

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

27 22 Б - 2024

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

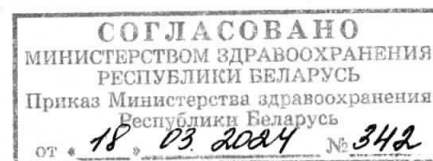
Валган, 450 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна таблетка содержит:

Валганцикловир (в виде валганцикловира гидрохлорида) – 450 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.



3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки розового цвета, овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «J» с одной стороны и «156» с другой стороны.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Валганцикловир показан:

- для индукционной и поддерживающей терапии цитомегаловирусного (ЦМВ) ретинита у взрослых пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД).
- Для профилактики ЦМВ инфекции у ЦМВ-негативных взрослых и детей, которым проведена трансплантация солидных органов от ЦМВ-позитивных доноров.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Во избежание передозировки необходимо строго соблюдать рекомендации по дозированию (см. разделы 4.4 и 4.9).

Валганцикловир после приема внутрь быстро и в большой степени превращается в ганцикловир. Пероральный прием валганцикловира 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 2 раза в сутки терапевтически эквивалентен внутривенному введению ганцикловира в дозе 5 мг/кг 2 раза в сутки.

Режим дозирования

Терапия ЦМВ-ретинита

Взрослые пациенты

Индукционная терапия ЦМВ-ретинита:

Для пациентов с активным ЦМВ-ретинитом рекомендованная доза валганцикловира составляет 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 2 раза в сутки в течение 21 дня, по возможности во время еды. Длительная индукционная терапия повышает риск миелотоксичности (см. раздел 4.4).

Поддерживающая терапия ЦМВ-ретинита:

После индукционной терапии или у пациентов с неактивным ЦМВ-ретинитом рекомендованная доза составляет 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 1 раз в сутки, по возможности во время еды. При ухудшении течения ретинита, возможно повторение курса индукционной терапии; тем не менее, следует учитывать возможность развития резистентности к противовирусной терапии.

Дети

Безопасность и эффективность валганцикловира при лечении ЦМВ-ретинита в адекватных и хорошо контролируемых клинических исследованиях у детей не изучались.

Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов

Взрослые пациенты

27 22 Б - 2024

Реципиентам трансплантата почки рекомендуется один раз в сутки принимать 900 мг (две таблетки по 450 мг), причем прием лекарственного препарата следует начинать в пределах 10 дней после трансплантации и продолжать до 100 дня после трансплантации. Возможно продолжение профилактики до 200 дня после трансплантации (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.1).

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

Дети

Для детей, перенесших трансплантацию солидных органов, в возрасте от рождения, которые подвержены риску развития ЦМВ-инфекции, рекомендуемая одноразовая дневная доза валганцикловира рассчитывается на основании площади поверхности тела (ППТ) и клиренса креатинина (КК), полученных по формуле Шварца.

Детская доза (мг) = $7 \times \text{ППТ} \times \text{КК}$ (см. формулу Мостеллера для ППТ и формулу Шварца для КК ниже).

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

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

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

где значение k равно: 0,45* для пациентов в возрасте до 2-х лет, 0,55 для мальчиков в возрасте от 2 до 13 лет и девочек от 2 до 16 лет и 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 корректировки при использовании ферментативного метода.

Для пациентов старше 16 лет режим дозирования лекарственного препарата соответствует режиму дозирования, применимому для взрослых пациентов.

*Для соответствующих групп пациентов также может потребоваться снижение значения k (например, у детей с низкой массой тела при рождении).

Для детей, перенесших трансплантацию почки, приём валганцикловира в рекомендуемой дозе ($7 \times \text{ППТ} \times \text{КК}$) один раз в сутки начинают в срок не позднее 10 дней после трансплантации и продолжают до 200 дней после трансплантации.

Для детей, перенесших трансплантацию других солидных органов, приём валганцикловира в рекомендуемой дозе ($7 \times \text{ППТ} \times \text{КК}$) один раз в сутки начинают в срок не позднее 10 дней после трансплантации и продолжают до 100 дней после трансплантации.

С учётом того, что минимальная делимая доза лекарственного препарата составляет 25 мг (0,5 мл), рассчитанная по формуле доза лекарственного препарата 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 приёма 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 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 контролировать концентрацию креатинина в сыворотке и учитывать изменения роста и веса тела, и по мере необходимости адаптировать дозу в течение периода профилактики.

НД РБ

Особые указания по дозированию

27 22 Б - 2024

Дети

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

Пациенты пожилого возраста

Безопасность и эффективность валганцикловира не изучались у данной группы пациентов. Исследования у пациентов старше 65 лет не проводились. Поскольку почечный клиренс уменьшается с возрастом, Валган следует назначать пожилым пациентам с особым учетом их почечного статуса (см. таблицу ниже) (см. раздел 5.2).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью необходимо тщательно контролировать уровень креатинина сыворотки или КК. Коррекцию дозы проводят в зависимости от КК, как показано в таблице 1 ниже (см. разделы 4.4 и 5.2).

КК (мл/мин) рассчитывается в зависимости от содержания креатинина сыворотки по следующей формуле:

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

$$\text{для женщин} = 0,85 \times \text{значение для мужчин.}$$

Таблица 1. Коррекция дозы валганцикловира

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

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Для пациентов, находящихся на гемодиализе (КК менее 10 мл/мин), невозможно дать рекомендации по дозированию. Поэтому не рекомендуется назначать валганциклоvir таким пациентам (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Безопасность и эффективность валганцикловира не изучалась у пациентов с печеночной недостаточностью (см. раздел 5.2).

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

См. раздел 4.4 перед началом лечения.

Если во время лечения валганцикловиром отмечается значительное снижение количества клеток крови, то рекомендуется назначить гемопоэтические факторы роста и/или прервать прием лекарственного препарата (см. раздел 4.4).

27.22.5-2024

Способ применения

Валганцикловир следует принимать внутрь предпочтительно во время еды (см. раздел 5.2).

Пациентам детского возраста, которые не могут глотать таблетки валганцикловира, следует использовать другие доступные лекарственные формы.

Меры предосторожности перед применением

Таблетки не следует ломать или измельчать. Валганцикловир считается потенциальным тератогенным и канцерогенным средством для человека. Следует соблюдать осторожность со сломанными таблетками (см. раздел 4.4). Следует избегать прямого контакта разломанных или измельченных таблеток с кожей или слизистыми оболочками. Если такой контакт состоялся, следует тщательно промыть участок контакта водой с мылом, промыть глаза стерильной водой или обычной водой, если стерильная вода недоступна.

