

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
21.09.2021 № *1989*
Ресстраційне посвідчення
№ *UA/18881/02/01*

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Валганцикловір
(Valganciclovir)

Склад:

діюча речовина: valganciclovir;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить валганцикловіру гідрохлориду 496,3 мг еквівалентно валганцикловіру 450 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна (Avicel PH 101), кросповідон NF (Kollidon CL-M), повідон (PVP K-30), кислота стеаринова NF, Opadry Pink 04F54165;

плівкова оболонка Opadry Pink 04F54165: гіпромелоза 2910, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь, заліза оксид червоний (E 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

Двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою рожевого кольору, капсулоподібної форми, з гравіюванням «С 277» з одного боку та гладенькі з іншого боку.

Фармакотерапевтична група. Противірусні засоби для системного застосування, противірусні засоби прямої дії, нуклеозиди та нуклеотиди, за винятком інгібіторів зворотної транскриптази. Валганцикловір.

Код АТХ J05A B14.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Валганцикловір є L-валіловим ефіром (проліками) ганцикловіру. Після прийому всередину валганцикловір швидко і активно метаболізується в ганцикловір кишковими і печінковими естеразами. Ганцикловір є синтетичним аналогом 2'-дезоксигуанозину та пригнічує реплікацію вірусів герпесу *in vitro* та *in vivo*. Чутливими вірусами людини є цитомегаловірус людини (ЦМВ), вірус простого герпесу 1 і 2 (ВПГ-1 і ВПГ-2), вірус герпесу людини 6, 7 і 8 (ВГЛ-6, ВГЛ-7, ВГЛ-8), вірус Епштейна-Барра (ВЕБ), вірус вітряної віспи (ВВВ) і вірус гепатиту В (ВГВ).

У ЦМВ-інфікованих клітинах ганцикловір спочатку фосфорилується вірусною протеїнкіназою pUL97 до ганцикловіру монофосфату. Далі фосфорилування відбувається клітинними кіназами до отримання ганцикловіру трифосфату, який потім повільно метаболізується внутрішньоклітинно. Було показано, що метаболізм трифосфату відбувається у ВПГ- і ЦМВ-інфікованих клітинах з періодом напіврозпаду 18 годин та між 6 і 24 годинами відповідно після виведення ганцикловіру з позаклітинного простору.

Генератор

Оскільки фосфорилування переважно залежить від вірусної кінази, фосфорилування ганцикловіру в основному відбувається в інфікованих вірусом клітинах.

Вірусостатична активність ганцикловіру обумовлена інгібуванням синтезу вірусної ДНК шляхом конкурентного гальмування вбудовування дезоксигуанозину трифосфату в ДНК за допомогою вірусної ДНК-полімерази і включення ганцикловіру трифосфату у вірусну ДНК, що спричиняє термінацію або дуже обмежено – подальше подовження вірусної ДНК.

Противірусна активність

Антивірусна активність *in vitro*, виміряна як IC₅₀ ганцикловіру проти ЦМВ, знаходиться в діапазоні 0,08 мкМ (0,02 мкг/мл) – 14 мкМ (3,5 мкг/мл).

Клінічний противірусний ефект препарату Валганцикловір був продемонстрований в лікуванні хворих на СНІД із вперше діагностованим ЦМВ-ретинітом. Кількість пацієнтів з виділенням ЦМВ в сечі знизилася з 46 % (32/69) на початку дослідження до 7 % (4/55) у наступні чотири тижні лікування препаратом Валганцикловір.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні властивості валганцикловіру вивчали у ВІЛ- та ЦМВ-серопозитивних пацієнтів, пацієнтів, хворих на СНІД і ЦМВ-ретиніт, і у пацієнтів після трансплантації паренхіматозних органів.

Пропорційність дозі показника AUC ганцикловіру після застосування 450–2625 мг валганцикловіру була продемонстрована тільки за умови прийому після вживання їжі.

Всмоктування

Валганцикловір є проліками ганцикловіру. Він добре всмоктується зі шлунково-кишкового тракту і швидко та активно метаболізується в стінці кишечника і в печінці в ганцикловір. Системна експозиція валганцикловіру транзитрна і низька. Абсолютна біодоступність ганцикловіру з валганцикловіру приблизно 60 % у всіх групах пацієнтів, а підсумкова експозиція ганцикловіру аналогічна такій після його внутрішньовенного введення (див. нижче). Для порівняння, біодоступність ганцикловіру після прийому 1000 мг ганцикловіру перорально (у вигляді капсул) становить 6–8 %.

Валганцикловір у ВІЛ-позитивних, ЦМВ-позитивних пацієнтів

Показники системної експозиції у ВІЛ-позитивних, ЦМВ-позитивних пацієнтів після введення ганцикловіру і валганцикловіру два рази на добу протягом одного тижня наведено у таблиці 1.

Таблиця 1. Фармакокінетичні параметри у ВІЛ-позитивних, ЦМВ-позитивних пацієнтів після введення ганцикловіру і валганцикловіру два рази на добу протягом одного тижня

Параметр	Ганцикловір (5 мг/кг, внутрішньовенно) n = 18	Валганцикловір (900 мг, перорально) n = 25	
		Ганцикловір	Валганцикловір
AUC _(0-12 год) (мкг·год/мл/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

Ефективність ганцикловіру у збільшенні часу до прогресування ЦМВ-ретиніту, як було показано, корелює з показником системної експозиції (AUC).

Валганцикловір у пацієнтів після трансплантації паренхіматозних органів

Сталий стан системної експозиції ганцикловіру у пацієнтів після трансплантації паренхіматозних органів після щоденного перорального введення ганцикловіру і валганцикловіру наведено у таблиці 2.

 2

числі у дорослих. Середні значення $AUC_{0-24 \text{ год}}$ і C_{max} були також схожі у вікових групах дітей віком < 12 років, хоча спостерігалася тенденція зниження середніх значень $AUC_{0-24 \text{ год}}$ і C_{max} у дітей усього вікового діапазону, що, як виявлено, корелює зі збільшенням віку. Ця тенденція була більш очевидною для середніх значень кліренсу і періоду напіввиведення ($t_{1/2}$). Проте це було очікувано, оскільки кліренс залежить від змін маси, зросту і пов'язаної зі зростом ниркової функції, що було показано за допомогою популяційного фармакокінетичного моделювання.

У таблиці 3 узагальнено модель-оціночні діапазони $AUC_{0-24 \text{ год}}$ ганцикловіру з цих двох досліджень, а також середнє і стандартне відхилення значення $AUC_{0-24 \text{ год}}$, C_{max} , кліренсу і $t_{1/2}$ у відповідних дитячих вікових групах у порівнянні з дорослими.

