Инструкция по применению
Цивалган Таблетки 450 мг 60 шт

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Россия
Производитель: ИЗВАРИНО ФАРМА
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Валганцикловир
Количество в упаковке: 60
Дозировка действующего вещества: 450 мг



Действующее вещество

Валганцикловир

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: Состав ядра таблетки: Активное вещество: валганцикловира гидрохлорид - 496,30 мг, соответствует валганцикловиру - 450,00 мг. Вспомогательные вещества: повидон - 28,80 мг, винная кислота - 21,60 мг, маннитол - 144,50 мг, кросповидон - 14,40 мг, натрия стеарилфумарат - 14,40 мг. Состав оболочки таблетки: поливиниловый спирт - 9,20 мг, титана диоксид - 5,58 мг, макрогол 3350 - 4,65 мг, тальк - 3,40 мг, краситель железа оксид желтый - 0,08 мг, краситель железа оксид красный - 0,08 мг, краситель железа оксид черный - 0,01 мг.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Фармакокинетические характеристики валганцикловира изучались у ВИЧ- и ЦМВ-сероположительных пациентов у пациентов больных СПИДом и ЦМВ-ретинитом и после трансплантации солидных органов. Параметрами определяющими экспозицию ганцикловира после приема валганцикловира являются биодоступность и функция почек. Биодоступность ганцикловира была сходной у всех пациентов получавших валганцикловир. Системная экспозиция ганцикловира для реципиентов трансплантата

сердца почки печени была сходной с таковой после перорального приема валганцикловира в соответствии с режимом дозирования в зависимости от функции почек. Всасывание Валганцикловир является пролекарством ганцикловира хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте в стенке кишечника и быстро метаболизируется в печени с образованием ганцикловира. Абсолютная биодоступность ганцикловира после приема валганцикловира составляет около 60%. Системная экспозиция валганцикловира невысокая и носит кратковременный характер. Площадь под кривой "концентрация-время" (AUC24) и максимальная концентрация (Cmax) составляют примерно 1% и 3% от таковых ганцикловира соответственно. Пропорциональная зависимость AUC ганцикловира от дозы после приема валганцикловира в дозах от 450 до 2625 мг показана только для случая приема препарата после еды. Если валганцикловир принимают во время еды в рекомендованной дозе 900 мг возрастают как средний показатель AUC21 (примерно на 30%) так и средний показатель Cmax (примерно на 14%) ганцикловира. Следовательно валганцикловир рекомендуется принимать во время еды (см. раздел "Способ применения и дозы"). Распределение Благодаря быстрому метаболизму валганцикловира в ганцикловир связывание валганцикловира с белками плазмы крови не определяли. Связывание ганцикловира с белками плазмы крови при концентрациях препарата от 05 до 51 мкг/мл составляет 1-2%. Равновесный объем распределения ганцикловира после внутривенного введения составил 0680&plusmn: 016 л/кг. Метаболизм Валганцикловир быстро гидролизуется с образованием ганцикловира других метаболитов не выявлено. После однократного приема внутрь 1000 мг меченного радиоактивным изотопом ганцикловира показатель радиоактивности ни одного из метаболитов в кале или моче не превышал 1-2%. Выведение Основным путем выведения валганцикловира как и ганцикловира является клубочковая фильтрация и активная канальцевая секреция. На почечный клиренс приходится 815 &plusmn: 22% системного клиренса ганцикловира. Фармакокинетика у особых групп пациентов Пациенты с почечной недостаточностью Нарушение функции почек приводило к снижению клиренса ганцикловира образующегося из валганцикловира с соответствующим увеличением периода полувыведения в терминальной фазе. Следовательно пациентам с нарушением функции почек требуется коррекция дозы (см. подраздел "Особые указания по дозированию" раздела "Способ применения и дозы" и раздел "Особые указания"). Пациенты с печеночной недостаточностью Фармакокинетику валганцикловира изучали у пациентов со стабильно функционирующим трансплантатом печени в открытом исследовании с 4-х компонентным перекрестным дизайном. Абсолютная биодоступность ганцикловира образующегося из валганцикловира (при однократном приеме препарата в дозе 900

мг после еды) составила примерно 60% что совпадает с показателем у других групп пациентов. AUC0-24 ганцикловира была сопоставима с таковой после внутривенного введения ганцикловира в дозе 5 мг/кг пациентам перенесшим пересадку печени.

Показания

Лечение ЦМВ-ретинита у взрослых пациентов больных СПИДом. Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов у взрослых и детей старше 16 лет из группы риска.

