

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 × 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 (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 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 протівірусний 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.

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 транзиторна 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.

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 /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

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 під час їди (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл

Через швидке перетворення валганцикловіру на ганцикловір зв'язування з білками валганцикловіру не було визначено. Сталий об'єм розподілу (V_d) ганцикловіру після внутрішньовенного введення становив 0,680 ± 0,161 л/кг (n = 114). Для ганцикловіру, що застосовується внутрішньовенно, об'єм розподілу корелює із масою тіла пацієнта і становить в рівноважному стані 0,54–0,87 л/кг. Ганцикловір проникає в спинномозкову рідину. При концентраціях ганцикловіру від 0,5 до 51 мкг/мл зв'язування з білками плазми становило 1–2 %.

Біотрансформація

Валганцикловір швидко і активно метаболізується в ганцикловір; жодних інших метаболітів не було виявлено. Ганцикловір значною мірою не метаболізується.

Виведення

Після перорального прийому валганцикловір швидко гідролізується до ганцикловіру. У пацієнтів з нормальною функцією нирок більше ніж 90 % внутрішньовенно введеного ганцикловіру виводилося з сечею у незміненому вигляді протягом 24 годин. У пацієнтів з нормальною функцією нирок після застосування валганцикловіру післяпікові концентрації ганцикловіру у плазмі знижувалися з періодом напіввиведення в діапазоні від 0,4 год до 2,0 год.

Фармакокінетика в особливих клінічних популяціях

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 періоду 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 год} були дуже схожі у всіх вікових групах, у тому числі у дорослих. Середні значення AUC_{0-24 год} і C_{max} були також схожі у вікових групах дітей віком <12 років, хоча спостерігалася тенденція зниження середніх значень AUC_{0-24 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 год} ганцикловіру з цих двох досліджень, а також середнє і стандартне відхилення значення AUC_{0-24 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 _{1/2} (год)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ±1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

*Витяг зі звіту дослідження PV 16000.

Разова добова доза препарату Вальцит® в обох вищезазначених дослідженнях визначалася за площею поверхні тіла (ППТ) і кліренсом креатиніну (КК), вирахуваним за модифікованою формулою Шварца:
Доза для дитини (мг) = 7 × ППТ × КК (див. формулу для ППТ за Мостеллером і формулу для КК за Шварцом), де:

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

;

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 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_{0-12год} 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 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.

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 Вальцит® 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 _{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 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 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»).

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 Вальцит® 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 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.

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.
- 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

Фармакокінетичні взаємодії

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.

Диданозин

Встановлено послідовне підвищення концентрацій диданозину у плазмі у разі одночасного застосування з внутрішньовенним введенням ганцикловіру. Під час застосування доз 5 і 10 мг/кг/добу внутрішньовенно спостерігалось підвищення AUC (площа під кривою «концентрація-час») диданозину в діапазоні від 38 до 67%, що підтверджує фармакокінетичну взаємодію у разі одночасного застосування цих препаратів. Суттєвий вплив на концентрації ганцикловіру не спостерігався. Слід здійснювати ретельний моніторинг пацієнтів для виявлення проявів токсичності диданозину, зокрема пацієнтів з панкреатитом (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші антиретровірусні лікарські засоби

Ізоферменти цитохрому P450 не беруть участі у фармакокінетиці ганцикловіру. Таким чином, не очікуються фармакокінетичні взаємодії з інгібіторами протеази та нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази.

Фармакодинамічні взаємодії

Іміпенем-циластатин

Повідомлялося про виникнення судом у пацієнтів, які одночасно приймали ганцикловір та іміпенем-циластатин, і фармакодинамічна взаємодія між цими двома засобами не може бути зменшена. Ці препарати можуть застосовуватися одночасно, тільки якщо потенційна користь переважає потенційні ризики (див. розділ «Особливості застосування»).