Таблиця 3. Фармакокінетичні параметри ганцикловіру у відповідних дитячих вікових групах у порівнянні з дорослими

Фармакокінетичний параметр	Дорослі*	Діти			
	≥ 18 років (n=160)	< 4 міс. (n=14)	4 міс. – ≤ 2 р. (n=17)	$> 2 - < 12$ р. (n=21)	≥ 12 р. – 16 р. (n=25)
$AUC_{0-24 \text{ год}}$ (мкг·год/мл)	$46,3 \pm 15,2$	$68,1 \pm 19,8$	$64,3 \pm 29,2$	$59,2 \pm 15,1$	$50,3 \pm 15,0$
Діапазон $AUC_{0-24 \text{ год}}$	15,4–116,1	34–124	34–152	36–108	22–93
C_{max} (мкг/мл)	$5,3 \pm 1,5$	$10,5 \pm 3,36$	$10,3 \pm 3,3$	$9,4 \pm 2,7$	$8,0 \pm 2,4$
Кліренс (л/год)	$12,7 \pm 4,5$	$1,25 \pm 0,473$	$2,5 \pm 2,4$	$4,5 \pm 2,9$	$6,4 \pm 2,9$
$t_{1/2}$ (год)	$6,5 \pm 1,4$	$1,97 \pm 0,185$	$3,1 \pm 1,4$	$4,1 \pm 1,3$	$5,5 \pm 1,1$

*Витяг зі звіту дослідження PV 16000.

Разова добова доза препарату Валганцикловір в обох вищезазначених дослідженнях визначалася за площею поверхні тіла (ППТ) і кліренсом креатиніну (КК), вирахуванням за модифікованою формулою Шварца:

Доза для дитини (мг) = $7 \times \text{ППТ} \times \text{КК}$ (див. формулу для ППТ за Мостеллером і формулу для КК за Шварцом), де:

$$\text{ППТ за Мостеллером (м}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Зріст (см)} \times \text{Маса (кг)}}{3600}};$$

$$\text{Кліренс креатиніну за Шварцом (мл/хв/1,73 м}^2\text{)} = \frac{k \times \text{Зріст (см)}}{\text{Сироватковий креатинін (мг/дл)}};$$

де $k = 0,45^*$ для пацієнтів віком < 2 років, $k = 0,55$ для хлопчиків у віці від 2 до 13 років і дівчаток віком від 2 до 16 років, $k = 0,7$ для хлопчиків у віці від 13 до 16 років.

Доза не повинна перевищувати 900 мг дози для дорослих. Якщо розрахунковий кліренс креатиніну за Шварцом перевищує 150 мл/хв/1,73 м², то в рівнянні слід використовувати максимальне значення 150 мл/хв/1,73 м².

Фармакокінетику ганцикловіру після введення валганцикловіру (порошку для орального застосування) також оцінили у двох дослідженнях у новонароджених і немовлят з симптоматичною вродженою ЦМВ-інфекцією. У першому дослідженні 24 новонароджених у віці від 8 до 34 днів отримували ганцикловір 6 мг/кг внутрішньовенно два рази на день.

Підпис
4

Пацієнти потім отримували валганцикловір перорально, доза валганцикловіру, порошку для орального розчину, становила від 14 мг/кг до 20 мг/кг двічі на день, загальна тривалість лікування становила 6 тижнів. Доза валганцикловіру, порошку для орального розчину, 16 мг/кг двічі на день забезпечує експозицію ганцикловіру, порівнянну з такою при застосуванні 6 мг/кг внутрішньовенно двічі на день у новонароджених, а також аналогічну ефективній внутрішньовенній дозі для дорослих 5 мг/кг.

У другому дослідженні 109 новонароджених у віці від 2 до 30 днів отримували по 16 мг/кг валганцикловіру, порошку для орального розчину, два рази на добу протягом 6 тижнів, а потім 96 зі 109 зареєстрованих пацієнтів були рандомізовані для продовження прийому валганцикловіру або плацебо протягом 6 місяців. Проте середня $AUC_{0-12\text{год}}$ була нижче, ніж середні значення $AUC_{0-12\text{год}}$ у першому дослідженні. У таблиці 4 наведено середні значення AUC , C_{max} і $t_{1/2}$, включаючи стандартні відхилення у порівнянні з дорослими.

Таблиця 4. Фармакокінетичні параметри ганцикловіру і валганцикловіру у дітей у порівнянні з дорослими

Фармакокінетичний параметр	Дорослі	Новонароджені і немовлята		
	5 мг/кг ГАН Разова доза (n = 8)	6 мг/кг ГАН Два рази на день (n=19)	16 мг/кг ВАЛ Два рази на день (n=19)	16 мг/кг ВАЛ Два рази на день (n = 100)
$AUC_{0-\infty}$ (мкг · год/л)	25,4 ± 4,32	-	-	-
$AUC_{0-12\text{год}}$ (мкг · год/л)	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C_{max} (мкг · год/мл)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	-
$t_{1/2}$ (год)	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0,55	2,98 ± 1,26	2,98 ± 1,12

ГАН – ганцикловір внутрішньовенно.

ВАЛ – валганцикловір перорально.

Ці дані занадто обмежені, щоб зробити висновки щодо ефективності або надати рекомендації щодо дозування для дітей із вродженою ЦМВ-інфекцією.

Пацієнти літнього віку

Дослідження фармакокінетики валганцикловіру або ганцикловіру у дорослих віком від 65 років не проводилися (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти з порушенням функції нирок

Фармакокінетика ганцикловіру після прийому одноразової пероральної дози 900 мг валганцикловіру оцінювалась у 24 добровольців з порушенням функції нирок без інших патологій.

Таблиця 5. Фармакокінетичні показники ганцикловіру після прийому одноразової пероральної дози 900 мг препарату Валганцикловір у формі таблеток у пацієнтів з різними ступенями порушення функції нирок.

Розрахунковий кліренс креатиніну (мл/хв)	N	Встановлений кліренс (мл/хв), середнє значення ± СВ	$AUC_{\text{останній}}$ (мкг · год/мл), середнє значення ± СВ	Період напіввиведення (год), середнє значення ± СВ
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

Зниження функції нирок призводить до зниження кліренсу ганцикловіру з валганцикловіру з відповідним збільшенням термінального періоду напіввиведення. Таким чином, для

Невсесвідомо
5

пацієнтів з порушенням функції нирок потрібна корекція дози (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі

Для пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, рекомендації щодо дози препарату Валганцикловір не можуть бути надані, оскільки індивідуальна доза препарату Валганцикловір для цих пацієнтів менша, ніж 450 мг, що містяться в таблетці. Таким чином, Валганцикловір у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, не слід застосовувати цим хворим (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Стабільні пацієнти після трансплантації печінки

Фармакокінетика ганцикловіру, утвореного з валганцикловіру, у стабільних пацієнтів після трансплантації печінки вивчалася в одному відкритому перехресному дослідженні (N=28), що складалося із 4 частин. Біодоступність ганцикловіру, утвореного з валганцикловіру, після разової дози 900 мг валганцикловіру, який застосовували після прийому їжі, становила приблизно 60 %. AUC_{0-24год} ганцикловіру була зіставною з такою, що досягалася після внутрішньовенного введення ганцикловіру у дозі 5 мг/кг пацієнтам після трансплантації печінки.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Безпека та ефективність препарату Валганцикловір не були вивчені у пацієнтів з порушенням функції печінки. Печінкова недостатність не повинна впливати на фармакокінетику ганцикловіру, оскільки препарат виводиться нирками, тому жодні конкретні рекомендації з дозування не надаються.