Способ применения и дозы

Во избежание передозировки необходимо строго соблюдать рекомендации по режиму дозирования. Стандартный режим дозирования Валганцикловир следует принимать внутрь во время еды (см. подразделы "Всасывание" и "Фармакокинетика у особых групп пациентов" раздела "Фармакологические свойства"). Валганцикловир быстро и в значительной степени метаболизируется с образованием ганцикловира. Биодоступность ганцикловира в случае приема валганцикловира в 10 раз выше чем в случае перорального приема ганцикловира (см. разделы "Особые указания" и "Передозировка"). Терапия ЦМВ-ретинита Взрослые Индукционная терапия ЦМВ-ретинита У пациентов с активным ЦМВ-ретинитом рекомендованная доза валганцикловира составляет 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 2 раза в сутки в течение 21 дня. Длительная индукционная терапия повышает риск миелотоксичности (см. раздел "Особые указания"). Поддерживающая терапия ЦМВ-ретинита После проведения курса индукционной терапии или у пациентов с неактивным ЦМВ-ретинитом рекомендованная доза составляет 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 1 раз в сутки. Если течение ретинита ухудшается курс индукционной терапии можно повторить (см. подраздел "Индукционная терапия ЦМВ-ретинита" раздела "Способ применения и дозы"). Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов Взрослые Пациентам перенесшим трансплантацию почки необходимо начать терапию валганцикловиром в течение первых 10 дней после операции в дозе 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 1 раз в сутки и продолжать терапию до 200-го дня посттрансплантационного периода. Пациентам перенесшим трансплантацию других солидных органов необходимо начать терапию валганцикловиром в течение первых 10 дней после операции в дозе 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 1 раз в сутки и продолжать терапию до 100-го дня посттрансплантационного периода. Особые указания по дозированию Пациенты с почечной недостаточностью Необходимо проводить тщательный контроль концентрации креатинина в сыворотке крови или клиренса креатинина. Коррекцию дозы у взрослых пациентов проводят в зависимости от клиренса креатинина как это показано в таблице представленной ниже (см.

подраздел "Фармакокинетика у особых групп пациентов" раздела "Фармакологические свойства" и раздел "Особые указания"). Клиренс креатинина рассчитывается в зависимости от концентрации креатинина в сыворотке крови по следующей формуле: для мужчин = (140 - возраст [лет]) х (масса тела [кг]) / (72) х (0011 х концентрация креатинина в сыворотке крови [мкмоль/л]): для женщин = 085 х показатель для мужчин. Пациенты с печеночной недостаточностью Эффективность и безопасность не установлены. Пациенты с тяжелой лейкопенией нейтропенией анемией тромбоцитопенией или панцитопенией У пациентов получавших валганцикловир (и ганцикловир) отмечались случаи тяжелой лейкопении нейтропении анемии тромбоцитопении панцитопении угнетения костного мозга и апластической анемии. Лечение не следует начинать если абсолютное число нейтрофилов меньше 500 клеток в 1 мкл или число тромбоцитов меньше 25000 клеток в 1 мкл а также в случае если гемоглобин ниже 80 г/л. Пациентам с тяжелой лейкопенией нейтропенией анемией и/или тромбоцитопенией рекомендуется назначать гемопоэтические факторы роста и/или прерывать прием препарата (см. разделы "Особые указания" и "Побочное действие"). Пациенты пожилого возраста Эффективность и безопасность не установлены. Пациенты детского возраста Терапия ЦМВ-ретинита Противопоказано применять валганцикловир у детей до 18 лет с целью терапии ЦМВ-ретинита так как эффективность и безопасность применения валганцикловира у данной возрастной группы не установлена. Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов Режим дозирования у детей в возрасте с 16 до 18 лет не отличается от режима дозирования у взрослых (см. подраздел "Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов" раздела "Способ применения и дозы"). Применение валганцикловира противопоказано у детей и подростков до 16 лет с целью профилактики ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов так как эффективность и безопасность применения валганцикловира у данной возрастной группы не установлена.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к валганцикловиру ганцикловиру или любому из компонентов препарата. Из-за сходного химического строения ацикловира валацикловира и валганцикловира возможны реакции перекрестной чувствительности к этим препаратами. Абсолютное число нейтрофилов менее 500 клеток в 1 мкл число тромбоцитов менее 25000 клеток в 1 мкл или концентрация гемоглобина ниже 80 г/л (см. раздел "Особые указания"). Клиренс креатинина менее 10 мл/мин. Детский возраст до 16 лет (профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов у взрослых и детей старше 16 лет из группы риска). Детский возраст до 18 лет (лечение ЦМВ-ретинита у взрослых пациентов больных СПИДом). Период грудного вскармливания.