Зидовудин

І зидовудин, і ганцикловір можуть спричиняти нейтропенію та анемію. У разі одночасного застосування цих засобів можлива фармакодинамічна взаємодія. Деякі пацієнти можуть не переносити одночасну терапію у разі отримання повної дози (див. розділ «Особливості застосування»).

Можливі взаємодії з лікарськими засобами

Токсичність може підвищуватися у разі одночасного застосування ганцикловіру/валганцикловіру з іншими лікарськими засобами, які є міелосупресорами або призводять до порушення функції нирок. До таких засобів належать нуклеозидні (наприклад зидовудин, диданозин, ставудин) та нуклеотидні аналоги (наприклад тенофовір, адефовір), імуносупресанти (наприклад циклоспорин, такролімус, мофетилу мікофенолат), антинеопластичні засоби (наприклад доксорубіцин, вінбластин, вінкрестин, гідроксисечовина) та антибактеріальні засоби (триметоприм/сульфонаміди, дапсон, амфотерицин В, флуцитозин, пентамідин). Таким чином, зазначені лікарські засоби слід призначати одночасно з валганцикловіром лише у разі, коли очікувана користь від лікування переважає можливі ризики (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

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 Вальцит[®] пацієнтам із відомою гіперчутливістю до ацикловіру або пенцикловіру (або до їхніх проліків – валацикловіру або фамцикловіру відповідно).

Мутагенність, тератогенність, канцерогенність, фертильність та контрацепція

До початку лікування валганцикловіром пацієнтів слід попереджати про потенційні ризики для плода. У дослідженнях ганцикловіру на тваринах була встановлена його мутагенна, тератогенна і канцерогенна дія, а також супресивна дія щодо фертильності. Таким чином, Вальцит[®] слід розглядати як

потенційний тератоген і канцероген для людей, що може викликати вроджені дефекти і рак. Зважаючи на результати клінічних та доклінічних досліджень, вважається ймовірним, що Вальцит® спричиняє тимчасове або постійне пригнічення сперматогенезу. Жінкам репродуктивного віку слід порадити 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, якщо немає впевненості у тому, що партнерка не завагітніє (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю», «Побічні реакції»).

Валганцикловір може виявляти канцерогенну та репродуктивну токсичність у віддаленій перспективі.

Мієлосупресія

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 мати на увазі 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 променеву 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»).

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 загрозливі 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»).

Порушення функції нирок

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»).

Застосування з іншими лікарськими засобами

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 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.

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 протягом 90 днів після лікування валганцикловіром, якщо немає впевненості, що партнерка не завагітніє (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Вагітність

Безпека застосування препарату Вальцит® вагітним жінкам не встановлена. Його активний метаболіт ганцикловір легко проходить через плаценту людини. З огляду на фармакологічний механізм дії та репродуктивну токсичність ганцикловіру, що спостерігається в дослідях на тваринах, існує теоретичний ризик тератогенності у людини.

Вальцит® не слід застосовувати під час вагітності, якщо тільки користь для жінки не перевищує потенційний ризик тератогенного ураження плода.

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 щурів. Таким чином, грудне вигодовування під час застосування валганцикловіру слід припинити (див. розділи «Протипоказання»).

Фертильність

У невеликому клінічному дослідженні за участю пацієнтів після трансплантації нирок, які отримували Вальцит® для профілактики ЦМВ-інфекції протягом періоду до 200 днів, продемонстрований вплив валганцикловіру на сперматогенез зі зниженням густоти сперми та рухливості сперматозоїдів, що визначалися після завершення лікування. Цей ефект був оборотним, і приблизно через 6 місяців після припинення застосування препарату Вальцит® середня густота сперми та рухливість відновилися до рівнів, порівнянних з такими, що спостерігалися у групах контролю, які не отримували лікування.

У дослідженнях на тваринах ганцикловір викликав порушення фертильності у самців і самок мишей, а також пригнічував сперматогенез та спричиняв атрофію яєчок у мишей, щурів і собак при застосуванні у дозах, які вважалися клінічно значущими.