Пацієнти з муковісцидозом

У фармакокінетичному дослідженні I фази за участю пацієнтів після трансплантації легень з муковісцидозом (МВ) або без такого 31 пацієнт (16 з МВ/15 без МВ) отримав після трансплантації профілактику препаратом Валганцикловір у дозі 900 мг/добу. Дослідження показало, що муковісцидоз не мав статистично значущого впливу на загальну середню системну експозицію ганцикловіру в легенях пацієнтів після трансплантації. Експозиція ганцикловіру в легенях пацієнтів після трансплантації була порівнянною з такою, що продемонструвала ефективність у профілактиці ЦМВ-інфекції у інших пацієнтів після трансплантації органів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослим пацієнтам:

- Лікування цитомегаловірусного ретиніту: Валганцикловір показаний для лікування цитомегаловірусного ретиніту у пацієнтів з синдромом набутого імунodefіциту (СНІД).
- Профілактика ЦМВ-інфекції: Валганцикловір показаний для профілактики ЦМВ-інфекції в групах високого ризику ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено трансплантацію нирки, серця, підшлункової залози від ЦМВ-позитивних донорів.

Педіатричним пацієнтам:

- Профілактика ЦМВ-інфекції: Валганцикловір показаний для профілактики ЦМВ-інфекції при трансплантації нирки (пацієнтам від 4 місяців до 16 років), трансплантації серця (пацієнтам від 1 місяців до 16 років), що перебувають в групі високого ризику.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до валганцикловіру, ганцикловіру або до будь-якої з допоміжних речовин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії препаратів та препаратів *in vivo* з валганцикловіром не проводились. Однак, оскільки валганцикловір швидко та широко перетворюється на ганцикловір, очікується взаємодія лікарських засобів, пов'язана з ганцикловіром. Дослідження взаємодії

Не сесія
6

з ганцикловіром проводили у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Після одночасного прийому Валганцикловіру та інших препаратів, що виводяться нирками, у пацієнтів із порушеннями функції нирок може спостерігатися підвищена концентрація ганцикловіру та препарату, який вводять одночасно. Слід здійснювати ретельний моніторинг пацієнтів для виявлення проявів токсичності ганцикловіру та іншого одночасно введеного лікарського засобу.

Встановлені та інші потенційно значущі лікарські взаємодії, проведені з ганцикловіром, наведені в таблиці 6.

Таблиця 6. Встановлені та інші потенційно значущі лікарські взаємодії з ганцикловіром

Назва супутнього препарату	Зміна концентрації ганцикловіру або супутнього препарату	Клінічний ефект
Іміпенем-циластатин	невідомо	Одночасне застосування з іміпенем-циластатин не рекомендовано. Повідомлялося про виникнення судом у пацієнтів, які одночасно приймали ганцикловір та іміпенем-циластатин
Циклоспорин або амфотерицин В	невідомо	Слід моніторити функції нирок при одночасному застосуванні Валганцикловіру з циклоспорином або амфотерицином В через можливе збільшення рівня креатиніну в сироватці крові
Мофетилу мікофенолат	↔ Ганцикловір (у пацієнтів з нормальною функцією нирок) ↔ Мофетилу мікофенолат (у пацієнтів з нормальною функцією нирок)	Через підвищений ризик, пацієнтів слід контролювати на предмет гематологічної та ниркової токсичності
Інші лікарські засоби, які є мієлосупресорами або призводять до порушення функції нирок (наприклад, адріаміцин, дапсон, доксорубіцин, флуцитозин, гідроксисечовина, пентамідин, такролімус, триметоприм / сульфаметоксазол, вінбластин, вінкрисдин та зидовудин)	невідомо	Через ризик підвищення токсичності, зазначені лікарські засоби слід призначати одночасно з валганцикловіром лише у разі, коли очікувана користь від лікування переважає можливі ризики
Диданозин	↔ Ганцикловір ↑ Диданозин	Слід здійснювати ретельний моніторинг пацієнтів для виявлення проявів токсичності диданозину, зокрема пацієнтів з панкреатитом

Пробенецид	↑ Ганцикловір	Необхідно ретельно спостерігати за хворими, які одночасно приймають пробенецид та Валганцикловір, щоб уникнути токсичного впливу ганцикловіру
------------	---------------	---

Особливості застосування.

Гематологічна токсичність

Тяжка лейкопенія, нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, панцитопенія, пригнічення кісткового мозку і апластична анемія спостерігались у пацієнтів, які отримували валганцикловір або ганцикловір. Терапія не повинна розпочинатися, якщо абсолютне число нейтрофілів менше 500 клітин/мкл або кількість тромбоцитів менше 25000/мкл, або рівень гемоглобіну менше 8 г/дл (див. розділ «Побічні реакції»).

Валганцикловір слід застосовувати з обережністю хворим з уже наявною гематологічною цитопенією або з гематологічною цитопенією, пов'язаною з лікарськими засобами, в анамнезі і у пацієнтів, які отримують променеву терапію. Цитопенія може виникати в будь-який час при лікуванні і може погіршуватися при продовженні застосування. Кількість клітин зазвичай починає відновлюватися протягом 3 - 7 днів після відміни препарату. У пацієнтів з важкою лейкопенією, нейтропенією, анемією та/або тромбоцитопенією може бути розглянуто можливість лікування гемопоетичними факторами росту.

Рекомендується в процесі лікування регулярно проводити розгорнутий аналіз крові і підрахунок тромбоцитів, особливо у пацієнтів із порушеннями функції нирок та у пацієнтів, у яких ганцикловір або інші аналоги нуклеозидів раніше призводили до лейкопенії, або у яких кількість нейтрофілів становила на початку лікування менше 1000 клітин/мкл.

Посилений гематологічний контроль може бути виправданим, якщо терапію пероральним ганцикловіром замінено валганцикловіром через збільшення концентрації ганцикловіру в плазмі крові.

Порушення функції нирок

Гостра ниркова недостатність може розвинути у пацієнтів:

- літнього віку з нормальною або порушеною функцією нирок. Слід бути обережними при призначенні Валганцикловіру геріатричним пацієнтам, рекомендовано зменшення дози пацієнтам з порушеною функцією нирок;
- які отримують потенційні нефротоксичні препарати. Слід бути обережними при призначенні Валганцикловіру пацієнтам, які отримують потенційні нефротоксичні препарати.
- з порушеним водним балансом. Слід підтримувати адекватну гідратацію для всіх пацієнтів.

Зменшення дози рекомендується при призначенні Валганцикловіру пацієнтам із нирковою недостатністю.

Валганцикловір не рекомендується застосовувати дорослим пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв).

Порушення функції печінки

Безпека та ефективність валганцикловіру не вивчалися у пацієнтів із порушеннями функції печінки.