Применение при беременности и кормлении грудью

Дополнительные исследования репродуктивной токсичности с валган-цикловиром не проводились из-за быстрого и полного преобразования валганцикловира в ганцикловир. Ганцикловир нарушает фертильность и оказывает тератогенное действие у животных (см. подраздел "Доклинические данные по безопасности" раздела "Фармакологические свойства"). Во время лечения валганцикловиром женщинам детородного возраста следует рекомендовать использовать надежные методы контрацепции мужчинам рекомендуется использовать барьерный метод контрацепции во время лечения и не менее 90 дней после его окончания (см. подраздел "Доклинические данные по безопасности" раздела "Фармакологические свойства"). Безопасность применения валганцикловира при беременности у человека не установлена. При беременности назначения валганцикловира следует избегать за исключением случаев когда потенциальный положительный эффект лечения для матери оправдывает возможный риск для плода. Исследований влияния валганцикловира и ганцикловира на пери- и постнатальное развитие не проводилось при этом нельзя исключить возможность выделения ганцикловира с грудным молоком и развития серьезных побочных реакций у грудного ребенка. В случае необходимости применения препарата в период лактации необходимо прекратить грудное вскармливание.

Побочные действия

Валганцикловир представляет собой пролекарство ганцикловира, которое после перорального приема быстро превращается в ганцикловир, поэтому все известные нежелательные эффекты, связанные с приемом ганцикловира, являются ожидаемыми для валганцикловира. Все нежелательные явления, зарегистрированные в клинических исследованиях валганцикловира, раньше наблюдались при лечении

ганцикловиром. Нежелательные реакции, возникавшие при применении ганцикловира или валганцикловира, включены в таблицу 3. Наиболее серьезными и частыми нежелательными реакциями у пациентов, получавших валганцикловир /ганцикловир, являются нарушения со стороны крови, в частности, нейтропения, анемия и тромбоцитопения. Общий профиль безопасности ганцикловира /валганцикловира сопоставим в популяциях пациентов после трансплантации и с ВИЧ. Исключение составляет нежелательная реакция &laquo:отслойка сетчатки&raquo:, наблюдавшаяся только у пациентов с ЦМВ-ретинитом. Тем не менее, имеются различия в частотах некоторых нежелательных реакций. Применение валганцикловира ассоциировалось с повышенным риском диареи по сравнению с применением ганцикловира внутривенно. Лихорадка, кандидоз, депрессия, тяжелая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов (АЧН) &lt: 500/мкл) и кожные реакции чаще отмечались у пациентов со СПИДом. Нарушение функций почек и печени чаще наблюдались у пациентов после трансплантации. Частоты возникновения нежелательных реакций, указанных в таблице 3, определены на основе анализа объединенной популяции пациентов, получавших поддерживающую терапию ганцикловиром или валганцикловиром в клинических исследованиях у пациентов с ВИЧ. Исключение составляют частоты анафилактических реакций, агранулоцитоза и гранулоцитопении, определенные на основе данных пострегистрационного наблюдения. Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень частые (&ge: 1/10), частые (&ge: 1/100 и &lt: 1/10), нечастые (&ge: 1/1000 и &lt: 1/100), редкие (&ge: 1/10000 и &lt: 1/1000) и очень редкие (&lt: 1 /10000). Таблица 3. Частота развития нежелательных лекарственных реакций у пациентов с ВИЧ, получающих поддерживающую терапию ганцикловиром /валганцикловиром. Нежелательная лекарственная реакция Класс систем органов Частота Инфекционные и паразитарные заболевания Кандидоз, включая кандидоз слизистой оболочки рта Очень часто Инфекции верхних дыхательных путей Очень часто Сепсис Часто Грипп Часто Инфекции мочевыводящих путей Часто Воспаление подкожно-жировой клетчатки Часто Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Нейтропения Очень часто Анемия Очень часто Тромбоцитопения Часто Лейкопения Часто Панцитопения Часто Нарушение функции костного мозга Нечасто Апластическая анемия Редко Агранулоцитоз** Редко Гранулоцитопения* * Редко Нарушения со стороны иммунной системы Гиперчувствительность Часто Анафилактическая реакция** Редко Нарушения со стороны обмена веществ и питания Снижение аппетита Очень часто Снижение массы тела Часто Нарушения психики Депрессия Часто Состояние спутанности сознания Часто Тревога Часто Возбуждение Нечасто Психотическое расстройство Нечасто Расстройства мышления Нечасто Галлюцинации Нечасто Нарушения со стороны нервной системы Головная боль Очень часто Бессонница Часто Периферическая нейропатия Часто Головокружение Часто

