

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
09.10.2015 № 661
Реєстраційне посвідчення
№ UA/14688/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ВАЛЬЦИТ®
(VALCYTE®)

Склад:

діюча речовина: valganciclovir;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить валганцикловіру 450,0 мг у вигляді валганцикловіру гідрохлориду 496,3 мг;

допоміжні речовини: повідон К-30, кросповідон, целюлоза мікрокристалічна, порошок кислоти стеаринової;

оболонка таблетки: гіпромелоза 3 сР, гіпромелоза 6 сР, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 400, заліза оксид червоний (Е 172), полісорбат 80.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: випуклі, овальні таблетки, вкриті плівковою оболонкою рожевого кольору, розміром 7,8 x 16,5 мм, з відбитком зверху VGC та відбитком знизу 450.

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 (пролікамі) 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-Барр (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. 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 Вальцит[®] 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 Вальцит[®].

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.

Всмоктування

Валганцикловір є проліками ганцикловіру. Він добре всмоктується з 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)	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 наведені у таблиці 2.

Таблиця 2. Фармакокінетичні параметри у пацієнтів після трансплантації паренхіматозних органів після щоденного перорального прийому ганцикловіру і валганцикловіру

Параметр	Ганцикловір (1000 мг 2 рази на добу) n = 82	Валганцикловір (900 мг 1 раз на добу) n = 161
		Ганцикловір
AUC _(0-24 год) (мкг.год/мл)	28,0 ± 10,9	46,3 ± 15,2
C _{max} (мкг/мл)	1,4 ± 0,5	5,3 ± 1,5

Системна експозиція ганцикловіру в серці, нирках і печінці реципієнтів була подібна після перорального прийому валганцикловіру відповідно до алгоритму дозування з урахуванням ниркової функції.

Ефект їжі

Дозопропорційність стосовно AUC ганцикловіру після прийому валганцикловіру в діапазоні доз від 450 до 2625 мг була продемонстрована тільки в умовах після прийому їжі. Коли валганцикловір застосовували з їжею в рекомендованій дозі 900 мг, були встановлені більш високі ніж при прийомі натще значення як середньої AUC ганцикловіру (близько 30 %), так і середньої C_{max} ганцикловіру (близько 14 %). Крім того, індивідуальні відмінності у впливі ганцикловіру зменшуються при прийомі препарату Вальцит® з їжею. В клінічних дослідженнях Вальцит® застосовувався тільки з їжею. Тому рекомендується Вальцит® застосовувати з їжею (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл

Через швидке перетворення валганцикловіру на ганцикловір зв'язування з білками валганцикловіру не було визначено. Зв'язування з білками плазми ганцикловіру становило 1-2 % для концентрацій препарату від 0,5 до 51 мкг/мл. Сталий об'єм розподілу (V_d) ганцикловіру після внутрішньовенного введення становив 0,680 ± 0,161 л/кг (n = 114).

Біотрансформація

Валганцикловір швидко і активно метаболізується в ганцикловір; жодних інших метаболітів не було виявлено. Після одноразового перорального прийому 1000 мг радіоактивного міченого ганцикловіру частка жодного із метаболітів не становила більше 1-2 % радіоактивності, що визначалась у калі та сечі.

Виведення

Вальцит®, як і ганцикловір, виводиться переважно завдяки нирковій екскреції шляхом клубочкової фільтрації та активної канальцевої секреції. Нирковий кліренс становить 81,5 % ± 22 % (n = 70) з системного кліренсу ганцикловіру. Ретроспективні байєсовські оцінки для популяції означають, що явний кліренс ганцикловіру у хворих з КК > 60 мл/хв складає 14,05 ± 4,13 л/год. У пацієнтів з порушеннями функції нирок середній явний кліренс ганцикловіру становить 8,46 ± 1,67 л/год (КК від 40 до 60 мл/хв) і 7,00 ± 1,08 л/год (КК від 25 до 40 мл/хв).

Період напіввиведення ганцикловіру, похідного з валганцикловіру, становить 4,1 ± 0,9 години у ВІЛ- та ЦМВ-серопозитивних пацієнтів.