Вплив на фертильність

Зважаючи на результати доклінічних досліджень ганцикловіру, вважається ймовірним, що валганцикловір спричиняє тимчасове або постійне пригнічення сперматогенезу у чоловіків та може призвести до порушення фертильності у жінок про що варто попередити пацієнтів.

Тератогенність

Зважаючи на результати доклінічних досліджень ганцикловіру, вважається ймовірним, що валганцикловір може токсично діяти на плід при введенні вагітним жінкам або спричинити вади розвитку плода.

Несенко 8

Рекомендовано жінкам репродуктивного віку використовувати ефективну контрацепцію під час лікування та протягом щонайменше 30 днів після лікування. Чоловікам слід рекомендувати практикувати бар'єрну контрацепцію під час лікування і принаймні 90 днів після нього (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Мутагенність, канцерогенність

У дослідженнях ганцикловіру на тваринах була встановлена його мутагенна і канцерогенна дія. Таким чином, Валганцикловір слід розглядати як потенційний канцероген для людей.

Перехресна гіперчутливість

Через подібність хімічної структури ганцикловіру з ацикловіром та пенцикловіром можливе виникнення реакції перехресної гіперчутливості між цими засобами. Тому слід з обережністю призначати препарат Валганцикловір пацієнтам із відомою гіперчутливістю до ацикловіру або пенцикловіру (або до їхніх проліків – валацикловіру або фамцикловіру відповідно).

Відмінність в біодоступності пероральної форми ганцикловіру

Біодоступність ганцикловіру після застосування одноразової дози 900 мг валганцикловіру становить приблизно 60 %, порівняно з приблизно 6 % після перорального застосування 1000 мг ганцикловіру (у вигляді капсул). Надмірна доза ганцикловіру може спричинити загрозові для життя побічні реакції. Тому суворе дотримання рекомендацій з дозування необхідно на початку терапії, при переході з індукційної на підтримувальну терапію і для пацієнтів, які можуть переходити з перорального застосування ганцикловіру на валганцикловір, оскільки останній не може бути замінений на ганцикловір за принципом один на другий. Пацієнтів, які переходять з прийому капсул ганцикловіру, слід інформувати про ризик передозування, якщо вони застосовуватимуть більшу, ніж призначено, кількість таблеток препарату Валганцикловір (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Передозування»).

Застосування з іншими лікарськими засобами

Судоми були зареєстровані у пацієнтів, які приймають іміпенем-циластатин і ганцикловір. Валганцикловір не слід застосовувати одночасно з іміпенемом-циластатином, якщо потенційна користь не переважає потенційні ризики (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо пацієнти отримували Валганцикловір і 1) диданозин, 2) препарати, які, як відомо, чинять міелосупресію (наприклад, зидовудин) або 3) речовини, що порушують функції нирок, слід уважно стежити за ознаками адитивної токсичності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Контрольоване клінічне дослідження застосування валганцикловіру для профілактичного лікування ЦМВ-інфекції при трансплантації не включало пацієнтів після трансплантації легенів і кишечника. Таким чином, досвід щодо таких пацієнтів після трансплантації обмежений.

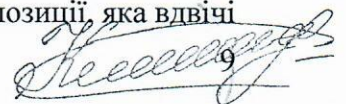
Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності. Надходження лікарського засобу у навколишнє середовище необхідно звести до мінімуму. Лікарський засіб не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану «систему збору відходів» при наявності такої.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Підсумок ризику

Після перорального прийому валганцикловір (проліки) перетворюється на ганцикловір (активний препарат), а отже, очікується, що валганцикловір матиме репродуктивну токсичну дію, подібну до ганцикловіру. У дослідженнях на тваринах ганцикловір призводив до токсичності у материнського організму і плода, ембріо-фетальної смертності у вагітних мишей та кроликів, а також тератогенності у кроликів при експозиції, яка вдвічі



перевищувала рекомендовану для людини. Немає доступних даних щодо застосування валганцикловіру або ганцикловіру вагітним жінкам для встановлення наявності або відсутності ризику, пов'язаного з лікарським засобом. Фактори ризику серйозних вроджених вад та викидня невідомі. Однак, вірогідність ризику основних вроджених вад становить 2-4 %, а ризик викидня - 15-20 % за даними клінічно визначених вагітностей. Рекомендовано повідомити вагітним жінкам про потенційний ризик для плода (див. розділ «Особливості застосування»).

Клінічні дані

Ризик, пов'язаний із захворюваннями матері та/або ембріона/плода

Більшість материнських ЦМВ-інфекцій протікають безсимптомно або вони можуть бути пов'язані із мононуклеозоподібним синдромом. Однак у пацієнтів з ослабленим імунітетом (тобто пацієнтів з трансплантацією або хворих на СНІД) зараження ЦМВ може бути симптоматичним та призвести до значної материнської захворюваності та смертності. Передача ЦМВ плоду є наслідком віремії матері та трансплацентарного інфікування. Перинатальна інфекція також може виникнути внаслідок інфікування новонародженого при проходженні через пологові шляхи. Приблизно 10 % дітей із вродженою ЦМВ-інфекцією мають симптоми при народженні. Смертність у цих немовлят становить близько 10 % і приблизно у 50-90 % новонароджених виявляють в подальшому інші патології, включаючи розумову відсталість, сенсоневральну втрату слуху, мікроцефалію, судоми та інші медичні проблеми. Ризик вродженої ЦМВ-інфекції в результаті первинної материнської ЦМВ-інфекції може бути вищим і важчим, ніж ризик реактивації ЦМВ у матері.

Доклінічні дані

При застосуванні тваринам ганцикловіру у дозах, що вдвічі перевищували рекомендовані для організму людини (усі представлені порівняння доз засновані на AUC людини після одноразової внутрішньовенної інфузії 5 мг/кг ганцикловіру), спостерігали ознаки токсичності для материнського організму та ембріонального плоду у вагітних мишей та кроликів, а також тератогенність у кроликів. Резорбцію плоду виявили приблизно у 85 % кроликів та мишей. У кроликів спостерігалася підвищена ембріо-фетальна смертність, затримка росту плода та структурні аномалії багатьох органів плода, включаючи: піднебіння (щілина піднебіння), очі (анеофтальмія/мікрофтальмія), мозок (гідроцефалія), щелепа (брахігнатія), нирки та підшлункова залоза (апластичність органів). Підвищена ембріо-фетальна смертність спостерігалася також у мишей. Щоденні внутрішньовенні дози, приблизно в 1,7 рази більше рекомендованих для людини (на основі AUC), введені самкам мишей перед спаровуванням, під час виношування плоду та під час лактації, спричиняли гіпоплазію яєчок та насінних бульбашок у нащадків чоловічої статі, а також патологічні зміни у негландулярній області шлунка.

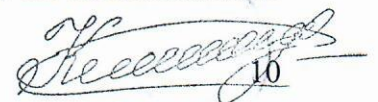
Дані *ex-vivo* моделі з плацентою показали, що ганцикловір проникає через плаценту людини. У діапазоні концентрацій від 1 мг/мл до 10 мг/мл перехід препарату через плаценту несе ненасичуваний характер і здійснюється за допомогою пасивної дифузії.