Парестезия Часто Гипестезия Часто Судороги Часто Дисгевзия (нарушение вкуса) Часто Тремор Нечасто Нарушения со стороны органа зрения Ухудшение зрения Часто Отслойка сетчатки* Часто Плавающие помутнения Часто Боль в глазах Часто Конъюнктивит Часто Отек макулы Часто Нарушения со стороны слуха и лабиринтные нарушения Боль в ухе Часто Глухота Нечасто Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы Нарушения сердечного ритма Нечасто Понижение артериального давления Часто Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Кашель Очень часто Одышка Очень часто Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Диарея Очень часто Тошнота Очень часто Рвота Очень часто Боль в животе Очень часто Диспепсия Часто Метеоризм Часто Боль в верхней части живота Часто Запор Часто Изъязвление слизистой оболочки полости рта Часто Дисфагия Часто Вздутие живота Часто Панкреатит Часто Нарушение со стороны печени и желчевыводящих путей Повышение активности щелочной фасфатазы в крови Часто Нарушение функции печени Часто Повышение активности аспартатаминотрансферазы Часто Повышение активности аланинаминотрансферазы Часто Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей Дерматит Очень часто Ночная потливость Часто Зуд Часто Сыпь Часто Алопеция Часто Сухость кожи Нечасто Крапивница Нечасто Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани Боль в спине Часто Миалгия Часто Артралгия Часто Мышечные спазмы Часто Нарушение со стороны почек и мочевыводящих путей Нарушение функции почек Часто Снижение почечного клиренса креатинина Часто Повышение концентрации креатинина в крови Часто Почечная недостаточность Нечасто Гематурия Нечасто Нарушения со стороны половых органов и молочной железы Мужское бесплодие Нечасто Общие расстройства и нарушения в месте введения Лихорадка Очень часто Повышенная утомляемость Очень часто Боль Часто Озноб Часто Общее недомогание Часто Астения Часто Боль в груди Нечасто * Отслойка сетчатки наблюдалась только у пациентов со СПИДом при терапии ЦМВ-ретинита. ** Частота данных нежелательных реакций определялась на основании данных пострегистрационного применения. Описание отдельных нежелательных реакций Нейтропения Риск развития нейтропении, исходя из числа нейтрофилов, нельзя предсказать до начала лечения. Возникновение нейтропении является типичным для первой или второй недели индукционной терапии. Число нейтрофилов, как правило, нормализуется в течение 2-5 дней после прекращения приема препарата или снижения дозы (см. раздел &laquo: Особые указания&raquo:). Тромбоцитопения У пациентов с исходным низким числом тромбоцитов (&lt: 100000/мкл) повышен риск развития тромбоцитопении. У пациентов с ятрогенной иммуносупрессией вследствие терапии иммунодепрессантами риск развития тромбоцитопении выше, чем у пациентов со СПИДом (см. раздел &laquo:Особые указания&raquo:). Тяжелая тромбоцитопения может сопровождаться потенциально жизнеугрожающими кровотечениями. Влияние