Фармакокінетика в особливих клінічних популяціях

Пацієнти з порушенням функції нирок

Зниження функції нирок приводить до зниження кліренсу ганцикловіру з валганцикловіру

з відповідним збільшенням періоду напіввиведення. Таким чином, для хворих з порушенням функції нирок потрібна корекція дози (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі

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

Пацієнти з порушенням функції печінки

Безпека та ефективність препарату Вальцит[®] не були вивчені у пацієнтів з порушеннями функції печінки. Печінкова недостатність не повинна впливати на фармакокінетику ганцикловіру, оскільки препарат виводиться нирками, тому жодних конкретних рекомендацій з дозування не надається.

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 Вальцит[®] 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.

Діти

У дослідженнях фармакокінетики та безпеки II фази за участю дітей після трансплантації паренхіматозних органів (у віці від 4 місяців до 16 років, n = 63) валганцикловір (порошок для орального розчину або таблетки) застосовували один раз на день протягом до 100 днів. Параметри фармакокінетики були схожі за типом органів і віком та порівнянні з такими у дорослих. Популяційне фармакокінетичне моделювання показало біодоступність близько 60%. На кліренс позитивно впливають площа поверхні тіла і функція нирок.

У дослідженні фармакокінетики і безпеки I фази за участю дітей після трансплантації серця (віком від 3 тижнів до 125 днів, n = 14) валганцикловір (порошок для орального розчину) застосовували один раз на день протягом двох днів дослідження. За популяційною оцінкою фармакокінетики середня біодоступність становила 64%.

Порівняння результатів цих двох досліджень і фармакокінетичних результатів у дорослого населення показує, що діапазони $AUC_{0-24 \text{ год}}$ були дуже схожі у всіх вікових групах, у тому 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 із 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 із 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 год} (мкг · год/мл)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
Діапазон AUC _{0-24 год}	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
Кліренс (л/год)	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
t _½ (год)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

*Витяг із звіту дослідження PV 16000.

Разова добова доза препарату Вальцит[®] в обох вищезазначених дослідженнях визначалася за площею поверхні тіла (ППТ) і кліренсом креатиніну (КК), вирахованим за модифікованою формулою Шварца:

Доза для дитини (мг) = 7 × ППТ × 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. 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 перорального розчину, два рази на добу протягом 6 тижнів, а потім 96 із 109 зареєстрованих пацієнтів були рандомізовані для продовження прийому валганцикловіру або плацебо протягом 6 місяців. Проте середня AUC_{0-12год} була нижче, ніж середні значення AUC_{0-12год} 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 (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-∞} (мкг · год/л)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC _{0-12год} (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.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Індукція і підтримувальне лікування цитомегаловірусного ретиніту у пацієнтів з синдромом набутого імунodefіциту (СНІД).
- Профілактика ЦМВ-інфекції у ЦМВ-негативних пацієнтів, яким проведено трансплантацію паренхіматозних органів від ЦМВ-позитивних донорів.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до валганцикловіру, ганцикловіру або до будь-якої з допоміжних речовин.
- Підвищена чутливість до ацикловіру і валацикловіру (через схожість хімічної структури валганцикловіру і ацикловіру та валацикловіру можлива реакція перехресної гіперчутливості між цими препаратами).
- Період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії лікарських засобів з валганцикловіром

Дослідження взаємодії лікарських засобів з Вальцитом® *in vivo* не проводилися. Оскільки валганцикловір інтенсивно і швидко метаболізується в ганцикловір, взаємодії лікарських засобів, пов'язані з ганцикловіром, очікувані і для валганцикловіру.

Взаємодії лікарських засобів з ганцикловіром

Іміпенем-циластатин

Судоми були зареєстровані у пацієнтів, що приймають ганцикловір і іміпенем-циластатин одночасно. Ці препарати можуть застосовуватися одночасно, тільки якщо потенційна користь переважає потенційні ризики (див. розділ «Особливості застосування»).

Пробенецид

Одночасне пероральне застосування пробенециду статистично істотно зменшує нирковий кліренс ганцикловіру (20%), що статистично достовірно збільшує його експозицію (40%). Це пояснюється механізмом взаємодії – конкуренцією за каналцеву ниркову екскрецію. Необхідно ретельно спостерігати за хворими, які одночасно приймають пробенецид та Вальцит[®], щоб уникнути токсичного впливу ганцикловіру.

Триметоприм

Клінічно значущі фармакокінетичні взаємодії не спостерігалися при застосуванні триметоприму та ганцикловіру в комбінації. Проте токсичність може бути підвищена, оскільки обидва препарати, як відомо, є міелосупресантами, тому обидва препарати можуть застосовуватися одночасно, тільки якщо потенційна користь переважає ризики.