Годування груддю

Невідомо, чи ганцикловір виділяється з грудним молоком у жінок, але можливість екскреції ганцикловіру в материнське молоко і серйозних побічних реакцій у немовляти не можна виключати. Дані, отримані у ході досліджень на тваринах, показують, що ганцикловір екскретується в молоко в період лактації у шурів. Таким чином, грудне вигодовування під час застосування валганцикловіру слід припинити.

Контрацепція у чоловіків та жінок

У зв'язку з можливою репродуктивною токсичністю і тератогенністю жінки репродуктивного віку повинні отримати консультацію щодо необхідності ефективної контрацепції під час лікування та щонайменше протягом 30 днів після лікування. Чоловікам слід рекомендувати використовувати бар'єрні методи контрацепції під час та щонайменше


10

протягом 90 днів після лікування валганцикловіром (див. розділ «Особливості застосування»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження впливу на здатність керувати автомобілем і використовувати інші механізми не проводилися.

Судоми, запаморочення та сплутаність свідомості були зареєстровані під час застосування препарату валганцикловір та/або ганцикловір. Якщо виникають такі прояви, вони можуть вплинути на здатність виконувати роботу, що вимагає пильності, в тому числі на здатність пацієнта керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Загальна інформація про дозування

- Дорослі пацієнти повинні використовувати таблетки валганцикловіру, а не оральний розчин.
- Валганцикловір таблетки слід приймати під час їжі.

Рекомендована доза у дорослих пацієнтів із нормальною функцією нирок

Лікування ЦМВ-ретиніту:

- Індукційна терапія: Рекомендована доза становить 900 мг (дві таблетки по 450 мг), приймати всередину двічі на добу протягом 21 дня.
- Підтримувальна терапія: Після індукційного лікування або у дорослих пацієнтів з неактивним ЦМВ-ретинітом рекомендована доза становить 900 мг (дві таблетки по 450 мг), приймати всередину один раз на добу.

Профілактика хвороби ЦМВ:

- Для дорослих пацієнтів, яким трансплантовано серце або нирки та підшлункову залозу, рекомендовано 900 мг (дві таблетки по 450 мг) приймати всередину один раз на добу, починаючи протягом 10 днів після трансплантації і продовжуючи до 100 днів після трансплантації.
- Для дорослих пацієнтів, яким було проведено трансплантацію нирки, рекомендована доза становить 900 мг (дві таблетки по 450 мг), приймати всередину один раз на добу, починаючи протягом 10 днів після трансплантації і продовжуючи до 200 днів після трансплантації.

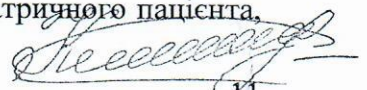
Рекомендована доза у педіатричних пацієнтів

Профілактика ЦМВ-інфекції при трансплантації нирки у дітей: Для пацієнтів з трансплантацією нирок віком від 4 місяців до 16 років рекомендовану дозу приймати один раз на добу (7 × ППТ × КК), лікування починати протягом 10 днів після трансплантації і до 200 днів після трансплантації.

Профілактика ЦМВ-інфекції при трансплантації серця у дітей: Для пацієнтів з трансплантацією серця віком від 1 місяця до 16 років рекомендовану дозу приймати один раз на добу (7 × ППТ × КК), лікування починати протягом 10 днів після трансплантації і до 100 днів після трансплантації.

Рекомендована доза валганцикловіру один раз на день визначається за площею поверхні тіла (ППТ) і кліренсом креатиніну (КК), вирахуванням за модифікованою формулою Шварца, і розраховується за допомогою рівняння нижче:

Доза для дитини (мг) = $7 \times \text{ППТ} \times \text{КК}$ (розрахована за модифікованою формулою Шварца). Якщо розрахований кліренс креатиніну Шварца перевищує 150 мл/хв/1,73 м², тоді в рівнянні слід використовувати максимальне значення 150 мл/хв/1,73 м². Значення к, використані у модифікованій формулі Шварца, базуються на віці педіатричного пацієнта, як показано в таблиці 7.


11

$$\text{ППТ за Мостеллером (м}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Зріст (см)} \times \text{Маса (кг)}}{3600}};$$

$$\text{Кліренс креатиніну за Шварцом (мл / хв / 1,73м}^2\text{)} = \frac{k \times \text{Зріст (см)}}{\text{Сироватковий креатинін (мг / дл)}}$$

Таблиця 7. k-значення відповідно до віку дитини*

к-значення	Вік дитини
0,33	Немовлята віком до 1 року з низькою вагою при народженні, що не відповідає гестаційному віку
0,45	Немовлята віком до 1 року з вагою при народженні відповідно до гестаційного віку
0,45	діти віком < 2 років
0,55	хлопчики віком від 2 до 13 років дівчатка віком від 2 до 16 років
0,7	хлопчики віком від 13 до 16 років

* Наведені значення k ґрунтуються на методі Яффе для вимірювання рівня креатиніну в сироватці крові і можуть вимагати корекції при застосуванні ферментативних методів¹.

Слід регулярно контролювати рівень креатиніну в сироватці крові та враховувати зміни у зрості та масі тіла для того щоб коригувати дозу протягом періоду профілактики.

Усі розраховані дози слід округляти з точністю до 10 мг для визначення фактично доставленої дози. Якщо розрахована доза перевищує 900 мг, слід ввести максимальну дозу 900 мг. Валганцикловір, оральний розчин є кращим препаратом, оскільки він забезпечує можливість введення дози, розрахованої за формулою вище; однак таблетки валганцикловіру можна застосовувати, якщо розраховані дози не перевищують 10 % від наявної кількості в таблетці (450 мг). Наприклад, якщо розрахована доза становить від 405 мг до 495 мг, можна взяти одну таблетку по 450 мг. Перед призначенням таблеток валганцикловіру педіатричним пацієнтам слід оцінити здатність ковтати таблетки.

Рекомендована доза у дорослих пацієнтів з нирковою недостатністю

Під час лікування слід регулярно контролювати рівень креатиніну в сироватці крові або очікуваний кліренс креатиніну. Рекомендації щодо дозування для дорослих пацієнтів із зниженою нирковою функцією наведені в таблиці 8. Для пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі (кліренс креатиніну <10 мл/хв), рекомендація щодо дози не може бути надана (див. розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 8. Дозування препарату Валганцикловір, таблетки по 450 мг відповідно до кліренсу креатиніну

Кліренс ² креатиніну (мл/хв)	Індукційна доза валганцикловіру	Підтримувальна/профілактична доза валганцикловіру
≥ 60	900 мг (2 таблетки) два рази на день	900 мг (2 таблетки) один раз на день
40-59	450 мг (1 таблетка) два рази на день	450 мг (1 таблетка) один раз на день
25-39	450 мг (1 таблетка) один раз на день	450 мг (1 таблетка) кожні 2 дні
10-24	450 мг (1 таблетка) кожні 2 дні	450 мг (1 таблетка) два рази на тиждень
<10 (на гемодіалізі)	Не рекомендується	Не рекомендується

Кліренс креатиніну (мл/хв) може бути вирахований за рівнем креатиніну в сироватці крові за такими формулами:

$$\text{Для чоловіків} = \frac{(140 - \text{вік [років]}) \times (\text{маса тіла [кг]})}{(72) \times (0,011 \times \text{креатинін сироватки крові [мкмоль/л]})}$$

$$\text{Для жінок} = 0,85 \times \text{значення у чоловіків}$$

Дозування у педіатричних хворих із порушеннями функції нирок може здійснюватися із застосуванням рекомендованих рівнянь, оскільки КК є складовою при розрахунку.

