таковой после внутривенного введения ганцикловира в дозе 5 мг/кг больным, перенесшим пересадку печени.

Фармакодинамика

Механизм действия

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

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

Виростатическая активность ганцикловира обусловлена подавлением синтеза вирусной ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты) путем: (1) конкурентного подавления встраивания дезоксигуанозина трифосфата в ДНК под действием вирусной ДНК-полимеразы, (2) включением ганцикловира трифосфата в вирусную ДНК, приводящим к прекращению удлинения вирусной ДНК или очень ограниченному ее удлинению. Типичная противовирусная подавляющая концентрация (IC_{50}) в отношении ЦМВ, находится в диапазоне от 0,08 мкМ (0,02 мкг/мл) до 14 мкМ (3,5 мкг/мл).

Клинический противовирусный эффект валганцикловира проявляется уменьшением выделения ЦМВ из организма больных СПИД с исходных 46% до 7% через 4 недели лечения валганцикловиrom.

Показания к применению

- лечение цитомегаловирусного ретинита у больных СПИДом
- профилактика ЦМВ-инфекции у пациентов группы риска после трансплантации органов.

Способ применения и дозы

Внимание! Во избежание передозировки необходимо строго соблюдать рекомендации по дозированию. Валганцикловир Вива Фарм следует принимать внутрь во время еды.

Правила обращения с препаратом

Таблетки нельзя разламывать или размельчать. Поскольку Валганцикловир Вива Фарм представляет собой потенциальный тератогенный и канцерогенный риск 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 чистой водой.

Стандартный режим дозирования

Индукционная терапия цитомегаловирусного (ЦМВ) ретинита

Взрослым пациентам с активным ЦМВ ретинитом Валганцикловир Вива Фарм назначают в дозе 900 мг 2 раза в сутки в течение 21 дня. Более длительная индукционная терапия повышает риск токсичности для костного мозга.

Поддерживающая терапия цитомегаловирусного (ЦМВ) ретинита

После индукционной терапии или у взрослых больных с неактивным ЦМВ ретинитом рекомендованная доза составляет 900 мг 1 раз в сутки. Если течение ретинита ухудшается, курс индукционной терапии можно повторить.

Профилактика цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции после трансплантации органов

Для взрослых пациентов, перенесших трансплантацию почки, рекомендуемая суточная доза составляет 900 мг 1 раз в сутки. Начать лечение необходимо в первые 10 суток со дня пересадки органа и продолжать по 200-е сутки.

Для взрослых пациентов, перенесших трансплантацию других органов, за исключением почки, суточная доза составляет 900 мг 1 раз в сутки. Начать лечение необходимо в первые 10 суток со дня пересадки органа и продолжать по 100-е сутки.

Особые указания по дозированию

Почечная недостаточность

Необходимо тщательно мониторировать уровень креатинина в сыворотке или клиренс креатинина. Коррекцию дозы проводят в зависимости от клиренса креатинина, как показано в таблице 1.

Таблица 1. Дозирование препарата Валганцикловир Вива Фарм, таблетки 450 мг, для пациентов с почечной недостаточностью

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

Клиренс креатинина рассчитывается в зависимости от уровня креатинина в сыворотке по следующей формуле:

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

для женщин: $= 0,85 \times \text{показатель для мужчин}$

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

У пациентов, получающих 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 (АЧН) меньше 500/мкл или тромбоцитов меньше 25000/мкл, а также, если уровень гемоглобина ниже 80 г/л.

Пожилые пациенты

У больных этой возрастной группы безопасность и эффективность не изучались.

Дети

Применение у детей до 18 лет не рекомендуется, так как безопасность и эффективность препарата в контролируемых исследованиях не изучались.

Побочные действия

Побочные эффекты, выявленные более, чем у 5% пациентов с ЦМВ ретинитом и после трансплантации органов:

- диарея, тошнота, рвота, боли в животе, запор, боли в верхней половине живота, диспепсия, увеличение живота, асцит, нарушение функции печени, кандидоз полости рта
- лихорадка, слабость, отеки нижних конечностей, периферические отеки, снижение веса, снижение аппетита, анорексия, кахексия, дегидратация, реакция отторжения трансплантата

- нейтропения, анемия, тромбоцитопения, лейкопения
- головная боль, бессонница, периферическая нейропатия, парестезии, тремор, головокружение
- дерматит, ночные поты, зуд, акне
- одышка, продуктивный кашель, выделения из носа, плевральный выпот, фарингит, назофарингит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, пневмония, пневмоцистная пневмония
- отслойка сетчатки, нечеткое зрение
- депрессия
- боли в спине, артралгии, боли в конечностях, судороги в мышцах
- почечная недостаточность, дизурия, инфекции мочевых путей
- артериальная гипертензия, артериальная гипотензия
- гиперкреатининемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипергликемия, гипофосфатемия, гипокальциемия
- послеоперационные осложнения (боли после операции, инфекционные осложнения послеоперационной раны, плохое заживление раны, усиление дренажа раны)