Мофетилу мікофенолат

Оскільки і мофетилу мікофенолат (ММФ), і ганцикловір можуть викликати нейтропенію та лейкопенію, слід проводити моніторинг щодо адитивної токсичності.

Ставудин

Клінічно значущих взаємодій не спостерігалось, коли ставудин та ганцикловір застосовували в комбінації.

Зидовудин

Коли зидовудин застосовували одночасно з пероральним прийомом ганцикловіру, відмічали невелике (17 %), але статистично значуще збільшення AUC зидовудину. Також була відмічена тенденція до зниження концентрацій ганцикловіру при застосуванні із зидовудином, хоча це не було статистично значущим. Однак, оскільки і зидовудин, і ганцикловір можуть викликати нейтропенію та анемію, деякі пацієнти можуть не переносити супутню терапію у повній дозі (див. розділ «Особливості застосування»).

Диданозин

Концентрація диданозину в плазмі була постійно підвищена, коли його застосовували одночасно з ганцикловіром (або внутрішньовенно, або перорально). Під час перорального застосування ганцикловіру у дозах 3 і 6 г/день спостерігалось збільшення AUC диданозину в діапазоні від 84 до 124 %, а під час внутрішньовенного застосування у дозах 5 і 10 мг/кг/день збільшення AUC диданозину було в діапазоні від 38 до 67 %. Клінічно значущий вплив на концентрацію ганцикловіру відсутній. Слід уважно стежити за проявами токсичності диданозину (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші антиретровірусні препарати (включаючи препарати для лікування ВІЛ, ВГВ/ВГС)

Малоймовірно, що у клінічно значущих плазматичних концентраціях ганцикловір та інші противірусні препарати для лікування ВІЛ або ВГВ/ВГС будуть проявляти синергічний або антагоністичний ефект щодо ганцикловіру чи інших противірусних препаратів.

Можливість метаболічної взаємодії валганцикловіру або ганцикловіру низька через відсутність участі цитохрому Р450 в метаболізмі або валганцикловіру, або ганцикловіру. Крім того, ганцикловір не є субстратом для Р-глікопротеїну, а також не впливає на УДФ-глюкуронозилтрансферазу (фермент УГТ). Тому метаболічні та лікарські транспортні взаємодії валганцикловіру або ганцикловіру з нижчезазначеними класами противірусних препаратів вважаються малоймовірним:

- нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ), наприклад рилпівірин, етравірин, ефавіренц;
- інгібітори протеази (ІП), наприклад дарунавір, боцепревір і телапревір;
- інгібітори входу (інгібітор злиття і антагоніст хемокінового ко-рецептора CCR5), наприклад енфувіртид і маравірок;
- інгібітор інтегрази перенесення ланцюга ВІЛ (ІПІЛ), наприклад ралтегравір.

Оскільки ганцикловір виділяється нирками за допомогою клубочкової фільтрації та активної канальцевої секреції (див. розділ «Фармакокінетика»), одночасне застосування валганцикловіру з противірусними препаратами, які конкурують за шлях канальцевої секреції, може змінити концентрації в плазмі валганцикловіру та/або препарату, який застосовується одночасно. Такі препарати включають нуклеозидні аналоги інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ) (у тому числі ті, які застосовуються для терапії ВГВ), наприклад ламівудин, емтрицитабін, тенофовір, адефовір і ентекавір. Нирковий кліренс ганцикловіру може також пригнічуватися внаслідок нефротоксичності, викликані такими препаратами, як цидофовір, фоскарнет, НІЗТ (наприклад тенофовір, адефовір). Одночасне застосування валганцикловіру з будь-яким з цих препаратів можна розглядати, тільки якщо потенційна користь переважає потенційні ризики (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші можливі взаємодії з лікарськими засобами

Може підвищуватися токсичність, коли валганцикловір застосовується одночасно або безпосередньо перед чи після застосування інших препаратів, які інгібують реплікацію клітинних популяцій, що швидко діляться, наприклад в кістковому мозку, сім'яниках, зародкових шарах шкіри і слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Приклади цих типів препаратів: дапсон, пентамідин, флуцитозин, вінкрисин, вінбластин, адриаміцин, амфотерицин В, комбінації триметоприм/сульфаніламід, аналоги нуклеозидів, гідроксисечовина і пегільовані інтерферони/рибавірин (з боцепревіром або теллапревіром чи без таких).