4.3. Противопоказания

Препарат Валган противопоказан пациентам с повышенной чувствительностью к валганцикловиру, ганцикловиру или одному из вспомогательных веществ препарата, указанных в разделе 6.1.

Препарат Валган противопоказан при беременности, во время кормления грудью, а также мужчинам, желающим зачать ребенка (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Перекрестная гиперчувствительность

Из-за сходного химического строения валганцикловира, ацикловира и пенцикловира возможны реакции перекрестной чувствительности к этим препаратам. Поэтому следует соблюдать осторожность при назначении препарата Валган пациентам с известной гиперчувствительностью к ацикловиру или пенцикловиру (или к их пролекарствам, валацикловиру или фамцикловиру, соответственно).

Мутагенность, тератогенность, канцерогенность, фертильность и контрацепция

Пациенты перед началом лечения валганцикловиром должны быть предупреждены о возможных рисках для плода. В экспериментальных исследованиях на животных выявлено мутагенное, тератогенное, сперматоцидное и канцерогенное действие ганцикловира. Валганцикловир следует считать потенциальным тератогеном и канцерогеном для человека, применение которого может вызывать врожденные пороки развития и рак (см. раздел 5.3). Кроме того, вероятно, что валганцикловир может временно или навсегда подавить сперматогенез. Женщинам детородного возраста в процессе лечения рекомендуется применять эффективные методы контрацепции. Мужчинам при лечении препаратом Валган и не менее 90 дней после лечения рекомендуется применять барьерные контрацептивы (см. разделы 4.6, 4.8 и 5.3).

В долгосрочной перспективе валганцикловир потенциально может демонстрировать канцерогенность и репродуктивную токсичность.

Миелосупрессия

У пациентов, принимавших валганцикловир (и ганцикловир), наблюдалась тяжелая лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, угнетение костного мозга и апластическая анемия. Лечение не следует начинать, если абсолютное число нейтрофилов меньше 500 клеток/мкл, или число тромбоцитов меньше 25000 клеток/мкл, а также если уровень гемоглобина ниже 80 г/л (см. разделы 4.2 и 4.8).

При увеличении сроков профилактики свыше 100 дней следует принимать во внимание возможный риск развития лейкопении и нейтропении (см. разделы 4.2, 4.8 и 5.1).

Валганцикловир следует применять с осторожностью у пациентов с уже 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 больных с почечной недостаточностью и детей. Пациентам с тяжелой лейкопенией, нейтропенией, анемией или тромбоцитопенией рекомендуется лечение гемопоэтическими факторами роста и/или прекращение лечения (см. раздел 4.2).

Разница в биодоступности при пероральном приеме ганцикловира

Биодоступность ганцикловира после приема разовой дозы 900 мг валганцикловира составляет приблизительно 60% по сравнению с 6% после перорального приема 1000 мг ганцикловира в форме капсул. Передозировка ганцикловира может быть ассоциирована 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 нельзя заменить на капсулы ганцикловира в соотношении 1:1. Больных, которых переводят с капсул ганцикловира, следует информировать о риске передозировки, если они будут принимать большее число таблеток препарата Валган, чем рекомендовано (см. разделы 4.2 и 4.9).

Нарушение функции почек

Для пациентов с ограниченной функцией почек необходимо рассчитывать дозу в зависимости от клиренса креатинина (см. разделы 4.2 и 5.2).

Валганцикловир не рекомендуется применять у пациентов на гемодиализе (см. разделы 4.2 и 5.2).

Применение с другими лекарственными препаратами

У пациентов, применявших имипенем-циластатин и ганцикловир, наблюдались судороги. Поэтому совместного применения валганцикловира с имипенем-циластатином следует избегать кроме тех случаев, когда потенциальная польза превышает возможный риск (см. раздел 4.5).

Следует тщательно отслеживать симптомы токсического воздействия у пациентов, принимающих валганцикловир и (а) диданозин, (б) лекарственные препараты, оказывающие миелосупрессивное действие (например, зидовудин) или (с) нарушающие функцию почек (см. раздел 4.5).

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 (см. раздел 5.1).

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействия лекарственных препаратов с валганцикловиром

Исследований взаимодействия лекарственных препаратов с валганцикловир *in vivo* не проводилось. Поскольку валганцикловир интенсивно и быстро метаболизируется в ганцикловир, взаимодействия лекарственных препаратов, связанные с ганцикловиром, ожидаются и для валганцикловира.

Взаимодействия лекарственных препаратов с ганцикловиром

Фармакокинетические взаимодействия

Пробенецид

Одновременный пероральный прием пробенецида может примерно на 20% уменьшать почечный клиренс ганцикловира и статистически достоверно (40%) увеличивать его AUC. Это объясняется механизмом взаимодействия – конкуренцией за канальцевую почечную экскрецию. Пациентов, одновременно принимающих пробенецид и валганцикловир, необходимо наблюдать на предмет токсичности ганцикловира.

Диданозин

Обнаружено, что концентрации диданозина в плазме стойко повышаются при одновременном внутривенном введении (IV) ганцикловира. При внутривенном введении ганцикловира в дозах 5-10 мг/кг/сутки наблюдалось увеличение AUC диданозина от 38% до 67%, что подтверждает наличие фармакокинетического взаимодействия при совместном приеме данных лекарственных препаратов. Значимого влияния на концентрации ганцикловира не отмечалось. Следует тщательно наблюдать пациентов на предмет возникновения симптомов токсического действия диданозина (см. раздел 4.4).

Другие антиретровирусные препараты

Изоферменты цитохрома P450 не играют роли в фармакокинетике ганцикловира. Как следствие, не ожидается фармакокинетического взаимодействия с ингибиторами протеазы и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы.

Фармакодинамические взаимодействия

Имипенем-циластатин

У пациентов, принимавших одновременно имипенем-циластатин и ганцикловир, отмечались судороги. Совместного назначения этих препаратов следует избегать кроме тех случаев, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск (см. раздел 4.4).

Зидовудин

Как зидовудин, так и ганцикловир могут вызывать нейтропению и анемию. При одновременном приеме этих препаратов может отмечаться фармакодинамическое взаимодействие. Некоторые пациенты могут не переносить одновременный прием этих препаратов в полных дозах (см. раздел 4.4).