Поводження та утилізація

Слід бути обережними при роботі з таблетками валганцикловіру. Таблетки не слід ламати або подрібнювати. Оскільки валганцикловір вважається потенційно тератогенним та канцерогенним для людини, слід дотримуватися обережності при роботі з таблетками. Слід уникати прямого контакту з подрібненими таблетками, порошком для розчину для прийому всередину та готовим розчином для прийому всередину зі шкірою або слизовими оболонками. У разі такого контакту ретельно промити місце контакту водою з милом та ретельно промити очі простою водою.

Оскільки ганцикловір має деякі властивості протипухлинних засобів (тобто канцерогенність та мутагенність), слід поводитись та утилізувати валганцикловір відповідно до рекомендацій для протипухлинних препаратів.

Діти.

Застосування Валганцикловіру для профілактики ЦМВ-інфекцій у дітей з трансплантацією нирки від 4 місяців до 16 років базується на двох непорівняльних дослідженнях, проведених у пацієнтів від 4 місяців до 16 років віку. Дослідження 1 було дослідженням безпеки та фармакокінетики у педіатричних хворих з трансплантацію паренхіматозних органів. Валганцикловір вводили один раз на день протягом 10 днів після трансплантації протягом максимум 100 днів після трансплантації. Дослідження 2 було дослідженням безпеки та переносимості, коли валганцикловір вводили один раз на день протягом 10 днів після трансплантації протягом максимум 200 днів після трансплантації у дітей з трансплантацією нирки. Результати цих досліджень були підтверджені попередньою демонстрацією ефективності у дорослих пацієнтів.

Застосування валганцикловіру для профілактики ЦМВ-інфекцій у дітей з трансплантацією серця у віці від 1 місяця до 16 років базується на двох дослідженнях (Дослідження 1, описане вище та Дослідження 3) і було підтверджене попередньою демонстрацією ефективності у дорослих пацієнтів. Дослідження 3 було дослідженням фармакокінетики та безпеки валганцикловіру у пацієнтів з трансплантацією серця віком до 4 місяців, які отримували разову дозу перорального розчину валганцикловіру кожні два дні. На основі наявних фармакокінетичних даних педіатричних та дорослих пацієнтів була розроблена фізіологічно заснована фармакокінетична модель (РВРК) для визначення дозування у пацієнтів з трансплантацією серця віком до 1 місяця. Однак через невизначеність у модельних прогнозах для новонароджених, валганцикловір не призначений для профілактики у цій віковій групі.

Безпека та ефективність валганцикловіру не встановлені для профілактики ЦМВ-інфекції пацієнтам при трансплантації печінки, трансплантації нирки віком до 4 місяців, трансплантації серця віком до 1 місяця, у дітей зі СНІД та ЦМВ-ретинітом та у немовлят із вродженою ЦМВ-інфекцією.

Ефективність та безпека внутрішньовенного введення ганцикловіру та валганцикловіру не встановлені для лікування вродженої ЦМВ-інфекції у немовлят, а оскільки подібних



захворювань не спостерігається у дорослих; тому ефективність внутрішньовенного застосування ганцикловіру дорослим не може бути екстрапольована.

Передозування.

Очікується, що передозування валганцикловіру може спричинити збільшення ниркової токсичності (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Гемодіаліз та гідратація можуть бути корисними для зменшення плазмової концентрації у пацієнтів, які отримали надмірну дозу валганцикловіру.

Рекомендовано розглянути питання використання гемопоетичних факторів росту (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про передозування, у тому числі летальні, у разі внутрішньовенного введення ганцикловіру були отримані у ході клінічних дослідженнях і під час постмаркетингового спостереження. В деяких з цих випадків не було жодних негативних ефектів. У більшості пацієнтів розвинулись один або декілька з нижченаведених побічних ефектів:

- гематологічна токсичність: мієлосупресія, зокрема панцитопенія, пригнічення функції кісткового мозку, лейкопенія, нейтропенія, гранулоцитопенія;
- гепатотоксичність: гепатит, розлад функції печінки;
- ниркова токсичність: посилення гематурії у пацієнтів з раніше існуючим порушенням функції нирок, гостра ниркова недостатність, підвищення рівня креатиніну;
- шлунково-кишкова токсичність: біль у животі, діарея, блювота;
- нейротоксичність: генералізований тремор, судоми.

Побічні реакції.

Наступні серйозні побічні реакції обговорюються більш докладно в інших розділах цієї інструкції:

- Гематологічна токсичність (див. розділ «Особливості застосування»).
- Гостра ниркова недостатність (див. розділ «Особливості застосування»).
- Вплив на фертильність (див. розділ «Особливості застосування»).
- Тератогенність (див. розділ «Особливості застосування»).
- Мутагенність та канцерогенність (див. розділ «Особливості застосування»).

Найпоширенішими побічними реакціями та лабораторними відхиленнями, про які повідомлялося з показником більше або дорівнює 20 % дорослих пацієнтів, при застосуванні валганцикловіру, є: діарея, гарячка, втома, нудота, тремор, нейтропенія, анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, головний біль, безсоння, інфекція сечовивідних шляхів та блювота. Найпоширенішими побічними реакціями та лабораторними відхиленнями, про які повідомлялося з показником більше або дорівнює 20 % педіатричних пацієнтів при трансплантації паренхіматозних органів, які отримували валганцикловір, є: діарея, гарячка, інфекція верхніх дихальних шляхів, інфекція сечовивідних шляхів, блювота, нейтропенія, лейкопенія та головний біль.

Дані клінічних досліджень

Оскільки клінічні дослідження проводяться в дуже різних умовах, показники побічних реакцій, що спостерігаються в клінічних випробуваннях препарату, не можуть бути безпосередньо порівняні з показниками в клінічних дослідженнях іншого препарату і можуть не відображати показники, які спостерігаються в терапевтичній практиці.

Валганцикловір є проліками ганцикловіру, який швидко і інтенсивно метаболізується до ганцикловіру після перорального застосування. Небажані ефекти, пов'язані із застосуванням ганцикловіру, можна очікувати у разі застосування валганцикловіру.