длительности терапии/показаний к применению на развитие нежелательных реакций Тяжелая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов (АЧН) &lt: 500/мкл) чаще наблюдалась у пациентов с ЦМВ-ретинитом (16 %), получавших валганцикловир, по сравнению с пациентами после трансплантации солидных органов, получавших валганцикловир или ганцикловир (перорально). У пациентов, получавших валганцикловир или ганцикловир (перорально) до 100-го дня посттрансплантационного периода, частота развития тяжелой нейтропении составляла 5 % и 3 %, соответственно. У пациентов, получающих валганцикловир до 200-го дня посттрансплантационного периода, частота развития тяжелой нейтропении составляла 10 %. У пациентов после трансплантации солидных органов, получавших валганцикловир и ганцикловир (перорально) до 100-го дня и 200-го дня посттрансплантационного периода, наблюдалось более выраженное увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови по сравнению с пациентами с ЦМВ-ретинитом. Однако нарушение функции почек является характерным симптомом, чаще наблюдающимся у пациентов после трансплантации солидных органов. Общий профиль безопасности валганцикловира не изменяется при продлении периода профилактического применения до 200 дней у пациентов с высоким риском развития ЦМВ-инфекции после пересадки почки. У пациентов, получающих валганцикловир до 200-го дня посттрансплантационного периода, по сравнению с пациентами, получающими валганцикловир до 100-го дня посттрансплантационного периода, наблюдается некоторое увеличение частоты развития лейкопении. Частота развития нейтропении, анемии и тромбоцитопении была сходной у пациентов, получающих лечение до 100-го и 200-го дня посттрансплантационного периода. Пациенты детского возраста Общий профиль безопасности валганцикловира у детей не отличается от профиля безопасности препарата у взрослых. В детской популяции наблюдалось некоторое увеличение частоты нейтропении, однако это не приводило к увеличению частоты развития инфекций. У детей, перенесших трансплантацию почки, увеличение периода профилактического применения до 200 дней не приводит к увеличению частоты нежелательных явлений. Врожденная ЦМВ-инфекция Терапия врожденной ЦМВ-инфекции не является одобренным показанием к применению валганцикловира. Имеются лишь ограниченные данные о применении валганцикловира у новорожденных и младенцев с симптоматической врожденной ЦМВ-инфекцией, однако профиль безопасности соответствует известному профилю безопасности валганцикловира/ганцикловира. Основным проявлением токсичности ганцикловира является нейтропения (у 38 % пациентов отмечалась нейтропения 3 или 4 стадии, 1 пациенту потребовалось прекращение терапии). Большинство явлений поддавались коррекции, при одновременной возможности продолжать противовирусную терапию. У всех новорожденных наблюдалось увеличение показателей физического развития (рост, масса тела, средняя окружность головы).

При пероральном применении валганцикловира наиболее частыми нежелательными реакциями были нейтропения, анемия, нарушение функции печени и диарея. Перечисленные нежелательные явления наблюдались чаще у пациентов при 6-недельной терапии валганцикловиром, по сравнению с пациентами, получавшими валганцикловир в течение 6 месяцев. Серьезными нежелательными явлениями, связанными с лечением, были нейтропения и анемия, которые также чаще наблюдались при терапии длительностью 6 недель. Не наблюдалось статистически или клинически значимых различий между пациентами, получавшими валганцикловир в течение 6 недель и в течение 6 месяцев, в показателях физического развития, таких как масса тела, рост, средняя окружность головы. Лабораторные показатели При продлении периода профилактического применения до 200 дней у взрослых пациентов с высоким риском развития ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов частота нарушений лабораторных показателей не изменялась. Тяжелая нейтропения более часто наблюдалась у детей, перенесших трансплантацию почки и получавших валганцикловир до 200-го дня посттрансплантационного периода, по сравнению с детьми, получавшими валганцикловир до 100-го дня посттрансплантационного периода, а также по сравнению с взрослыми пациентами, перенесшими трансплантацию почки и получавшими валганцикловир до 100-го и 200-го дня посттрансплантационного периода. Таблица 4. Изменения лабораторных показателей, сообщавшихся при приеме валганцикловира у взрослых. Изменения лабораторных показателей : Пациенты с ЦМВ- ретинитом Пациенты после трансплантации солидных органов, получавшие лечение до 100-го дня посттрансплантационного периода Валганцикловир (n=370) Валганцикловир (n=244) Ганцикловир перорально (n=126) % % % Нейтропения (абсолютное число нейтрофилов /мкл) &lt:500 16 5 3 500 - &lt:750 17 3 2 750 - &lt:1000 17 5 2 Анемия (гемоглобин, г/л) &lt:65 7 1 2 65 - &lt:80 10 5 7 80 - &lt:95 14 31 25 Тромбоцитопения (число тромбоцитов/мкл) &lt:25 000 3 0 2 25 000 - &lt:50 000 5 1 3 50 000 - &lt:100 000 21 18 21 Концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл) &gt:2,5 2 14 21 &gt: 1,5-2,5 11 45 47 Таблица 5. Изменения лабораторных показателей при применении валганцикловира у детей. Изменения :лабораторных показателей : Пациенты детского возраста, после трансплантации солидных органов Лечение валганцикловиром до 100-го дня посттрансплантационного периода (n=63) Лечение валганцикловиром до 200-го дня посттрансплантационного периода (n=56) % % Нейтропения (абсолютное число нейтрофилов/мкл) &lt:500 5 30 500 - &lt:750 8 7 750 - &lt:1000 5 11 Анемия (гемоглобин г/л) &lt:65 0 0 65 - &lt:80 14 5 80 - &lt:95 38 29 Тромбоцитопения (число тромбоцитов/мкл) &lt: 25000 0 0 25000 - &lt:50000 10 0 50000 - &lt: 100000 3 4 Концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл) &gt:2,5 2 5 &gt: 1,5-2,5 11 20 Пострегистрационное применение При пострегистрационном применении валганцикловира и ганцикловира профиль безопасности был сопоставим