Возможные лекарственные взаимодействия

Возможно усиление токсического действия при приеме ганцикловира/валганцикловира совместно с другими препаратами, которые обладают миелосупрессивным действием или связаны с развитием почечной недостаточности. К таким препаратам относятся нуклеозиды (например, зидовудин, диданозин, ставудин) и аналоги нуклеотидов (например, тенофовир, адефовир), иммунодепрессанты (например, циклоспорин, такролимус, микофенолата мофетил), противоопухолевые препараты (например, доксорубин, винбластин, винкристин, гидроксимочевина) и противомикробные препараты (триметоприм/сульфонамиды, дапсон, амфотерицин В, флуцитозин, пентамидин). Одновременное применение валганцикловира со всеми этими препаратами возможно только в том случае, если потенциальная польза превышает возможный риск (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Женщинам детородного возраста рекомендуется использовать надежные средства контрацепции во время лечения и в течение как минимум 30 дней после лечения. Мужчинам рекомендуется использовать барьерный метод контрацепции во время лечения препаратом Валган и не менее 90 дней после его окончания за исключением случаев, когда вероятность беременности у партнерши исключена (см. разделы 4.4 и 5.3).

Беременность

Безопасность применения валганцикловира у беременных женщин не установлена. Активный метаболит, ганцикловир, легко проникает через человеческую плаценту. На основании фармакологического механизма действия и репродуктивной токсичности, наблюдавшейся в исследованиях на животных с применением ганцикловира (см. раздел 5.3), существует риск тератогенного действия у человека.

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

Кормление грудью

Неизвестно, попадает ли ганцикловир в грудное молоко, но вероятность его попадания в молоко и нежелательного воздействия на ребенка не исключается. Доклинические данные указывают на то, что ганцикловир выделяется с молоком у кормящих крыс. Поэтому грудное вскармливание следует отменить во время лечения валганцикловиrom (см. разделы 4.3 и 5.3).

Фертильность

Небольшое клиническое исследование с участием пациентов с трансплантатом почки, получавших валганцикловир для профилактики ЦМВ до 200 дней, продемонстрировало влияние валганцикловира на сперматогенез, при этом после завершения лечения определялось снижение плотности и подвижности сперматозоидов. Этот эффект, по-видимому, обратим, и примерно через шесть месяцев после прекращения приема валганцикловира средняя плотность и подвижность сперматозоидов восстановились до уровней, сопоставимых с уровнями, наблюдавшимися в контрольной группе.

В исследованиях на животных ганцикловир снижал фертильность у самцов и самок мышей и подавлял сперматогенез, и вызывал атрофию яичек у мышей, крыс и собак в дозах, которые считаются клинически значимыми.

На основании клинических и доклинических исследований считается вероятным, что ганцикловир (и валганцикловир) может вызывать временное или постоянное ингибирование сперматогенеза человека (см. разделы 4.4 и 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние валганцикловира на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами не изучалось.

При лечении валганцикловиrom и ганцикловиrom 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.

4.8. Нежелательные реакции

Валганцикловир является пролекарством ганцикловира и после приема внутрь быстро превращается в ганцикловир. Нежелательные реакции, связанные с применением ганцикловира, ожидаются и при приеме валганцикловира. Все нежелательные реакции, выявленные в процессе клинических испытаний, ранее наблюдались при приеме ганцикловира.

Самыми частыми нежелательными реакциями, которые встречались при приеме валганцикловира у взрослых пациентов, были нейтропения, анемия и тромбоцитопения (см. раздел 4.4).

Общий профиль безопасности ганцикловира/валганцикловира одинаков для популяций с ВИЧ и после трансплантации, за исключением того, что об отслойке сетчатки сообщалось только у пациентов с ЦМВ-ретинитом. Однако существуют некоторые различия в частоте ряда реакций. Применение валганцикловира ассоциировано с более высоким риском развития

диареи по сравнению с внутривенным введением ганцикловира. Пирексия, кандидозные инфекции, депрессия, тяжелая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов <500 клеток/мкл) и кожные реакции чаще наблюдаются у пациентов с ВИЧ. Почечная и печеночная дисфункция чаще встречается у реципиентов трансплантата органов.

Перечень нежелательных реакций

Классификация частоты развития нежелательных реакций: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но <1/10), нечасто ($\geq 1/1000$, но <1/100), редко ($\geq 1/10000$, но <1/1000), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

При применении валганцикловира возможны следующие нежелательные реакции:

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто – кандидоз, включая кандидоз полости рта, инфекция верхних дыхательных путей; часто – сепсис, грипп, инфекции мочевыводящих путей, воспаление подкожно-жировой клетчатки.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – нейтропения, анемия; часто – тромбоцитопения, лейкопения, панцитопения; нечасто – нарушение функции костного мозга; редко – апластическая анемия, агранулоцитоз*, гранулоцитопения*; частота неизвестна – потенциально опасное для жизни кровотечение, связанное с тромбоцитопенией.

Нарушения со стороны иммунной системы: часто – гиперчувствительность; редко – анафилактическая реакция*.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – снижение аппетита; часто – снижение массы тела.

Нарушения психики: часто – депрессия, состояние спутанности сознания, тревога, снижение либидо; нечасто – возбуждение, психотическое расстройство, патологическое мышление, галлюцинации, аномальные сновидения; частота неизвестна – эмоциональная нестабильность.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – бессонница, периферическая нейропатия, головокружение, парестезия, гипестезия, судороги, дисгевзия (нарушение вкусового восприятия); нечасто – тремор, сонливость, миоклонус, сухость во рту, потливость, ступор, деменция, атаксия; частота неизвестна – гиперкинез, кома.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – нарушение зрения, отслоение сетчатки**, плавающее помутнение стекловидного тела, боли в глазном яблоке, конъюнктивит, макулярный отек; нечасто – ретинит; частота неизвестна – глаукома, амблиопия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – боль в ухе; нечасто – глухота, шум в ушах.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – понижение артериального давления, тромбофлебит; нечасто – аритмия, тахикардия, тромбоз глубоких вен; редко – пектангинальная боль; частота неизвестна – вазодилатация.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – кашель, одышка; редко – астма (похожие симптомы).

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; нечасто – недержание кала; редко – боль в горле.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение уровня щелочной фосфатазы крови, нарушение функции печени, повышение уровня АСТ, повышение уровня АЛТ; нечасто – гепатит.

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; частота неизвестна – миастения.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – нарушение функции почек, снижение почечного клиренса креатинина, повышение уровня креатинина в крови; нечасто –

27.22.Б-2024

почечная недостаточность, гематурия; повышение уровня мочевины, гипонатриемия, изменение частоты мочеиспускания.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто — мужское бесплодие; частота неизвестна — боль в груди.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто — лихорадка (пирексия), повышенная утомляемость; часто — боль, озноб, недомогание, астения; нечасто — боль в груди.

* — частота побочных реакций была установлена в постмаркетинговом периоде.