Побічні реакції у дорослих:

Лікування ЦМВ-ретиніту у хворих на СНІД: У клінічному дослідженні для лікування ЦМВ-ретиніту у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували таблетки валганцикловіру

(n = 79) або внутрішньовенний ганцикловір (n = 79) протягом 28 днів рандомізованої терапії (21-денна індукційна доза та 7-денна підтримуюча доза) повідомлялося про наступні побічні реакції: діарея (16 %, 10 %), нудота (8 %, 14 %) та головний біль (9 %, 5 %). Частота побічних реакцій була подібною між групою, в якій пацієнти отримували таблетки валганцикловіру, та групою, яка отримувала внутрішньовенно ганцикловір. Частота нейтропенії (кількість менше 500/мкл) становила 11 % для пацієнтів, які отримували таблетки валганцикловіру, порівняно з 13 % для пацієнтів, які отримували внутрішньовенно ганцикловір. Анемія (гемоглобін менше 8 г/дл) спостерігалася у 8 % пацієнтів у кожній групі. Інші лабораторні відхилення мали місце з однаковими частотами в двох групах. Про побічні реакції та лабораторні відхилення повідомлялося у двох відкритих клінічних дослідженнях за участю 370 пацієнтів, які отримували підтримуючу терапію таблетками валганцикловіру 900 мг один раз на день. Приблизно 252 (68 %) з цих пацієнтів отримували таблетки валганцикловіру понад 9 місяців (максимальна тривалість - 36 місяців). У таблицях 9 та 10 наведено узагальнену інформацію про побічні реакції та відхилення лабораторних показників цих пацієнтів.

Таблиця 9. Узагальнена інформація про побічні реакції, які спостерігались у $\geq 5\%$ пацієнтів, яким застосовували підтримуючу терапію таблетками валганцикловіру при ЦМВ-ретиніті

Побічні реакції відповідно до систем організму	Пацієнти з ЦМВ-ретинітом
	Валганцикловір, таблетки (n = 370) %
Шлунково-кишковий тракт	
Діарея	41
Нудота	30
Блювота	21
Біль в животі	15
Загальні розлади та порушення в місці введення	
Гарячка	31
Порушення з боку нервової системи	
Головний біль	22
Безсоння	16
Периферична нейропатія	9
Парестезія	8
Порушення з боку органів зору	
Відшарування сітківки	15

Таблиця 10. Узагальнена інформація про відхилення лабораторних показників у пацієнтів, яким застосовували підтримуючу терапію таблетками валганцикловіру при ЦМВ-ретиніті

Лабораторні відхилення	Пацієнти з ЦМВ-ретинітом
	Валганцикловір, таблетки (n = 370) %
Нейтропенія: кількість нейтрофілів/мкл	
< 500	19
500 - < 750	17
750 - < 1000	17
Анемія: гемоглобін г/дл	
< 6,5	7

Генератор 15

6,5 - < 8,0	13
8,0 - < 9,5	16
Тромбоцитопенія: кількість тромбоцитів/мкл	
< 25000	4
25000 - < 50000	6
50000 - < 100000	22
Креатинін: мг/дл	
> 2,5	3
> 1,5 – 2,5	12

Профілактика ЦМВ-інфекції у пацієнтів з трансплантацією паренхіматозних органів:

У таблиці 11 представлені вибрані побічні реакції незалежно від ступеня тяжкості із частотою, що перевищує або дорівнює 5 % (до 28 днів після дослідного лікування), де пацієнти з трансплантованими серцем, нирками, підшлунковою залозою та печінкою отримували таблетки валганцикловір (n = 244) або пероральний ганцикловір (n = 126) до 100-го дня після трансплантації. Більшість побічних реакцій були легкого або помірного ступеня важкості.

Таблиця 11. Інформація про побічні реакції 1-4 ступенів, про які повідомлялося у ≥ 5 % дорослих пацієнтів, з трансплантацією паренхіматозних органів

Побічні реакції	Валганцикловір, таблетки (n = 244) %	Ганцикловір, оральний розчин (n = 126) %
З боку шлунково-кишкового тракту		
Діарея	30	29
Нудота	23	23
Блювота	16	14
З боку нервової системи		
Тремор	28	25
Головний біль	22	27
Безсоння	20	16
Загальні розлади та порушення в місці введення		
Гарячка	13	14

У таблиці 12 наведені побічні реакції незалежно від ступеня тяжкості із частотою, що перевищує або дорівнює 5 %, в іншому клінічному дослідженні, коли пацієнти з трансплантацією нирки отримували або валганцикловір один раз на день, починаючи з 10-го дня після трансплантації і до 100-го дня після трансплантації, а потім 100 днів плацебо або валганцикловір один раз на день до 200-го дня після трансплантації. Загальний профіль безпеки валганцикловіру не змінився із продовженням профілактики до 200-го дня після трансплантації нирки у пацієнтів із високим ризиком.

Таблиця 12. Інформація про побічні реакції 1-4 ступенів, про які повідомлялося у $\geq 5\%$ дорослих пацієнтів, з трансплантацією нирок

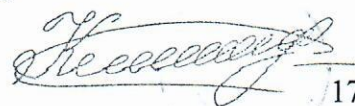
Побічні реакції	Валганцикловір, таблетки 100-й день після трансплантації (n = 164) %	Валганцикловір, таблетки 200-й день після трансплантації (n = 156) %
З боку шлунково-кишкового тракту		
Діарея	26	31
Нудота	11	11
Блювота	3	6
З боку нервової системи		
Тремор	12	17
Головний біль	10	6
Безсоння	7	6
Загальні розлади та порушення в місці введення		
Гарячка	12	9

У таблицях 13 та 14 наведені дані лабораторних відхилень, про які повідомлялося при застосуванні таблеток валганцикловіру під час двох досліджень у пацієнтів з трансплантацією паренхіматозних органів.

Таблиця 13. Дані лабораторних відхилень, про які повідомлялося у дослідженні дорослих пацієнтів з трансплантацією паренхіматозних органів*

Лабораторні відхилення	Валганцикловір, таблетки (n = 244) %	Ганцикловір, оральний розчин (n = 126) %
Нейтропенія: кількість нейтрофілів/мкл		
< 500	5	3
500 - < 750	3	2
750 - < 1000	5	2
Анемія: гемоглобін г/дл		
< 6,5	1	2
6,5 - < 8,0	5	7
8,0 - < 9,5	31	25
Тромбоцитопенія: кількість тромбоцитів/мкл		
< 25000	0	2
25000 - < 50000	1	3
50000 - < 100000	18	21
Креатинін: мг/дл		
> 2,5	14	21
> 1,5 – 2,5	45	47

* Лабораторні відхилення про які повідомлялося в дослідженнях.



Таблиця 14. Дані лабораторних відхилень, про які повідомлялося у дослідженні дорослих пацієнтів з трансплантацією нирки*

Лабораторні відхилення	Валганцикловір, таблетки 100-й день після трансплантації (n = 164) %	Валганцикловір, таблетки 200-й день після трансплантації (n = 156) %
Нейтропенія: кількість нейтрофілів/мкл		
< 500	9	10
500 - < 750	6	6
750 - < 1000	7	5
Анемія: гемоглобін г/дл		
< 6,5	0	1
6,5 - < 8,0	5	1
8,0 - < 9,5	17	15
Тромбоцитопенія: кількість тромбоцитів/мкл		
< 25000	0	0
25000 - < 50000	1	0
50000 - < 100000	7	3
Креатинін: мг/дл		
> 2,5	17	14
> 1,5 – 2,5	50	48

* Лабораторні відхилення про які повідомлялося в дослідженнях.