с таковым в ходе клинических исследований. Передозировка Передозировка валганцикловира и внутривенно вводимого ганцикловира Предполагается, что передозировка валганцикловира может привести к увеличению нефротоксичности (см. разделы &laquo:Особые указания&raquo: и &laquo:Способ применения и дозы&raquo:). В ходе клинических исследований и пострегистрационного применения препарата были описаны случаи передозировки ганцикловира при внутривенном введении, в том числе с летальным исходом. Некоторые из них не сопровождались нежелательными явлениями. У большинства же пациентов отмечалось одно или несколько следующих нежелательных явлений: гематотоксичность: миелосупрессия, включая панцитопению: недостаточность костного мозга, лейкопению, нейтропению: гранулоцитопению: гепатотоксичностъ: гепатит, нарушение функции печени: нефротоксичностъ: усиление гематурии у пациентов с уже имеющимся нарушением функции почек, острая почечная недостаточность: повышение концентрации креатинина в сыворотке крови: желудочно-кишечная токсичность: боли в животе, диарея, рвота: нейротоксичность: генерализованный тремор, судороги. Снизить концентрации валганцикловира в плазме у пациентов с передозировкой можно путем гемодиализа и гидратации (см. подраздел &laquo:Фармакокинетика у особых групп пациентов&raquo: раздела &laquo:Фармакологические свойства&amp:raquo.

Передозировка

У одного взрослого пациента при применении валганцикловира в течение нескольких дней в дозах не менее чем 10-кратно превышающих рекомендованные с учетом нарушения функции почек (снижение клиренса креатинина) развилось угнетение костного мозга (медуллярная аплазия) с летальным исходом. Возможно что передозировка валганцикловира может привести к увеличению нефротоксичности (см. разделы "Особые указания" и "Способ применения и дозы"). Снизить концентрации валганцикловира в плазме у пациентов с передозировкой можно путем гемодиализа и гидратации. Передозировка ганцикловира при внутривенном введении Поскольку валганцикловир быстро и в значительной степени преобразуется в ганцикловир нежелательные явления наблюдаемые при передозировке ганцикловира могут быть ожидаемыми и при передозировке валганцикловира. В ходе клинических исследований и постмаркетингового применения препарата были описаны случаи передозировки ганцикловира при внутривенном введении. Некоторые из них не сопровождались нежелательными явлениями. У большинства же пациентов отмечалось одно или несколько из следующих нежелательных явлений: гематотоксичность: панцитопения угнетение функции костного мозга медуллярная аплазия лейкопения нейтропения гранулоцитопения: гепатотоксичность: гепатит нарушение функции печени: нефротоксичность: усиление гематурии у больных с уже имеющимся нарушением функции почек острая почечная недостаточностью повышение концентрации креатинина в сыворотке крови: желудочно-кишечная токсичность: боли в животе диарея рвота: нейротоксичность: генерализованный тремор судороги.

Взаимодействие с другими препаратами

Лекарственные взаимодействия валганцикловира На модели кишечной проницаемости in situ у крыс взаимодействий вал ганцикловира с валацикловиром диданозином нелфинавиром циклоспорином омепразолом и микофенолата мофетилом не обнаружено. Валганцикловир преобразуется в ганцикловир поэтому взаимодействия характерные для ганцикловира также могут проявляться при приеме валганцикловира. Лекарственные взаимодействия ганцикловира Степень связывания ганцикловира с белками плазмы составляет лишь 1-2% поэтому реакций связанных с замещением белкового связывания не ожидается. Имипенем/циластатин: при одновременном применении ганцикловира и имипенема/ циластатина у больных отмечались судороги. Следует избегать одновременного применения валганцикловира и имипенема/циластатина в случаях если потенциальные преимущества лечения не превышают возможный риск (см. раздел "Особые указания"). Пробенецид: одновременный пероральный прием пробенецида приводил