** — отслоение сетчатки наблюдалось только у пациентов с ВИЧ при терапии ЦМВ-ретинита.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нейтропения

Риск нейтропении невозможно прогнозировать на основе количества нейтрофилов до начала терапии. Нейтропения обычно возникает в течение первой или второй недели индукционной терапии. Количество клеток обычно нормализуется в течение 2-5 дней после прекращения приема или снижения дозы (см. раздел 4.4).

Тромбоцитопения

Пациенты с низким исходным количеством тромбоцитов ($<100000/\text{мкл}$) имеют повышенный риск развития тромбоцитопении. Пациенты с ятрогенной иммуносупрессией из-за терапии иммуносупрессивными препаратами подвергаются большему риску тромбоцитопении, чем пациенты со СПИДом (см. раздел 4.4). Тяжелая тромбоцитопения может быть связана с потенциально угрожающим жизни кровотечением.

Влияние продолжительности лечения или показаний на развитие нежелательных реакций

Тяжелая нейтропения ($\text{АЧН} < 500/\text{мкл}$) наблюдается чаще у пациентов с ЦМВ-ретинитом (14%) при приеме валганцикловира или ганцикловира (внутри или внутривенно), чем у пациентов после трансплантации солидных органов, которые получали валганцикловир или ганцикловир перорально до 100 дней после трансплантации. Случаи тяжелой нейтропении составили 5% и 3% соответственно, тогда как у пациентов, получавших валганцикловир до 200 дней после трансплантации, случаи тяжелой нейтропении составили 10%.

Наблюдалось более значимое повышение уровня креатинина после трансплантации солидных органов, принимавших до 100 или 200 дней после трансплантации валганцикловир и ганцикловир перорально, по сравнению с пациентами с ЦМВ-ретинитом. Однако нарушение функции почек является характерной особенностью для пациентов, перенесших трансплантацию органов.

Общий профиль безопасности валганцикловира не меняется при увеличении периода профилактического применения до 200 дней у пациентов после пересадки почки из группы высокого риска. У пациентов, получающих валганцикловир до 200-го дня наблюдалось некоторое увеличение частоты развития лейкопении. Частота развития нейтропении, анемии и тромбоцитопении была сходна у обеих групп пациентов.

Влияние на лабораторные показатели

У взрослых пациентов с высоким риском развития ЦМВ-инфекции после трансплантации паренхиматозных органов при продлении периода профилактического применения валганцикловира до 100 дней и 200 дней частота нарушений лабораторных показателей изменялась в соответствии с таблицей 2 ниже.

Таблица 2. Изменения лабораторных показателей, сообщавшихся при приеме валганцикловира у взрослых

Пострегистрационное применение

При пострегистрационном применении валганцикловира и ганцикловира профиль безопасности был сопоставим с профилем безопасности, наблюдающимся при проведении клинических исследований.

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)
	%	%	%
<i>Нейтропения (абсолютное число нейтрофилов/мкл)</i>			
< 500	16	5	3
500 - < 750	17	3	2
750 - < 1000	17	5	2
<i>Анемия (гемоглобин г/л)</i>			
< 65	7	1	2
65 - < 80	10	5	7
80 - < 95	14	31	25
<i>Тромбоцитопения (число тромбоцитов/мкл)</i>			
< 25000	3	0	2
25000 - < 50000	5	1	3
50000 - < 100000	21	18	21
<i>Концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл)</i>			
> 2,5	2	14	21
> 1,5-2,5	11	45	47

Дети

Валганцикловир изучали у 179 пациентов детского возраста с трансплантацией солидных органов, которые подвергались риску развития ЦМВ-болезни (в возрасте от 3 недель до 16 лет), и у 133 новорожденных с симптоматической врожденной ЦМВ-болезнью (в возрасте от 2 до 31 дня), при этом продолжительность экспозиции ганцикловира составляла от 2 до 200 суток.

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. Однако, отдельные побочные реакции, такие как инфекции верхних дыхательных путей, лихорадка, боль в животе и расстройство мочеиспускания, которые могут быть характерны для педиатрической популяции, были зарегистрированы с более высокой частотой у детей, чем у взрослых. Также сообщалось о несколько более высокой по сравнению с взрослыми частоте нейтропии в двух исследованиях у детей после трансплантации солидных органов, но не было ни одной корреляции между нейтропенией и инфекционными проявлениями в педиатрической популяции (см. раздел 4.4).

У детей с почечным трансплантатом продолжение экспозиции валганцикловира до 200 дней не было связано с общим увеличением частоты побочных эффектов. Частота тяжелой нейтропии (<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 4.4).

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

27.02.2024

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29.

Эл. почта: rcpl@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Передозировка валганцикловиром и ганцикловиром

Ожидается, что передозировка валганцикловиром может привести к увеличению нефротоксичности (см. разделы 4.2 и 4.4).

Сообщения о передозировках ганцикловиром при внутривенном введении, в том числе со смертельным исходом, были получены в ходе клинических испытаний и во время постмаркетингового периода. В некоторых из этих случаев о побочных эффектах не сообщалось. У большинства пациентов отмечалась одна или несколько из следующих нежелательных реакций:

-*Гематологическая токсичность*: миелосупрессия, включая панцитопению, недостаточность костного мозга, лейкопению, нейтропению, гранулоцитопению.

-*Гепатотоксичность*: гепатит, нарушение функции печени.

-*Почечная токсичность*: обострение гематурии у пациента с уже существующей почечной недостаточностью, острая почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови.

-*Желудочно-кишечная токсичность*: боли в животе, диарея, рвота.

-*Нейротоксичность*: генерализованный тремор, судороги.

Гемодиализ и гидратация могут способствовать снижению уровней в плазме крови у пациентов, получивших передозировку валганцикловира (см. раздел 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусные средства для системного применения.

Нуклеозиды и нуклеотиды, исключая ингибиторы обратной транскриптазы.

Код АТХ: J05AB14

Механизм действия

Валганцикловир представляет собой L-валиловый эфир (пролекарство) ганцикловира, который после приема внутрь быстро превращается в ганцикловир под действием кишечных и печеночных эстераз. Ганцикловир синтетический аналог 2'-дезоксигуанозина, который подавляет размножение вирусов герпес-группы *in vitro* и *in vivo*. К вирусам человека, чувствительным к ганцикловиру, относят цитомегаловирус (ЦМВ), вирусы простого герпеса

типа 1 и 2 (Herpes simplex), вирус герпеса человека типов 6, 7 и 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), вирус Эпштейна-Барра, вирус ветряной оспы (Varicella zoster) и вирус гепатита В.

27.02.2024

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, соответственно, 18 ч и 6-24 ч. Поскольку фосфорилирование в большой степени зависит от действия вирусной киназы, то фосфорилирование ганцикловира происходит преимущественно в инфицированных клетках.