Застосування валганцикловіру одночасно з цими препаратами можна розглядати, тільки якщо потенційна користь переважає потенційні ризики (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

До початку лікування валганцикловіром пацієнтів слід попереджати про потенційні ризики для плода. У дослідженнях ганцикловіру на тваринах була встановлена його мутагенна, тератогенна, асперматогенна і канцерогенна дія, а також супресивна дія щодо жіночої фертильності. Таким чином, Вальцит[®] слід розглядати як потенційний тератоген і канцероген для людей, що може викликати вроджені дефекти і рак. Також вважається ймовірним, що Вальцит[®] спричиняє тимчасове або постійне пригнічення сперматогенезу. Жінки дітородного віку повинні отримати поради щодо використання ефективної контрацепції під час лікування.

Чоловікам слід рекомендувати практикувати бар'єрну контрацепцію під час лікування і принаймні 90 днів після нього, якщо тільки він не впевнений, що партнерка не має ризику вагітності (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю», «Побічні реакції»).

Валганцикловір може чинити канцерогенну та репродуктивну токсичність у віддаленій перспективі.

Тяжка лейкопенія, нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, панцитопенія, пригнічення кісткового мозку і апластична анемія спостерігались у пацієнтів, які отримували Вальцит[®] (і ганцикловір). Терапія не повинна розпочинатися, якщо абсолютне число нейтрофілів менше 500 клітин/мкл або кількість тромбоцитів менше 25000/мкл або рівень гемоглобіну менше 80 г/л (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Побічні реакції»).

Якщо профілактика триває більше 100 днів слід взяти до уваги можливий ризик розвитку лейкопенії і нейтропенії (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Побічні реакції», «Фармакодинаміка»).

Вальцит[®] 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 променеви терапію.

Рекомендується в процесі лікування регулярно проводити розгорнутий аналіз крові і підрахунок тромбоцитів. Посилений гематологічний контроль принаймні щоразу під час відвідування трансплантаційного центру може бути виправданий у хворих з нирковою недостатністю і дітей. Якщо у пацієнтів розвиваються тяжка лейкопенія, нейтропенія, анемія та/або тромбоцитопенія, рекомендується розглянути питання про необхідність лікування гемопоетичними факторами росту і/або переривання терапії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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 Вальцит[®] не може бути замінений на ганцикловір за принципом один на другий. Пацієнтів, що переходять з прийому капсул ганцикловіру, слід інформувати про ризик передозування, якщо вони застосовуватимуть більшу ніж призначено кількість таблеток препарату Вальцит[®] (див.розділи «Спосіб застосування та дози», «Передозування»).

Пацієнтам з порушеннями функції нирок потрібна корекція дози відповідно до кліренсу креатиніну (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Фармакокінетика»).

Вальцит[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, не повинні застосовувати пацієнти, які перебувають на гемодіалізі (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Фармакокінетика»).

Судоми були зареєстровані у пацієнтів, що приймають іміпенем-циластатин і ганцикловір. Вальцит[®] 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 Вальцит[®] і 1) диданозин; 2) препарати, які, як відомо, чинять мієлосупресію (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 зовнішнє 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

Немає жодних даних щодо застосування Вальциту[®] вагітним жінкам. Його активний метаболіт, ганцикловір, легко проходить через плаценту людини. Виходячи з його

фармакологічного механізму дії та репродуктивної токсичності, що спостерігається в досліджах на тваринах із ганцикловіром, існує теоретичний ризик тератогенності у людини. Вальцит не слід застосовувати під час вагітності, якщо тільки користь для матері не перевищує потенційний ризик тератогенного ушкодження дитини.

Годування груддю

Невідомо, чи ганцикловір виділяється з грудним молоком, але можливість екскреції ганцикловіру в материнське молоко і серйозних побічних реакцій у немовляти не можна виключати. Таким чином, грудне вигодовування під час застосування препарату слід припинити (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність

Жінкам репродуктивного віку необхідно застосовувати ефективну контрацепцію під час лікування.

Пацієнтам чоловічої статі необхідно застосовувати бар'єрні методи контрацепції під час і протягом принаймні 90 днів після лікування препаратом Вальцит[®], якщо він не впевнений, що його партнерка не завагітніє.