к статистически значимому снижению почечного клиренса ганцикловира (20%) и к увеличению продолжительности его действия (40%). Это объясняется механизмом взаимодействия - конкуренцией за канальцевую почечную экскрецию. Пациенты принимающие одновременно пробенецид и валганцикловир должны находиться под тщательным наблюдением из-за возможного токсического действия ганцикловира. Зидовудин: при одновременном применении с пероральным ганцикловиром отмечалось небольшое но статистически значимое увеличение AUC зидовудина (17%), кроме того отмечалась статистически незначимая тенденция к снижению концентрации ганцикловира. Поскольку как зидовудин так и ганцикловир могут вызывать нейтропению и анемию у некоторых пациентов может отмечаться непереносимость при одновременном приеме валганцикловира и зидовудина в полных дозах (см. раздел "Особые указания"). Диданозин: было выявлено стойкое увеличение концентрации диданозина в плазме при одновременном применении с ганцикловиром (как при внутривенном так и при пероральном способе применения). В случае перорального приема ганцикловира в дозе 3 и 6 г в сутки отмечалось увеличение AUC диданозина на 84-124% при внутривенном введении ганцикловира в дозах 5-10 мг/кг/сутки AUC диданозина увеличивалась на 38-67%. Это повышение нельзя объяснить конкурентным взаимодействием за почечную канальцевую экскрецию поскольку процент выведения диданозина при этом увеличивался. Причинами данного увеличения могут быть повышение биодоступности или замедление метаболизма. Клинически значимого влияния на концентрации ганцикловира не отмечалось. Однако учитывая повышение плазменных концентраций диданозина в присутствии ганцикловира следует тщательно наблюдать больных на предмет возникновения симптомов токсического действия диданозина при применении валганцикловира (см. раздел "Особые указания"). Микофенолата мофетил: на основании результатов исследования по однократному внутривенному введению рекомендованной дозы ганцикловира и пероральному приему микофенолата мофетила а также известного влияния нарушения функции почек на фармакокинетику микофенолата мофетила и ганцикловира можно ожидать что одновременное применение валганцикловира и микофенолата мофетила оказывающих конкурентное взаимодействие в процессе канальцевой секреции приведет к повышению концентрации ганцикловира и фенольного глюкуронида микофеноловой кислоты. Существенного изменения фармакокинетики микофеноловой кислоты не ожидается поэтому корректировать дозу микофенолата мофетил не требуется. У больных с нарушением функции почек которые одновременно получают микофенолата мофетил и валганцикловир необходимо соблюдать рекомендации по коррекции дозы валганцикловира и проводить тщательное наблюдение. Залцитабин: залцитабин повышал AUC0-8 перорально принимаемого ганцикловира на 13%. Статистически значимых изменений других

фармакокинетических параметров не отмечалось. Клинически значимые изменения фармакокинетики залцитабина при одновременном пероральном приеме ганцикловира также выявлены не были несмотря на незначительное увеличение константы скорости элиминации. Ставудин: при одновременном пероральном приеме ганцикловира и ставудина статистически значимого фармакокинетического взаимодействия не отмечалось. Триметоприм: триметоприм статистически значимо на 163% уменьшал почечный клиренс ганцикловира принимаемого перорально что сопровождалось также статистически значимым снижением скорости терминальной элиминации и соответствующим возрастанием периода полувыведения на 15% Тем не менее клиническая значимость этих изменений маловероятна поскольку AUC0-8 и Cmax при этом не изменялись. Единственным статистически значимым изменением фармакокинетических параметров триметоприма при одновременном приеме ганцикловира было увеличение минимальной концентрации (Cmin) на 12%. Однако вряд ли это имеет клиническое значение поэтому коррекции дозы валганцикловира не требуется. Циклоспорин: при сравнении концентраций циклоспорина перед приемом следующей дозы данных о том что ганцикловир изменял фармакокинетику циклоспорина получено не было. Тем не менее после начала применения ганцикловира отмечалось некоторое повышение максимальной концентрации креатинина в сыворотке крови. Другие возможные лекарственные взаимодействия: поскольку основным путем выведения ганцикловира является клубочковая фильтрация и активная канальцевая секреция (см. подраздел "Выведение" раздела "Фармакологические свойства") применение валганцикловира одновременно с антиретровирусными препаратами которые также выводятся посредством активной канальцевой секреции (например нуклеоз(т)идными ингибиторами обратной транскриптазы) может повлиять на концентрацию валганцикловира и/или совместно применяемых препаратов. Применение ганцикловира одновременно с другими препаратами оказывающими миелосупрессивный или нефротоксический эффект (например дапсоном пентамидином флуцитозином винкристином винбластином адриамицином амфотерицином В аналогами нуклеозидов гидрокс и карбамидом и пегилированными интерферонами/рибавирином) может усиливать их токсическое действие. Поэтому эти препараты можно применять одновременно с валганцикловиром только в том случае если ожидаемая польза от проводимого лечения превышает возможный риск (см. раздел "Особые указания").

Особые указания

В экспериментах на животных было выявлено мутагенное тератогенное асперматогенное и канцерогенное действие ганцикловира. Валганцикловир следует считать потенциальным тератогеном и канцерогеном для человека применение

которого может вызывать врожденные пороки развития и рак (см. подраздел "Правила обращения с препаратом" раздела "Особые указания"). Кроме того вероятно что валганцикловир может временно или необратимо подавлять сперматогенез (см. разделы "Побочное действие" "Применение при беременности и в период грудного вскармливания" подраздел "Доклинические данные по безопасности" раздела "Фармакологические свойства"). У пациентов получающих валганцикловир (и ганцикловир) отмечались случаи тяжелой лейкопении нейтропении анемии тромбоцитопении панцитопении угнетения функции костного мозга и апластической анемии. Лечение не следует начинать если абсолютное число нейтрофилов меньше 500 клеток в 1 мкл или число тромбоцитов меньше 25000 клеток в 1 мкл а также в случае если гемоглобин ниже 80 г/л (см. подраздел "Особые указания по дозированию" раздела "Способ применения и дозы" и раздел "Побочное действие"). В ходе лечения рекомендуется регулярно проводить контроль развернутой формулы крови и тромбоцитов. Пациентам с тяжелой лейкопенией нейтропенией анемией и /или тромбоцитопенией рекомендуется назначать гемопоэтические факторы роста и /или прерывать прием препарата (см. подраздел "Особые указания по дозированию" раздела "Способ применения и дозы" и раздел "Побочное действие"). Пациентам с почечной недостаточностью может потребоваться усиленный контроль развернутой формулы крови минимум каждый раз при посещении трансплантационной клиники. Пациентам с почечной недостаточностью требуется коррекция дозы с учетом клиренса креатинина (см. разделы "Способ применения и дозы" и "Фармакологические свойства"). Пациентам с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин применение валганцикловира противопоказано. Длительная индукционная терапия валганцикловиром повышает риск миелотоксичности. При одновременном применении ганцикловира и имипенема/циластатина у пациентов отмечались судороги. Следует избегать одновременного применения вал ганцикловира и имипенема/циластатина в случаях если потенциальные преимущества лечения не превышают возможный риск (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). Поскольку как зидовудин так и ганцикловир могут вызывать нейтропению и анемию у некоторых пациентов может отмечаться непереносимость при одновременном приеме валганцикловира и зидовудина в полных дозах (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). В связи с возможным повышением плазменных концентраций диданозина в присутствии ганцикловира следует тщательно наблюдать пациентов на предмет возникновения симптомов токсического действия диданозина (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). Применение валганцикловира одновременно с другими препаратами оказывающими миелосупрессивный или нефротоксический эффект (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами") может усиливать их токсическое действие. Контролируемое клиническое исследование

использования валганцикловира для профилактики ЦМВ-инфекции не включало пациентов после трансплантации легкого и кишечника поэтому опыт применения препарата у таких пациентов ограничен. Биодоступность ганцикловира из таблеток валганцикловира в 10 раз превышает таковую капсул ганцикловира. Ганцикловир нельзя заменять на валганцикловир в соотношении 1:1. Пациентов которых переводят с капсул ганцикловира следует информировать о риске передозировки если они будут принимать большее число таблеток валганцикловира чем рекомендовано (см. разделы "Способ применения и дозы" и "Передозировка"). Правила обращения с препаратом Таблетки нельзя разламывать или размельчать. Поскольку валганцикловир потенциально тератогенен и канцерогенен для человека необходимо соблюдать осторожность если таблетка разломилась. Следует избегать прямого контакта разломившейся или размельченной таблетки с кожей и слизистыми оболочками. В случаях такого контакта нужно тщательно промыть это место водой с мылом при попадании в глаза - их тщательно промывают стерильной водой а при ее отсутствии - простой водой. Попадание лекарственных препаратов в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов. Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех. При лечении валганцикловиром и/или ганцикловиром возможно возникновение судорог, седации, головокружения, атаксии и/или спутанности сознания что может отрицательно повлиять на деятельность требующую повышенной концентрации внимания включая управление транспортным средством и работу с машинами и механизмами. В связи с этим в период лечения валганцикловиром следует соблюдать осторожность при управлении транспортным средством и работе с машинами и механизмами. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Срок хранения после открытия

2 года. Не использовать препарат по истечении срока годности.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.