Виростатическая активность ганцикловира обусловлена подавлением синтеза вирусной ДНК посредством двух механизмов:

- а) конкурентного ингибирования встраивания дезоксигуанозина трифосфата в ДНК под действием вирусной ДНК-полимеразы;
- б) включения ганцикловира трифосфата в вирусную ДНК, приводящего к прекращению удлинения вирусной ДНК или очень ограниченному ее удлинению.

Противовирусная активность

Противовирусная активность ганцикловира (IC_{50}) в отношении ЦМВ, определенная *in vitro*, находится в диапазоне от 0,08 мкМ (0,02 мкг/мл) до 14 мкМ (3,5 мкг/мл).

Клинический противовирусный эффект валганцикловира был доказан при лечении больных СПИДом с недавно диагностированным ЦМВ-ретинитом. Присутствие ЦМВ в моче пациентов снизилось с 46% (32/69) в начале исследований до 7% (4/55) после четырех недель лечения валганцикловиром.

Клиническая эффективность и безопасность

Взрослые пациенты

Терапия ЦМВ-ретинита

В одном исследовании пациенты с впервые диагностированным ЦМВ-ретинитом были рандомизированы на индукционную терапию валганцикловиром в дозе 900 мг (два раза в день) или внутривенным введением ганцикловира в дозе 5 мг/кг (два раза в день). Доля пациентов с фотографическим прогрессированием ЦМВ-ретинита на 4-й неделе была сопоставима в обеих группах лечения: 7/70 и 7/71 пациентов, прогрессирующих в группах внутривенного введения ганцикловира и валганцикловира соответственно.

После индукционной терапии все пациенты в этом исследовании получали поддерживающую терапию валганцикловиром в дозе 900 мг один раз в день. Среднее (медиана) время от рандомизации до прогрессирования ЦМВ-ретинита в группе, получавшей индукционное и поддерживающее лечение валганцикловиром, составило 226 (160) дней, а в группе, получавшей индукционное лечение внутривенным ганцикловиром и поддерживающее лечение валганцикловиром, составило 219 (125) дней.

Профилактика ЦМВ-заболевания при трансплантации

Двойное слепое клиническое активное сравнительное исследование с двойным плацебо было проведено у пациентов с трансплантатами сердца, печени и почек (пациенты с трансплантатами легких и желудочно-кишечного тракта не были включены в исследование) с высоким риском ЦМВ-заболевания (D+/R-), которые получали либо валганцикловир (900 мг один раз в день), либо пероральный ганцикловир (1000 мг три раза в день), начиная с 10 дней после трансплантации и до 100-го дня после трансплантации. Частота ЦМВ-заболеваний (ЦМВ-синдром + тканеинвазивное заболевание) в течение первых 6 месяцев после

трансплантации составила 12,1% в группе валганцикловира (n=239) по сравнению с 15,2% в группе перорального приема ганцикловира (n=125). Подавляющее большинство случаев возникло после прекращения профилактики (после 100-го дня), при этом случаи в группе валганцикловира возникали в среднем позже, чем случаи в группе перорального приема ганцикловира. Частота острого отторжения в первые 6 месяцев составила 29,7% у пациентов, рандомизированных в группу валганцикловира, по сравнению с 36,0% в группе принимавшей ганцикловир перорально, при этом частота потери трансплантата была эквивалентной и произошла у 0,8% пациентов в каждой группе.

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было проведено у 326 пациентов с трансплантацией почки с высоким риском ЦМВ-заболевания (D+/R-) для оценки эффективности и безопасности продления профилактики ЦМВ валганцикловиrom со 100 до 200 дней после трансплантации. Пациенты были рандомизированы (1:1) для приема таблеток валганцикловира (900 мг один раз в день) в течение 10 дней после трансплантации либо до 200-го дня после трансплантации, либо до 100-го дня после трансплантации с последующим 100-дневным приемом плацебо.

Доля пациентов, у которых развилась ЦМВ-инфекция в течение первых 12 месяцев после трансплантации, отражена в таблице 3 ниже.

Таблица 3. Процент пациентов с трансплантацией почки с ЦМВ-болезнью¹ через 12 месяцев в ITT-популяции

	Валганцикловир 900 мг один раз на протяжении 100 дней (n=163)	Валганцикловир 900 мг один раз на протяжении 200 дней (n=155)	Разница между группами лечения
Пациент с подтвержденным или предполагаемым ЦМВ-заболеванием ²	71 (43,6%) [35,8%; 51,5%]	36 (23,2%) [16,8%; 30,7%]	20,3% [9,9%; 30,8%]
Пациенты с подтвержденным ЦМВ-заболеванием	60 (36,8%) [29,4%; 44,7%]	25 (16,1%) [10,7%; 22,9%]	20,7% [10,9%; 30,4%]

¹ ЦМВ-заболевание определяется либо как ЦМВ-синдром, либо как тканеинвазивный ЦМВ.

² Подтвержденный ЦМВ – это клинически подтвержденный случай ЦМВ-заболевания. Предполагалось, что у пациентов имеется ЦМВ-заболевание, если не было проведено обследование на 52-й неделе и не было подтверждения ЦМВ-заболевания до этого момента времени.

Результаты, полученные в течение 24 месяцев, соответствовали результатам в течение 12 месяцев: подтвержденное или предполагаемое ЦМВ-заболевание составило 48,5% в группе лечения в течение 100 дней по сравнению с 34,2% в группе лечения в течение 200 дней; разница между группами лечения составила 14,3% [3,2 %; 25,3%].

У пациентов с высоким риском трансплантации почки ЦМВ-заболевание развивалось после профилактики валганцикловиrom до 200-го дня после трансплантации по сравнению с пациентами, которые получали профилактику ЦМВ валганцикловиrom до 100-го дня после трансплантации.

Выживаемость трансплантата, а также частота острого отторжения, подтвержденного биопсией, были одинаковыми в обеих группах лечения. Выживаемость трансплантата через 12 месяцев после трансплантации составила 98,2% (160/163) для 100-дневного режима дозирования и 98,1% (152/155) для 200-дневного режима дозирования. В течение 24 месяцев после трансплантации было зарегистрировано четыре дополнительных случая потери

трансплантата, все в группе, получавшей препарат в течение 100 дней. Частота острого отторжения, подтвержденного биопсией, через 12 месяцев после трансплантации составила 17,2% (28/163) для 100-дневного режима дозирования и 11,0% (17/155) для 200-дневного режима дозирования. В течение 24 месяцев после трансплантации был зарегистрирован еще один случай в группе, получавшей лечение в течение 200 дней.