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

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

Судоми, седативний ефект, запаморочення, атаксія та/або сплутаність свідомості були зареєстровані під час застосування препарату Вальцит[®] та/або ганцикловіру. 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 механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Увага! Щоб уникнути передозування необхідно суворо дотримуватись рекомендацій щодо дозування (див. розділи «Особливості застосування» та «Передозування»).

Валганцикловір швидко і активно метаболізується в ганцикловір після перорального прийому. Пероральне застосування валганцикловіру 900 мг два рази на добу терапевтично еквівалентне внутрішньовенному введенню ганцикловіру 5 мг/кг 2 рази на добу.

Лікування цитомегаловірусного ретиніту

Дорослі пацієнти

Індукційна терапія ЦМВ-ретиніту

Для пацієнтів з активним ЦМВ-ретинітом рекомендована доза становить 900 мг валганцикловіру (2 таблетки препарату Вальцит[®] по 450 мг) два рази на добу протягом 21 дня, по можливості приймати під час їжі. Тривале індукційне лікування збільшує ризик токсичності для кісткового мозку (див. розділ «Особливості застосування»).

Підтримувальна терапія ЦМВ-ретиніту

Після індукційної терапії або у разі неактивного ЦМВ-ретиніту рекомендована доза становить 900 мг валганцикловіру (2 таблетки препарату Вальцит[®] по 450 мг) один раз на добу, по можливості під час їжі. Якщо перебіг ретиніту погіршується, можна повторити індукційну терапію; проте слід враховувати можливість резистентності вірусу до ліків.

Діти

Безпека та ефективність препарату Вальцит[®] в лікуванні ЦМВ-ретиніту не були встановлені в адекватних і добре контрольованих клінічних дослідженнях за участі дітей.

Профілактика ЦМВ-інфекції при трансплантації паренхіматозних органів

Дорослі пацієнти

Для пацієнтів після трансплантації нирки рекомендована доза становить 900 мг (2 таблетки препарату Вальцит[®] 450 мг) один раз на добу, починаючи протягом 10 днів після трансплантації і продовжуючи до 100 днів після трансплантації. Профілактика може бути продовжена до 200 днів після трансплантації (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції», «Фармакодинаміка»).

Для пацієнтів, які перенесли пересадку паренхіматозних органів, крім нирок, рекомендована доза становить 900 мг (2 таблетки препарату Вальцит[®] 450 мг) один раз на добу, починаючи протягом 10 днів після трансплантації і продовжуючи до 100 днів після трансплантації.

По можливості, таблетки слід приймати з їжею.

Діти

Препарат Вальцит[®] таблетки, вкриті плівковою оболонкою, можна застосовувати дітям віком від 16 років. Для пацієнтів віком від 16 років застосовують дозування для дорослих.

Особливі вказівки щодо дозування

Пацієнти з нирковою недостатністю

Рівні сироваткового креатиніну або кліренс креатиніну необхідно пильно контролювати. Дозування проводять відповідно до кліренсу креатиніну, як показано в таблиці 5 (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакокінетика»).

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

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

Для жінок = 0,85 × значення у чоловіків

Таблиця 5. Дозування препарату Вальцит[®] відповідно до кліренсу креатиніну

Кліренс 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	Не рекомендується	Не рекомендується

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі

Для пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі (кліренс креатиніну <10 мл/хв) рекомендація щодо дози не може бути надана. Таким чином, Вальцит[®] у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, не слід застосовувати цим хворим (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакокінетика»).

Пацієнти з порушенням функції печінки

Безпека та ефективність таблеток препарату Вальцит[®] для хворих з порушенням функції печінки не вивчена (див. розділ «Фармакокінетика»).

Діти

Препарат Вальцит® таблетки, вкриті плівковою оболонкою, можна застосовувати дітям віком від 16 років.

Пацієнти літнього віку

Безпека та ефективність не встановлені в цій популяції пацієнтів.

Пацієнти з тяжкою лейкопенією, нейтропенією, анемією, тромбоцитопенією і панцитопенією

Див. розділ «Особливості застосування» до початку терапії.

Якщо виникло значне погіршення формули крові під час терапії препаратом Вальцит®, слід розглянути можливість лікування гемопоетичними факторами росту і/або переривання терапії (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб застосування

Вальцит® застосовується перорально, по можливості його слід приймати під час їжі (див. розділ «Фармакокінетика»).