Серьезные нежелательные явления, связанные с приемом препарата, с частотой менее 5%:

- панцитопения, угнетение функции костного мозга, апластическая анемия. Тяжелая нейтропения (менее 500/мкл), анемия (уровень гемоглобина ниже 65 г/л), тромбоцитопения (менее 25000/мкл), встречались чаще у пациентов при терапии ЦМВ ретинита (16%, 7%, 3%), чем при назначении у больных после пересадки органов (5%, 1%, 0%)
- снижение клиренса креатинина, гиперкреатининемия (повышение уровня креатинина отмечалось чаще у пациентов после трансплантации органов; нарушение функции почек – характерное осложнение у пациентов после трансплантации)
- угрожающие жизни кровотечения, возможно связаны с развитием тромбоцитопении
- судороги, психические отклонения, галлюцинации, спутанность, агитация (возбуждение)
- гиперчувствительность к валганцикловиру

Поскольку Валганцикловир Вива Фарм быстро превращается в ганцикловир, ниже приводятся нежелательные явления, описанные при лечении ганцикловиром, и не упоминавшиеся выше:

- сухость во рту, холангит, дисфагия, отрыжка, эзофагит, недержание кала, метеоризм, гастрит, желудочно-кишечные расстройства, желудочно-кишечное кровотечение, язвенный стоматит, панкреатит, глоссит
- гепатит, желтуха
- бактериальные, грибковые и вирусные инфекции, недомогание, мукозит, дрожь, сепсис

- алопеция, эксфолиативный дерматит, реакции фотосенсибилизации, сухость кожи, потливость, крапивница, анафилаксия
- астения, мигрень, кошмарные сны, амнезия, тревога, атаксия, кома, эмоциональные расстройства, гиперкинезы, гипертонус, снижение либидо, миоклонические подергивания, нервозность, сонливость, нарушения интеллекта
- боли в костях и мышцах, миастенический синдром
- гематурия, импотенция, частое мочеиспускание, почечная недостаточность
- повышение активности щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы в крови, снижение уровня глюкозы в крови, гипопроотеинемия
- амблиопия, слепота, боли в ухе, кровоизлияния в глаз, боли в глазных яблоках, глухота, глаукома, нарушения вкусового восприятия, головокружение, изменения в стекловидном теле
- эозинофилия, лейкоцитоз, лимфаденопатия, спленомегалия
- аритмии, в том числе, желудочковые, тромбоз глубоких вен, флебит, тахикардия, вазодилатация
- застойные явления в придаточных пазухах носа
- сахарный диабет, снижение фертильности у мужчин

Противопоказания

- повышенная чувствительность к валганцикловиру, ганцикловиру или любому компоненту препарата (из-за сходного химического строения валганцикловира, ацикловира и валацикловира, возможны реакции перекрестной чувствительности к этим препаратам)
- тяжелая печеночная недостаточность
- тяжелая лейкопения, анемия, тромбоцитопения
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и период лактации

Лекарственные взаимодействия

Лекарственные взаимодействия ганцикловира

Связывание ганцикловира с белками плазмы составляет лишь 1-2%, поэтому реакций, связанных с замещением белкового связывания, ожидать не следует.

Имипенем-циластатин. У пациентов, получавших одновременно ганцикловир и имипенем/циластатин, отмечались судороги. Совместного назначения этих препаратов следует избегать, за исключением случаев, когда потенциальные преимущества терапии превышают возможный риск.

Пробенецид. Одновременный пероральный прием пробенецида может примерно на 20% уменьшать почечный клиренс ганцикловира и статистически достоверно (40%) увеличивать его площадь под кривой AUC. Это объясняется механизмом взаимодействия - конкуренцией за канальцевую

почечную экскрецию. Пациентов, одновременно принимающих пробенецид и валганцикловир, необходимо тщательно наблюдать на предмет своевременного выявления признаков токсичности ганцикловира.

Зидовудин. При назначении одновременно с пероральным ганцикловиром АUC зидовудина может неnamного, но статистически достоверно возрастет (17%); кроме того, отмечается тенденция, хотя и статистически недостоверная, к снижению концентраций ганцикловира. Поскольку, как зидовудин, так и ганцикловир, могут вызывать нейтропению и анемию, некоторые пациенты могут не переносить одновременный прием данных препаратов в полных дозах.

Диданозин. Обнаружено, что концентрации диданозина в плазме при одновременном, как внутривенном, так и пероральном, применении ганцикловира заметно повышаются. При приеме ганцикловира внутрь в дозе 3 и 6 г в сутки АUC диданозина возрастала на 84-124%, а при внутривенном введении ганцикловира в дозах 5-10 мг/кг/сутки АUC диданозина увеличивалась на 38-67%. 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.