Інші побічні реакції лікарського засобу валганцикловір за даними клінічних досліджень у пацієнтів з ЦМВ-ретинітом та трансплантацією паренхіматозних органів.

Інші побічні реакції при застосуванні валганцикловіру у клінічних дослідженнях у пацієнтів із ЦМВ-ретинітом, та трансплантацією паренхіматозних органів, які мали місце принаймні у 5 % пацієнтів, перелічені нижче.

Порушення з боку органів зору: відшарування сітківки, біль в очах.

Шлунково-кишкові розлади: диспепсія, запор, здуття живота, виразка в роті.

Загальні розлади та порушення в місці введення: втома, біль, погане самопочуття, астенія, озноб, периферичні набряки.

Гепатобіліарні розлади: порушення функції печінки.

Інфекції та інвазії: кандидозні інфекції, включаючи кандидоз порожнини рота, інфекції верхніх дихальних шляхів, грип, інфекції сечовивідних шляхів, фарингіт/назофарингіт, післяопераційна ранова інфекція.

Травма, отруєння та ускладнення при проведенні оперативних втручань: післяопераційні ускладнення, секречія рани.

Порушення обміну речовин та харчування: зниження апетиту, гіперкаліємія, гіпофосфатемія, зниження ваги.

Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: біль у спині, міалгія, артралгія, м'язові спазми.

Порушення з боку нервової системи: безсоння, периферична нейропатія, запаморочення.

Психічні розлади: депресія, тривога.

Порушення з боку нирок та сечовиділення: ниркова недостатність, зниження кліренсу креатиніну в нирках, збільшення рівня креатиніну в крові, гематурія.

Порушення з боку органів дихання та середостіння: кашель, задишка.

Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини: дерматит, нічне потовиділення, свербіж.

Потв. [підпис]

Порушення з боку судин: гіпотонія.

Інші побічні реакції при застосуванні валганцикловіру у клінічних дослідженнях у пацієнтів із ЦМВ-ретинітом, та трансплантацією паренхіматозних органів, які мали місце менше, ніж у 5 % пацієнтів, перелічені нижче.

Порушення з боку крові та лімфатичної системи: фебрильна нейтропенія, панцитопенія, пригнічення функції кісткового мозку (включаючи апластичну анемію).

З боку серцево-судинної системи: аритмії.

Порушення з боку органів суху та вестибулярного апарату: глухота.

Порушення з боку органів зору: макулярний набряк.

Шлунково-кишкові розлади: панкреатит.

Крововиливи: потенційно небезпечні для життя кровотечі, пов'язані з тромбоцитопенією.

Порушення з боку імунної системи: гіперчутливість.

Інфекції та інвазії: целюліт, сепсис.

Травма, отруєння та ускладнення при проведенні оперативних втручань: післяопераційний біль, розходження країв рани.

Лабораторні дослідження: підвищення рівнів аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази.

Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: біль у кінцівках.

Порушення з боку нервової системи: судоми, дисгезія (порушення смаку).

Психічні розлади: стан сплутаності свідомості, збудження, психотичний розлад, галюцинації.

Порушення з боку нирок та сечовивідних органів: ниркова недостатність.

Побічні реакції у педіатричних пацієнтів:

Прийом таблеток валганцикловіру вивчали у 179 педіатричних пацієнтів з трансплантацією паренхіматозних органів, які мали ризик розвитку ЦМВ-інфекції (у віці від 3 тижнів до 16 років), і у 24 новонароджених із симптомами вродженої ЦМВ-інфекції (віком від 8 до 34 днів) при тривалому застосуванні ганцикловіру від 2 до 200 днів.

Профілактика ЦМВ-інфекції у педіатричних пацієнтів з трансплантацією паренхіматозних органів:

У пацієнтів з трансплантацією паренхіматозних органів при застосуванні валганцикловіру до 100-го дня після трансплантації найчастіше повідомлялося (>10 % пацієнтів) про наступні побічні реакції (незалежно від серйозності): діарея, гарячка, інфекція верхніх дихальних шляхів, блювота, анемія, нейтропенія, запор та нудота.

Найчастіше повідомлялося про побічні реакції (>10 % пацієнтів) у дітей, які отримували валганцикловір до 200-го дня після трансплантації нирки: інфекція верхніх дихальних шляхів, інфекція сечовивідних шляхів, діарея, лейкопенія, нейтропенія, головний біль, біль у животі, тремор, гарячка, анемія, підвищення рівня креатиніну в крові, блювота та гематурія.

У дітей і дорослих після трансплантації паренхіматозних органів загальний профіль безпеки був схожий. Однак деякі побічні реакції та лабораторні відхилення, такі як інфекція верхніх дихальних шляхів, гарячка, назофарингіт, анемія та біль у животі, частіше спостерігали у педіатричних пацієнтів, ніж у дорослих. Також повідомляли про дещо вищу порівняно з дорослими частоту нейтропенії у двох дослідженнях у дітей після трансплантації паренхіматозних органів, але не було жодної кореляції між нейтропенією та інфекційними проявами у педіатричній популяції.

Дані постмаркетингового спостереження

Наступні побічні реакції були виявлені під час постреєстраційного використання валганцикловіру. Оскільки про ці реакції повідомляється добровільно від популяції невизначеного розміру, не завжди можливо достовірно оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок із впливом лікарського засобу. Оскільки валганцикловір

швидко та у великій кількості перетворюється на ганцикловір, будь-які побічні реакції, пов'язані з ганцикловіром, можуть також виникати з валганцикловіром:

- Анафілактичні реакції.
- Агранулоцитоз.
- Гранулоцитопенія.

Загалом, побічні реакції, про які повідомлялося під час постмаркетингового застосування валганцикловіру, були подібними до тих, що були виявлені під час клінічних випробувань.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 20 °C до 25 °C (від 68 °F до 77 °F); допустимий температурний режим від 15 °C до 30 °C (від 59 °F до 86 °F).

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 60 таблеток у пляшці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ципла Лімітед

Cipla Limited

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Юніт-II, Плот № А-42 МІДС, Паталганга, Дістрікт Раїгад, Махараштра, 410 220, Індія
Unit-II, Plot No. A-42 MIDC, Patalganga, District Raigad, Maharashtra, 410 220, India

Заявник.

М.БІОТЕК ЛІМІТЕД

M.BIOTECH LIMITED

Місцезнаходження заявника.

Гледстоун Хауз, 77-79 Хай Стріт, Егам ТВ20 9ГИ, Суррей, Велика Британія
Gladstone House, 77-79 High Street, Egham TW20 9HY, Surrey, United Kingdom

Дата останнього перегляду.