Застереження при застосуванні

Таблетки не слід ламати або подрібнювати. Вальцит® вважається потенційним тератогенним і канцерогенним засобом для людини. Слід дотримуватися обережності зі зламаними таблетками (див. розділ «Особливості застосування»). Слід уникати прямого контакту розламаних або подрібнених таблеток зі шкірою або слизовими оболонками. Якщо такий контакт відбувся, слід ретельно промити ділянку контакту водою з милом, промити очі стерильною водою або звичайною водою, якщо стерильна вода недоступна.

Діти

Препарат Вальцит® таблетки, вкриті плівковою оболонкою, можна застосовувати дітям віком від 16 років.

Для пацієнтів віком від 16 років застосовують дозування для дорослих.

Передозування.

Досвід передозування валганцикловіру

У одного дорослого пацієнта виникла летальна депресія кісткового мозку (мозкова аплазія) після кількох днів застосування доз, що були принаймні в 10 разів більше, ніж рекомендується пацієнтам з таким ступенем ниркової недостатності (зниження кліренсу креатиніну).

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

Гемодіаліз і гідратація можуть бути корисними у зменшенні плазмової концентрації у пацієнтів, які отримали велику дозу валганцикловіру (див. розділ «Фармакокінетика»).

Досвід передозування ганцикловіру при внутрішньовенному застосуванні.

Повідомлення про передозування при внутрішньовенному введенні ганцикловіру були отримані у 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: панцитопенія, пригнічення кісткового мозку, мозкова аплазія, лейкопенія, нейтропенія, гранулоцитопенія;
- гепатотоксичність: гепатит, розлад функції печінки;
- ниркова токсичність: посилення гематурії у пацієнтів з раніше існуючим порушенням функції нирок, гостра ниркова недостатність, підвищений рівень креатиніну;

- шлунково-кишкова токсичність: біль у животі, діарея, блювання;
- нейротоксичність: генералізований тремор, судоми.

Побічні реакції.

Валганцикловір є проліками ганцикловіру, який швидко і інтенсивно метаболізується до ганцикловіру після перорального введення. Небажані ефекти, пов'язані із застосуванням ганцикловіру, можна очікувати при застосуванні валганцикловіру. Всі небажані ефекти, що спостерігалися при застосуванні валганцикловіру у клінічних дослідженнях, раніше спостерігалися з ганцикловіром.

Найбільш частими побічними реакціями після введення валганцикловіру у дорослих є нейтропенія, анемія і діарея.

Валганцикловір пов'язаний з більш високим ризиком виникнення діареї в порівнянні з ганцикловіром, що застосовується внутрішньовенно. Крім того, валганцикловір пов'язаний з більш високим ризиком нейтропенії та лейкопенії у порівнянні з ганцикловіром при пероральному застосуванні.

Тяжка нейтропенія (< 500 нейтрофілів/мкл) більш часто спостерігається у хворих на СНІД пацієнтів з ЦМВ-ретинітом, що проходять лікування валганцикловіром, ніж у пацієнтів після трансплантації паренхіматозних органів, які отримують валганцикловір (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота побічних реакцій в клінічних дослідженнях з валганцикловіром, ганцикловіром, що застосовувалися перорально або внутрішньовенно, представлена нижче. Про зареєстровані побічні реакції повідомлялося в клінічних дослідженнях у хворих на СНІД в разі індукційного або підтримувального лікування ЦМВ-ретиніту, або у пацієнтів після трансплантації печінки, нирок або серця в разі профілактики ЦМВ-інфекції. Термін в дужках «тяжкий» означає, що спостерігалися як несприятливі реакції легкого/середнього ступеню тяжкості, так і важкого ступеня/загрозливі для життя тяжкості при цій конкретній частоті.

Загальний профіль безпеки препарату Вальцит[®] не змінився з подовженням профілактики до 200 днів у дорослих пацієнтів після трансплантації нирки з високим ризиком ЦМВ-захворювання (D+/R-). Повідомляли про більш високу частоту лейкопенії в групі застосування протягом 200 днів, в той час як частота нейтропенії, анемії і тромбоцитопенії були подібні в обох групах.

У кожній групі за частотою небажані ефекти представлені в порядку зменшення серйозності. Для класифікації частоти застосовували такі терміни: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$).

Інфекції та інвазії: часто: кандидоз слизової оболонки рота, сепсис (бактеріємія, віремія), флегмона, інфекції сечовивідних шляхів.

З боку системи крові і лімфатичної системи: дуже часто: (тяжка) нейтропенія, анемія; часто: тяжка анемія, (тяжка) тромбоцитопенія, (тяжка) лейкопенія, (тяжка) панцитопенія; нечасто: недостатність кісткового мозку; рідко: апластична анемія.