Вирусная резистентность

При длительном приеме валганцикловира может появиться вирус, устойчивый к ганцикловиру, что обусловлено селекцией мутаций либо в гене вирусной киназы (UL97), отвечающей за монофосфорилирование ганцикловира, и/или в гене вирусной полимеразы (UL54). В клинических изолятах 7 канонических замещений UL97, M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W являются наиболее часто встречающимися мутациями, ассоциированными с возникновением резистентности к ганцикловиру. Вирусы, имеющие мутации гена UL97, устойчивы только к ганцикловиру, в то время как вирусы с мутациями гена UL54 могут обладать перекрестной резистентностью к другим противовирусным препаратам с аналогичным механизмом действия, и наоборот.

Терапия ЦМВ-ретинита

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

Профилактика ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации солидных органов

Активное сравнительное исследование

Устойчивость изучали путем генотипического анализа ЦМВ в образцах ПМНЛ, собранных i) на 100-й день (конец лекарственной профилактики исследования) и ii) в случаях подозрения на ЦМВ-заболевание в течение периода до 6 месяцев после трансплантации. Из 245 пациентов, рандомизированных для приема валганцикловира 198 образцов на 100-й день были доступны для тестирования, и мутаций, устойчивых к ганцикловиру, не наблюдалось. Это сопоставимо с двумя мутациями устойчивости к ганцикловиру, обнаруженными в 103 протестированных образцах (1,9 %) у пациентов в группе сравнения, принимавшей пероральный ганцикловир.

Из 245 пациентов, рандомизированных для приема валганцикловира, были протестированы образцы от 50 пациентов с подозрением на ЦМВ-заболевание, мутаций резистентности не наблюдалось. Из 127 пациентов, рандомизированных в группу сравнения с ганцикловиrom, были протестированы образцы от 29 пациентов с подозрением на ЦМВ-заболевание, у которых наблюдались две мутации резистентности, что дает частоту резистентности 6,9%.

Продление профилактического исследования со 100 до 200 дней после трансплантации

Генотипический анализ был проведен на генах UL54 и UL97, полученных из вируса, выделенного от 72 пациентов, соответствующих критериям анализа резистентности: пациентов, у которых наблюдалась положительная вирусная нагрузка (>600 копий/мл) в конце профилактики, и/или пациентов, у которых было подтверждено ЦМВ-заболевание в течение 12 месяцев (52 недель) после трансплантации. У трех пациентов в каждой группе лечения была известная мутация устойчивости к ганцикловиру.

Дети

Исследование фармакокинетики и безопасности фазы II у детей-реципиентов трансплантатов солидных органов (в возрасте от 4 месяцев до 16 лет, n = 63), получавших валганцикловир один раз в день в течение 100 дней в соответствии с педиатрическим алгоритмом дозирования (см. раздел 4.2), вызвало воздействие, аналогичное таковому у взрослых (см. раздел 5.2). Наблюдение после лечения составило 12 недель. Серологический статус CMV D/R на исходном уровне был D+/R- в 40%, D+/R+ в 38%, D-/R+ в 19% и D-/R- в 3% случаев. Наличие вируса ЦМВ было зарегистрировано у 7 пациентов. Наблюдаемые побочные реакции на препарат имели такой же характер, как и у взрослых (см. раздел 4.8).

В первом исследовании фармакокинетика и безопасность однократной дозы валганцикловира (диапазон доз 14–16–20 мг/кг/доза) изучались у 24 новорожденных (в возрасте от 8 до 34 дней) с симптоматической врожденной ЦМВ-патологией (см. раздел 5.2). Новорожденные получали противовирусное лечение в течение 6 недель, тогда как 19 из 24 пациентов получали до 4 недель лечения пероральным валганцикловиrom, в оставшиеся 2 недели они получали внутривенно ганцикловир. Остальные 5 пациентов получали внутривенно ганцикловир в течение большей части периода исследования. Во втором исследовании эффективность и безопасность лечения валганцикловиrom в течение шести недель по сравнению с шестью месяцами изучалась у 109 детей в возрасте от 2 до 30 дней с симптоматической врожденной ЦМВ-патологией. Все дети получали валганцикловир перорально в дозе 16 мг/кг два раза в день в течение 6 недель. После 6 недель лечения младенцы были рандомизированы 1:1 для продолжения лечения валганцикловиrom в той же дозе или получения соответствующего плацебо для завершения 6-месячного лечения.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические характеристики валганцикловира изучались у ВИЧ- и ЦМВ-серопозитивных пациентов и у больных СПИДом и ЦМВ-ретинитом, а также у реципиентов солидных органов.

Абсорбция

Валганцикловир является пролекарством ганцикловира, хорошо всасывающимся из желудочно-кишечного тракта и в стенке кишечника и печени быстро превращающимся в ганцикловир. Системные концентрации валганцикловира невысокие и держатся недолго. Биодоступность ганцикловира после перорального приема валганцикловира составляет около 60% во всех изученных популяциях пациентов, и результирующая концентрация ганцикловира подобна концентрации, получаемой после внутривенного введения. Для сравнения, биодоступность ганцикловира после перорального приема 1000 мг ганцикловира (в виде капсул) составляет 6-8%.

Валганцикловир у ВИЧ- и ЦМВ-положительных пациентов

Таблица 4. Системная концентрация у ВИЧ- и ЦМВ-положительных пациентов после 1 недели приема ганцикловира и валганцикловира два раза в сутки

Параметр	Ганцикловир (5 мг/кг, внутривенно) n=18	Валганцикловир (900 мг, перорально) n=25	
		Ганцикловир	Валганцикловир
AUC _(0-12 ч) (МКГ.ч/мл)	28,6±9,0	32,8±10,1	0,37±0,22
C _{max} (МКГ/мл)	10,4±4,9	6,7±2,1	0,18±0,06

Показано, что эффективность ганцикловира при увеличении времени до прогрессирования ЦМВ-ретинита соотносится с системной концентрацией (AUC).

Валганцикловир у пациентов после трансплантации паренхиматозных органов

Таблица 5. Системная концентрация (в равновесном состоянии) у реципиентов солидных органов по сравнению с ганцикловиrom после ежедневного перорального приема ганцикловира и валганцикловира

Параметр	Ганцикловир (1000 мг 3 раза/сутки) n=82	Валганцикловир (900 мг 1 раз/сутки) n=161
		Ганцикловир
AUC _(0-12 ч) (МКГ.ч/мл)	28,0±10,9	46,3±15,2
C _{max} (МКГ/мл)	1,4±0,5	5,3±1,5

После перорального приема валганцикловира в соответствии с алгоритмом дозировки для функции почек системная концентрация ганцикловира у реципиентов сердца, почек и печени была одинакова.