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 мофетила микофенолата, 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 отмечалось, корректировать дозу мофетила микофенолата не требуется. У больных с нарушением функции почек, которые одновременно получают ганцикловир и мофетила микофенолат, необходимо соблюдать рекомендации по коррекции дозы ганцикловира и проводить тщательное наблюдение.

Зальцитабин увеличивает площадь под кривой концентрация-время ($AUC_{0-\infty}$) 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 отмечается.

Триметоприм статистически достоверно (на 16,3%) уменьшает почечный клиренс перорального ганцикловира, что сопровождается статистически достоверным снижением скорости терминальной элиминации и соответствующим возрастанием периода полувыведения на 15%. Однако, клиническая значимость этих изменений маловероятна, поскольку (AUC_{0-8}) и $C_{\text{макс}}$ при этом не изменяются. Единственным статистически достоверным изменением фармакокинетических параметров триметоприма при одновременном приеме ганцикловира было увеличение минимальной концентрации ($C_{\text{мин}}$). Однако, в связи с отсутствием значимого клинического значения 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, адриаамицином, амфотерицином В, нуклеозидными аналогами и гидроксимочевинной), может усиливать их токсическое действие. Поэтому эти препараты можно применять одновременно с ганцикловиром только в том случае, если потенциальная польза превышает возможный риск.

Особые указания

Валганцикловир следует считать потенциально тератогенным и канцерогенным для человека, то есть его применение может вызывать врожденные пороки развития и рак. Кроме того, вероятно, что валганцикловир может временно или необратимо подавлять сперматогенез.

У пациентов, получающих 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/мкл или число тромбоцитов меньше 25000/мкл, а также если уровень гемоглобина ниже 80 г/л. В ходе лечения рекомендуется регулярно определять развернутую формулу крови и содержание тромбоцитов. Пациентам с тяжелой лейкопенией, нейтропенией, анемией или тромбоцитопенией рекомендуется назначать гемопоэтические факторы роста и/или прерывать прием препарата.

Биодоступность ганцикловира из препарата Валганцикловир Вива Фарм в 10 раз выше, чем при приеме оральных форм ганцикловира. Ганцикловир нельзя заменять на Валганцикловир Вива Фарм в соотношении 1:1. Пациентов, которых переводят с капсул ганцикловира, следует информировать о риске передозировки, если они будут принимать большее число таблеток препарата Валганцикловир Вива Фарм, чем рекомендовано.

Пациентам с почечной недостаточностью требуется коррекция дозы, основанная на величине клиренса креатинина. Пациентам на гемодиализе (клиренс креатинина менее 10 мл/мин), назначать Валганцикловир Вива Фарм не рекомендуется.

Беременность и лактация

Ганцикловир проникает через плаценту посредством пассивной диффузии. Поэтому следует избегать назначения препарата Валганцикловир Вива Фарм при беременности, если только потенциальный положительный эффект для матери не оправдывает возможный риск для плода.

Пери- и постнатальное развитие при использовании валганцикловира и ганцикловира не изучалось, но нельзя исключить возможность выведения ганцикловира с грудным молоком и развития серьезных побочных реакций у грудного ребенка. Следовательно, с учетом потенциальных преимуществ терапии валганцикловиром для кормящей матери, необходимо принять решение об отмене препарата или прекращении грудного вскармливания.

Во время лечения женщины детородного периода должны обязательно применять надежные методы контрацепции. Мужчинам рекомендуется использовать барьерный метод контрацепции во время лечения препаратом Валганцикловир Вива Фарм и не менее 90 дней после его окончания. Валганцикловир вызывает подавление сперматогенеза.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами

Судороги, заторможенность, головокружение, атаксия (нарушение координации движений) или спутанность сознания, возможные при лечении препаратом Валганцикловир Вива Фарм и ганцикловиром, могут оказывать влияние на способность к выполнению заданий, требующих определенного уровня концентрации, в связи с чем необходимо соблюдать осторожность при вождении автомобиля и работе с машинами и механизмами.

Передозировка

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

Возможно, что передозировка валганцикловира может проявиться признаками почечной недостаточности.

Лечение: симптоматическое и поддерживающее.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой или по 60 таблеток помещают во флакон из полиэтилена высокой плотности, плотно запаянный алюминиевой мембраной, с закручивающейся крышкой из полипропилена с защитой от детей.

На флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 6 контурных ячейковых упаковок или по 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C в сухом месте.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

ТОО «ВИВА Фарм», Республика Казахстан
ул. 2-я Остроумова, 33, г. Алматы, 050030

Владелец регистрационного удостоверения

ТОО «ВИВА Фарм», Республика Казахстан
ул. 2-я Остроумова, 33, г. Алматы, 050030

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «ВИВА Фарм», Республика Казахстан
ул. 2-я Остроумова, 33, г. Алматы, 050030
тел.: +7 (727) 383 74 63

факс: +7 (727) 383 74 56
e-mail: pv@vivapharm.kz