З боку імунної системи: нечасто: анафілактичні реакції.

З боку обміну речовин і харчування: часто: зниження апетиту, анорексія.

З боку психіки: часто: депресія, тривога, сплутаність свідомості, порушення мислення; нечасто: ажитація, психотичний розлад, галюцинації.

З боку нервової системи: часто: головний біль, безсоння, дисгевзія (порушення смаку), гіпестезія, парестезія, периферична невропатія, запаморочення, судоми; нечасто: тремор.

З боку органів зору: часто: набряк макули, відшарування сітківки (відшарування сітківки були зареєстровані тільки в хворих на СНІД, які отримували препарат Вальцит[®] для

лікування ЦМВ-ретиніту), плаваючі утворення у скловидному тілі, біль в очах; нечасто: порушення зору, кон'юнктивіт.

З боку органів слуху і рівноваги: часто: біль у вухах; нечасто: глухота.

З боку серцевої системи: нечасто: аритмія.

З боку судинної системи: нечасто: гіпотонія.

З боку дихальної системи, грудної клітки і середостіння: дуже часто: задишка; часто: кашель.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто: діарея; часто: нудота, блювання, біль у животі, біль у верхній частині живота, диспепсія, запор, метеоризм, дисфагія; нечасто: здуття живота, виразки у роті, панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи: часто: (тяжке) порушення функції печінки, підвищення рівня лужної фосфатази у крові, аспартатамінотрансферази; нечасто: підвищення рівня аланінамінотрансферази.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: часто: дерматит, нічне потіння, свербіж; нечасто: алопеція, кропив'янка, сухість шкіри.

З боку опорно-рухового апарату і сполучної тканини: часто: біль у спині, міалгія, артралгія, м'язові спазми.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: часто: зниження кліренсу креатиніну, порушення функції нирок; нечасті: гематурія, ниркова недостатність.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: нечасто: чоловіче безпліддя.

Загальні розлади та реакції у місці введення: часто: втома, гіпертермія, озноб, біль, біль у грудях, нездужання, астенія.

Дані лабораторних аналізів: часто: зниження маси тіла, підвищення рівня креатиніну крові.

Тяжка тромбоцитопенія може бути пов'язана з потенційно небезпечною для життя кровотечею.

Діти

Вальцит[®] досліджували у 179 дітей, які мали ризик розвитку ЦМВ-інфекції (у віці від 3 тижнів до 16 років) після трансплантації паренхіматозних органів, і у 133 новонароджених з симптоматичною вродженою ЦМВ-інфекцією (у віці від 2 до 31 дня), з тривалістю експозиції ганцикловіру в діапазоні від 2 до 200 днів.

Найбільш часто в педіатричних клінічних дослідженнях повідомляли про такі побічні реакції на лікування, як діарея, нудота, нейтропенія, лейкопенія і анемія.

У дітей і дорослих після трансплантації паренхіматозних органів загальний профіль безпеки був схожий. Проте, окремі побічні реакції, такі як інфекції верхніх дихальних шляхів, гарячка, біль в животі і розлад сечовипускання, які можуть бути характерні для педіатричної популяції, були зареєстровані з більш високою частотою у дітей, 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.

У дітей з нирковим трансплантатом продовження експозиції валганцикловіру до 200 днів не було пов'язано із загальним збільшенням частоти побічних ефектів. Частота тяжкої нейтропенії (<500/мкл) була вище у дітей з захворюваннями нирок, які отримували лікування до 200 днів, у порівнянні з дітьми, які застосовували препарат до 100 днів, і порівняно з дорослими пацієнтами після трансплантації нирок, що отримували лікування до 100 або 200 днів (див. розділ «Особливості застосування»).

Щодо новонароджених або немовлят з симптоматичною вродженою ЦМВ-інфекцією, які отримували лікування препаратом Вальцит[®], дані обмежені, проте профіль безпеки відповідає відомому профілю безпеки валганцикловіру/ганцикловіру.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Упаковка.

По 60 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у пляшці з поліетилену високої щільності (ПЕВЦ) з поліпропіленовою кришкою, з функцією захисту від дітей, з ватним тампоном.

1 пляшка у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Грензахерштрассе 124, СН-4070 Базель, Швейцарія

Дата останнього перегляду.