Влияние пищи

Пропорциональная зависимость AUC ганцикловира от дозы после приема валганцикловира в дозах от 450 мг до 2625 мг показана только для случая приема препарата после приема пищи. Если валганциклоvir назначают во время приема пищи в рекомендованной дозе 900 мг, возрастают как средняя AUC₂₄ (примерно на 30%), так и средняя C_{max} (примерно на 14%) ганцикловира. Кроме того, индивидуальные различия в концентрации ганцикловира уменьшаются при приеме валганцикловира с пищей. В клинических исследованиях валганциклоvir применялся только с пищей. Следовательно, валганциклоvir рекомендуется принимать во время еды (см. раздел 4.2).

Распределение

Из-за быстрого преобразования валганцикловира в ганциклоvir, 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 составлял 0,680±0,161 л/кг.

Биотрансформация

Валганциклоvir быстро метаболизируется с образованием ганцикловира; других метаболитов найдено не было.

Элиминация

После перорального приема валганцикловира препарат быстро гидролизруется до ганцикловира. Ганциклоvir выводится из системного кровообращения путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. У пациентов с нормальной функцией почек более 90% ганцикловира, введенного внутривенно, выводится в неметаболизированном виде с мочой в течение 24 часов. У пациентов с нормальной функцией почек постпиковые концентрации ганцикловира в плазме после приема валганцикловира снижаются, период полувыведения составляет от 0,4 до 2,0 часов.

Период полувыведения ганцикловира, образующегося из валганцикловира, составляет 4,1±0,9 часа у ВИЧ и ЦМВ-серопозитивных пациентов.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Дети

В исследовании фармакокинетики и безопасности фазы II у детей-реципиентов трансплантатов солидных органов (в возрасте от 4 месяцев до 16 лет, n=63) валганциклоvir назначался один раз в день в течение 100 дней. Фармакокинетические параметры были одинаковыми для разных типов органов и возрастных групп и сопоставимы со взрослыми. Популяционное фармакокинетическое моделирование показало, что биодоступность составляет примерно 60%. На клиренс положительно влияли как площадь поверхности тела, так и функция почек.

В фазе I исследования фармакокинетики и безопасности у детей-реципиентов сердца (в возрасте от 3 недель до 125 дней, n=14) валганциклоvir назначался один раз в день в течение двух дней исследования. По оценкам популяционной фармакокинетики, средняя биодоступность составила 64%.

Сравнение результатов этих двух исследований и фармакокинетических результатов у взрослой популяции показывает, что диапазоны AUC_{0-24ч} были очень схожи во всех возрастных группах, включая взрослых. Средние значения AUC_{0-24ч} и C_{max} также были одинаковыми в педиатрических возрастных группах <12 лет, хотя наблюдалась тенденция к снижению средних значений AUC_{0-24ч} и C_{max} во всем педиатрическом возрастном диапазоне,

что, по-видимому, коррелирует с увеличением возраста. Эта тенденция была более очевидной для средних значений клиренса и периода полувыведения ($t_{1/2}$), однако этого следовало ожидать, поскольку на клиренс влияют изменения веса, роста и функции почек, связанные с ростом пациента, как показано популяционным фармакокинетическим моделированием.

В таблице 6 суммированы рассчитанные по модели диапазоны $AUC_{0-24ч}$ для ганцикловира из этих двух исследований, а также средние значения и стандартные отклонения для C_{max} , $t_{1/2}$, клиренса и $AUC_{0-24ч}$ для соответствующих педиатрических возрастных групп по сравнению с данными для взрослых.

НД РБ

Таблица 6. Фармакокинетические параметры исследований

27.22.5-2024

ПК параметр	Взрослые*	Дети			
	≥18 лет (n=160)	<4 мес (n=14)	4 мес - ≤2 года (n=17)	>2 - <12 лет (n=21)	≥12 лет – 16 лет (n=25)
$AUC_{0-24ч}$ (мкг·ч/мл)	46.3 ± 15.2	68.1 ± 19.8	64.3 ± 29.2	59.2 ± 15.1	50.3 ± 15.0
Диапазон $AUC_{0-24ч}$	15.4 – 116.1	34 – 124	34 – 152	36 – 108	22 – 93
C_{max} (мкг/мл)	5.3 ± 1.5	10.5 ± 3.36	10.3 ± 3.3	9.4 ± 2.7	8.0 ± 2.4
Клиренс (л/ч)	12.7 ± 4.5	1.25 ± 0.473	2.5 ± 2.4	4.5 ± 2.9	6.4 ± 2.9
$t_{1/2}$ (ч)	6.5 ± 1.4	1.97 ± 0.185	3.1 ± 1.4	4.1 ± 1.3	5.5 ± 1.1

* Извлечено из отчета об исследовании PV 16000

Доза валганцикловира один раз в день в обоих описанных выше исследованиях основывалась на площади поверхности тела (ППТ) и клиренсе креатинина (КК), полученных по модифицированной формуле Шварца, и рассчитывалась с использованием алгоритма дозирования, представленного в разделе 4.2.

Фармакокинетика ганцикловира после применения валганцикловира также оценивалась в двух исследованиях у новорожденных и детей грудного возраста с симптоматической врожденной ЦМВ-патологией. В первом исследовании 24 новорожденных в возрасте от 8 до 34 дней получали ганцикловир внутривенно в дозе 6 мг/кг два раза в день. Затем пациентов лечили валганцикловиrom перорально, где доза валганцикловира в форме порошка для приготовления раствора для приема внутрь колебалась от 14 мг/кг до 20 мг/кг два раза в день. Общая продолжительность лечения составила 6 недель. Доза валганцикловира в форме порошка для приготовления раствора для приема внутрь в размере 16 мг/кг два раза в день обеспечивала воздействие ганцикловира, сравнимое с воздействием ганцикловира при внутривенном введении 6 мг/кг два раза в день у новорожденных, а также достигала воздействия ганцикловира, аналогичного эффективной внутривенной дозе 5 мг/кг для взрослых.

Во втором исследовании 109 новорожденных в возрасте от 2 до 30 дней получали валганцикловир в форме порошка для приготовления раствора для приема внутрь в дозе 16 мг/кг два раза в день в течение 6 недель, а затем 96 из 109 включенных пациентов были рандомизированы для продолжения приема валганцикловира или плацебо в течение 6 месяцев. Однако среднее значение $AUC_{0-12ч}$ было ниже по сравнению со средними значениями $AUC_{0-12ч}$ из первого исследования. В таблице 7 показаны средние значения AUC , C_{max} и $t_{1/2}$, включая стандартные отклонения по сравнению с данными для взрослых.