Зважаючи на результати клінічних та доклінічних досліджень, вважається ймовірним, що ганцикловір (та валганцикловір) може спричиняти тимчасове або постійне пригнічення сперматогенезу у людини (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 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 іншими 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 їди. 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 їди. Якщо перебіг ретиніту погіршується, можна повторити індукційну терапію; проте слід враховувати можливість резистентності вірусу до ліків.

Тривалість підтримувальної терапії слід визначати індивідуально.

Діти

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

Якщо можливо, 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 літнього віку

Для даної популяції пацієнтів безпека та ефективність не встановлені. Дослідження за участю дорослих віком від 65 років не проводилися. Оскільки нирковий кліренс з віком знижується, пацієнтам літнього віку препарат Вальцит® слід призначати з особливою увагою до їхнього ниркового статусу (див. таблицю 6).

Пацієнти з нирковою недостатністю

Рівні сироваткового креатиніну або розрахунковий кліренс креатиніну необхідно пильно контролювати. Дозування проводять відповідно до кліренсу креатиніну, як показано в таблиці 6 (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакокінетика»).

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

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

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

Таблиця 6. 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 Вальцит® для хворих з порушенням функції печінки не визначені (див. розділ «Фармакокінетика»).

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 їди (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 та ганцикловіру у разі внутрішньовенного застосування

Очікується, що передозування валганцикловіру може спричинити збільшення ниркової токсичності (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «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, недостатність 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, підвищений рівень креатиніну;
- шлунково-кишкова токсичність: біль у животі, діарея, блювання;
- нейротоксичність: генералізований тремор, судоми.

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

Побічні реакції.

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. Всі побічні реакції, що спостерігалися під час застосування валганцикловіру під час клінічних досліджень, раніше спостерігалися з ганцикловіром. Таким чином, нижче наведені всі побічні реакції, про які повідомлялося під час внутрішньовенного або перорального (дана лікарська форма більше не застосовується) застосування ганцикловіру або валганцикловіру.

У пацієнтів, які отримували лікування валганцикловіром/ганцикловіром, найбільш серйозними та частими побічними реакціями були реакції з боку системи крові, які включають нейтропенію, анемію і тромбоцитопенію (див. розділ «Особливості застосування»).

Показники частоти побічних реакцій, вираховані за даними, отриманими з загальної популяції пацієнтів (n=1704), які отримували підтримувальну терапію ганцикловіром або валганцикловіром. Винятком є анафілактична реакція, агранулоцитоз і гранулоцитопенія, для яких показники частоти вираховані на основі постмаркетингового досвіду застосування. Побічні реакції наведено відповідно до класів систем органів MedDRA, їхня частота визначена за такими категоріями: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$).

Загальний профіль безпеки ганцикловіру/валганцикловіру у популяціях ВІЛ-пацієнтів і пацієнтів після трансплантації є зіставним, за винятком відшарування сітківки, про яке повідомляли тільки пацієнти з ЦМВ-ретинітом. Однак є деякі відмінності у частоті окремих реакцій. Валганцикловір пов'язаний з більш високим ризиком виникнення діареї порівняно з ганцикловіром, який застосовують внутрішньовенно. Про пірексію, кандидозні інфекції, депресію, тяжку нейтропенію (АЧН < 500 /мкл) та реакції з боку шкіри частіше повідомляють у пацієнтів з ВІЛ.

Інфекції та інвазії: дуже часто – кандидозні інфекції, зокрема кандидоз слизової оболонки рота, інфекції верхніх відділів респіраторного тракту; часто – сепсис, грип, інфекції сечовивідних шляхів, запалення підшкірної клітковини (целюліт).

З боку системи крові і лімфатичної системи: дуже часто – нейтропенія, анемія; часто – тромбоцитопенія, лейкопенія, панцитопенія; нечасто –

недостатність кісткового мозку; рідко – апластична анемія, агранулоцитоз*, гранулоцитопенія*.