Таблица 7. Фармакокинетические параметры исследований

ПК параметр	Взрослые	Дети		
	5 мг/кг ГАН 1 раз в день (n=8)	6 мг/кг ГАН 2 раза в день (n=19)	16 мг/кг ВАЛ 2 раза в день (n=19)	16 мг/кг ВАЛ 2 раза в день (n=100)
AUC _{0-∞} (мкг·ч/мл)	25.4 ± 4.32	-	-	-
AUC _{0-12ч} (мкг·ч/мл)	-	38.25 ± 42.7	30.1 ± 15.1	20.85 ± 5.40
C _{max} (мкг/мл)	9.03 ± 1.26	12.9 ± 21.5	5.44 ± 4.04	-
t _{1/2} (ч)	3.32 ± 0.47	2.52 ± 0.55	2.98 ± 1.26	2.98 ± 1.12

ГАН = Ганцикловир, внутривенно.

ВАЛ = Валганцикловир, перорально.

Эти данные слишком ограничены, чтобы можно было сделать выводы относительно эффективности или рекомендаций по дозировке для педиатрических пациентов с врожденной ЦМВ-инфекцией.

Пожилые пациенты

Исследований фармакокинетики валганцикловира или ганцикловира у пациентов старше 65 лет не проводилось (см. раздел 4.2).

Пациенты с почечной недостаточностью

Фармакокинетику ганцикловира при однократном пероральном приеме валганцикловира в дозировке 900 мг оценивали у 24 здоровых лиц с почечной недостаточностью.

Таблица 9. Фармакокинетические параметры ганцикловира при однократном пероральном приеме таблеток валганцикловира 900 мг у пациентов с различной степенью нарушения функции почек

Расчетный клиренс креатинина (мл/мин)	№	Видимый клиренс (мл/мин) Среднее ± стандартное отклонение	AUC _{0-t} (мкг·ч/мл) Среднее ± стандартное отклонение	Период полувыведения (ч) Среднее ± стандартное отклонение
51-70	6	249 ± 99	49.5 ± 22.4	4.85 ± 1.4
21-50	6	136 ± 64	91.9 ± 43.9	10.2 ± 4.4
11-20	6	45 ± 11	223 ± 46	21.8 ± 5.2
≤10	6	12.8 ± 8	366 ± 66	67.5 ± 34

Снижение функции почек приводило к снижению клиренса ганцикловира из валганцикловира с соответствующим увеличением конечного периода полувыведения. Таким образом, для пациентов с нарушением функции почек необходима коррекция дозы (см. разделы 4.2 и 4.4).

Пациенты на гемодиализе

Пациентам, находящимся на гемодиализе, не рекомендуется назначать валганцикловир в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Это обусловлено тем, что таким пациентам требуется индивидуальная доза валганцикловира менее 450 мг (содержится в 1 таблетке).

Стабильные пациенты с трансплантацией печени

Фармакокинетика ганцикловира и валганцикловира у стабильных пациентов с трансплантированной печенью изучалась в одном открытом перекрестном исследовании из 4 частей (n=28). Биодоступность ганцикловира из валганцикловира после однократного

приема валганцикловира в дозе 900 мг на фоне приема пищи составила примерно 60%. $AUC_{0-24ч}$ ганцикловира была сопоставима с таковой, достигаемой при внутривенном введении ганцикловира в дозе 5 мг/кг у пациентов с трансплантированной печенью.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Безопасность и эффективность валганцикловира у пациентов с нарушением функции печени не изучались. Печеночная недостаточность не должна влиять на фармакокинетику ганцикловира, поскольку он выводится почками, поэтому конкретных рекомендаций по дозировке не существует.

Больные муковисцидозом

В ходе фармакокинетического исследования I фазы у реципиентов трансплантата легких с муковисцидозом (МВ) или без него, 31 пациент (16 с МВ и 15 без МВ) получали посттрансплантационную профилактику валганцикловиrom в дозе 900 мг/день. Исследование показало, что муковисцидоз не оказал статистически значимого влияния на общую среднюю системную экспозицию ганцикловира у реципиентов трансплантата легких. Воздействие ганцикловира на реципиентов трансплантатов легких было сопоставимо с эффектом, показанным для профилактики ЦМВ-инфекции у других реципиентов трансплантатов солидных органов.

5.3. Доклинические данные по безопасности

Валганцикловир является пролекарством ганцикловира, поэтому эффекты, наблюдаемые при применении ганцикловира, в равной степени применимы и к валганцикловиру. Токсичность валганцикловира в доклинических исследованиях безопасности была такой же, как и ганцикловира, и вызывалась при уровнях воздействия ганцикловира, сравнимых или более низких, чем у людей, получавших индукционную дозу.

Этими данными были гонадотоксичность (потеря клеток яичек) и нефротоксичность (уремия, дегенерация клеток), которые были необратимыми; миелотоксичность (анемия, нейтропения, лимфоцитопения) и желудочно-кишечная токсичность (некроз клеток слизистой оболочки), которые были обратимыми.

Ганцикловир обладал мутагенным действием в клетках лимфомы мышей и кластогенным в клетках млекопитающих. Такие результаты согласуются с положительными результатами исследования канцерогенности ганцикловира на мышах. Ганцикловир является потенциальным канцерогеном.

Дальнейшие исследования показали, что ганцикловир тератогенен, эмбриотоксичен, подавляет сперматогенез (т.е. ухудшает мужскую фертильность) и подавляет женскую фертильность.

Данные о животных показывают, что ганцикловир выделяется с молоком кормящих крыс.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Состав ядра таблетки:

целлюлоза микрокристаллическая
кросповидон
повидон
стеариновая кислота

Состав оболочки:

гипромеллоза
титана диоксид (Е 171)
макрогол/ПЭГ 400
железа оксид красный (Е 172)

полисорбат 80.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Форма выпуска и упаковка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 450 мг: по 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой и комбинированного материала (пленки ПВХ, фольги алюминиевой, пленки полиамидной).

По 3, 6 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «Белалек», Республика Беларусь

222223, Минская область, Смолевичский район,

Китайско-Белорусский индустриальный парк «Великий камень»;

тел.: +375447777701

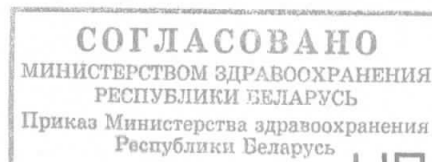
e-mail: info@belalek.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации 27 июня 2019 года.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА



НДРБ

27 22 Б - 2024