З боку імунної системи: часто – підвищена чутливість; рідко – анафілактичні реакції.

З боку обміну речовин і харчування: дуже часто – зниження апетиту, часто – зниження маси тіла.

Психічні розлади: часто – депресія, тривога, сплутаність свідомості; нечасто – ажитація, психотичний розлад, порушення мислення, галюцинації.

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

З боку органів зору: часто – порушення зору, відшарування сітківки**, плаваючі утворення у склистому тілі, біль в очах, кон'юнктивіт, набряк макули.

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, органів грудної клітки і середостіння: дуже часто – задишка, кашель.

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

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

З боку шкіри і підшкірної клітковини: дуже часто – дерматит; часто – нічне потіння, свербіж, висип, алопеція; нечасто – 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 – порушення функції нирок, зниження кліренсу креатиніну, підвищення рівня креатиніну в крові; нечасто – гематурія, ниркова недостатність.

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

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

*Частоту виникнення побічних реакцій вираховано на основі даних, отриманих в період постмаркетингового застосування препарату, усі інші категорії частоти ґрунтуються на даних, які отримано під час клінічних досліджень.

**Відшарування сітківки – побічна реакція, про яку повідомлялося тільки у хворих на СНІД, які отримували препарат Вальцит® для лікування ЦМВ-ретиніту.

Опис окремих побічних реакцій

Нейтропенія. Ризик виникнення нейтропенії неможливо передбачити на основі кількості нейтрофілів перед лікуванням. Зазвичай нейтропенія виникає протягом першого або другого тижня індукційної терапії. Як правило, кількість клітин нормалізується протягом 2–5 діб після відміни препарату або зменшення дози (див. розділ «Особливості застосування»).

Тромбоцитопенія. Пацієнти з низькою початковою кількістю тромбоцитів (< 100 000/мкл) мають більш високий ризик виникнення тромбоцитопенії. Пацієнти з зтрогенною імуносупресією внаслідок лікування імунодепресантами мають більш високий ризик виникнення тромбоцитопенії, ніж пацієнти зі СНІД (див. розділ «Особливості застосування»). Тяжка тромбоцитопенія може бути пов'язана з потенційно небезпечною для життя кровотечею.

Залежність побічних реакцій від тривалості терапії та показання до застосування. Тяжка нейтропенія (АЧН < 500/мкл) частіше спостерігалася у пацієнтів із ЦМВ-ретинітом (14%), які отримували валганцикловір або ганцикловір внутрішньовенно або перорально, ніж у пацієнтів після трансплантації паренхіматозних органів, які отримували валганцикловір або ганцикловір перорально. У пацієнтів, які отримували валганцикловір або ганцикловір перорально до дня 100 після трансплантації, частота тяжкої нейтропенії становила 5 % і 3 % відповідно, тоді як у пацієнтів, які отримували валганцикловір до дня 200 після трансплантації, частота тяжкої нейтропенії становила 10 %.

Більш значне підвищення рівня сироваткового креатиніну спостерігалось у пацієнтів після трансплантації паренхіматозних органів, які отримували лікування як валганцикловіром, так і ганцикловіром перорально до дня 100 або дня 200 після трансплантації, порівняно з пацієнтами з ЦМВ-ретинітом. Однак порушення функції нирок є особливістю, типовою для пацієнтів після трансплантації паренхіматозних органів.

Загальний профіль безпеки препарату Вальцит® не змінився з продовженням профілактики до 200 днів у пацієнтів після трансплантації нирки з високим ризиком. Повідомляли про дещо більш високу частоту лейкопенії в групі застосування протягом 200 днів, тоді як показники частоти нейтропенії, анемії і тромбоцитопенії були подібні в обох групах.

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. 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. Вищий ризик виникнення цитопенії у новонароджених та немовлят вимагає проведення дітям цих вікових груп ретельного моніторингу загального аналізу крові (див. розділ «Особливості застосування»).

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 вищою у дітей із 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 (ПЕВЩ) 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

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія