Цивалган



Код АТХ:

- J05AB

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Валганцикловир

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, двояковыпуклые, овальной формы, с риской на одной стороне и тиснением "f" - на другой; на поперечном срезе - ядро от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

	1 таб.
валганцикловира гидрохлорид	496.3 мг,
что соответствует содержанию валганцикловира	450 мг

Вспомогательные вещества: повидон - 28.8 мг, винная кислота - 21.6 мг, маннитол - 144.5 мг, кросповидон - 14.4 мг, натрия стеарилфумарат - 14.4 мг.

Состав оболочки: поливиниловый спирт - 9.2 мг, титана диоксид - 5.58 мг, макрогол 3350 - 4.65 мг, тальк - 3.4 мг, краситель железа оксид желтый - 0.08 мг, краситель железа оксид красный - 0.08 мг, краситель железа оксид черный - 0.01 мг.

10 шт. - упаковки контурные ячейковые (1) - пачки картонные.
10 шт. - упаковки контурные ячейковые (2) - пачки картонные.
10 шт. - упаковки контурные ячейковые (3) - пачки картонные.
10 шт. - упаковки контурные ячейковые (6) - пачки картонные.
10 шт. - упаковки контурные ячейковые (9) - пачки картонные.
10 шт. - упаковки контурные ячейковые (12) - пачки картонные.
60 шт. - флаконы полиэтиленовые (1) - пачки картонные.
60 шт. - банки полиэтиленовые (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Противомикробные, противопаразитарные и противоглистные средства
- Противомикробные, противопаразитарные и противоглистные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Валганцикловир представляет собой L-валиловый эфир (пролекарство) ганцикловира, после приема внутрь быстро превращающийся в ганцикловир под действием кишечных и печеночных эстераз. Ганцикловир - синтетический аналог 2'-дезоксигуанозина, который подавляет репликацию вирусов герпес-группы in vitro и in vivo. К вирусам человека, чувствительным к ганцикловиру, относят цитомегаловирус (ЦМВ), вирусы простого герпеса 1 и 2, вирус герпеса человека типов 6, 7 и 8, вирус Эпштейна-Барр, вирус ветряной оспы и вирус гепатита В.

В ЦМВ-инфицированных клетках под действием вирусной протеинкиназы UL97 ганцикловир вначале фосфорилируется с образованием ганцикловирмонофосфата. Дальнейшее фосфорилирование происходит под действием клеточных киназ с образованием ганцикловиртрифосфата, который затем подвергается медленному внутриклеточному метаболизму. После исчезновения ганцикловира из внеклеточной жидкости период внутриклеточного полувыведения ганцикловиртрифосфата в клетках, инфицированных ЦМВ, составляет 18 ч; в клетках, инфицированных вирусом простого герпеса - 6-24 ч. Поскольку фосфорилирование ганцикловира в большей степени зависит от действия вирусной киназы, оно происходит преимущественно в инфицированных клетках.

Виростатическая активность ганцикловира обусловлена подавлением синтеза вирусной ДНК посредством следующих механизмов: (1) конкурентное ингибирование встраивания дезоксигуанозинтрифосфата в ДНК под действием вирусной ДНК-полимеразы; (2) включение ганцикловиртрифосфата в вирусную ДНК, что приводит к прекращению удлинения или очень ограниченному удлинению вирусной ДНК. Согласно исследованиям in vitro, типичная ингибирующая концентрация, которая подавляет репликацию ЦМВ на 50% (IC_{50}), находится в диапазоне от 0.08 мкмоль/л (0.02 мкг/мл) до 14 мкмоль/л (3.5 мкг/мл).

Клинический противовирусный эффект валганцикловира был доказан уменьшением выделения ЦМВ из организма больных синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) и впервые выявленным ЦМВ-ретинитом с исходного показателя 46% до 7% через 4 недели лечения валганцикловиром.

Эффективность

Лечение ЦМВ-ретинита

Клинические исследования были проведены у пациентов со СПИДом и ЦМВ-ретинитом. Валганцикловир продемонстрировал одинаковую клиническую эффективность в индукционной терапии ЦМВ-ретинита по сравнению с в/в ганцикловиром.

Применение валганцикловира позволяет получить такое же системное воздействие ганцикловира, как при использовании рекомендованных в/в доз ганцикловира, эффективных при лечении ЦМВ-ретинита. Показано, что AUC ганцикловира коррелирует с промежутком времени до прогрессирования ЦМВ-ретинита.

Профилактика ЦМВ-инфекции

Частота развития ЦМВ-заболевания (ЦМВ-синдром+инвазивная инфекция тканей) в течение первых 6 мес после трансплантации сердца, печени, почки у пациентов с высоким риском ЦМВ-инфекции (ЦМВ-позитивный донор (D+)/ЦМВ-негативный реципиент(R-) (D+/R-)) составила 12.1% в группе пациентов, получавших валганцикловир (900 мг/сут), и 15.2% в группе пациентов, получавших ганцикловир внутрь (1000 мг 3 раза/сут) с 10 по 100 день после трансплантации. Большая часть случаев пришлась на период после отмены профилактической терапии (после 100-го дня посттрансплантационного периода). При этом случаи развития ЦМВ-инфекции в группе лечения валганцикловиром появлялись позже, чем в группе лечения ганцикловиром. Частота острого отторжения трансплантата в первые 6 мес составила 29.7% в группе пациентов, получавших валганцикловир, и 36% в группе пациентов, получавших ганцикловир.

Увеличение продолжительности приема 900 мг валганцикловира до 200-го дня после трансплантации почек у пациентов с высоким риском ЦМВ-инфекции (D+/R-) сопровождалось большей эффективностью предотвращения ЦМВ-инфекции в первые 12 мес после трансплантации по сравнению с приемом 900 мг валганцикловира до 100-го дня после трансплантации.

Частота выживаемости трансплантата через 12 мес составила 98.1% в группе пациентов, получавших валганцикловир до 100-го дня, и 98.2% в группе пациентов, получавших валганцикловир до 200-го дня. Частота острого отторжения трансплантата, подтвержденного биопсией, в первые 12 мес составила 17.2% в группе пациентов, получавших валганцикловир до 100-го дня, и 11.0% в группе пациентов, получавших валганцикловир до 200-го дня.

Вирусная резистентность

При длительном приеме валганцикловира может появиться вирус, устойчивый к ганцикловиру. Это может быть обусловлено либо селекцией мутаций гена вирусной киназы (UL97), отвечающей за монофосфорилирование ганцикловира, либо гена вирусной ДНК-полимеразы (UL54). Вирус, имеющий только мутацию гена UL97, устойчив только к ганцикловиру, в то время как вирус с мутациями гена UL54 может обладать перекрестной резистентностью к другим противовирусным препаратам с аналогичным механизмом действия, и наоборот.

Лечение ЦМВ-ретинита

Генотипирование ЦМВ в полиморфноядерных лейкоцитах показало, что через 3, 6, 12 и 18 мес лечения валганцикловиром соответственно в 2.2%, 6.5%, 12.8% и 15.3% лейкоцитов выявляются мутации UL97.

Профилактика ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации солидных органов

Генотипирование ЦМВ в полиморфноядерных лейкоцитах показало:

1) отсутствие мутаций, обуславливающих резистентность к ганцикловиру, в образцах, полученных на 100-ый день (конец профилактического приема валганцикловира) у пациентов из группы валганцикловира, и наличие мутаций в образцах, полученных у пациентов, принимавших ганцикловир перорально (1.9%);

2) отсутствие мутаций, обуславливающих резистентность, в образцах, полученных у пациентов, рандомизированных в группу валганцикловира с подозреваемой ЦМВ-инфекцией через 6 мес после трансплантации, и наличие мутаций у пациентов, получавших ганцикловир перорально, в 6.9%.

Доклинические данные по безопасности

Результаты исследований канцерогенности валганцикловира на мышах соответствуют положительным результатам таких же исследований ганцикловира. Как и ганцикловир, валганцикловир является потенциальным канцерогеном.

Валганцикловир и ганцикловир оказывали мутагенное действие в клетках лимфомы мышей и кластогенный эффект в клетках млекопитающих. Учитывая быстрое и полное преобразование препарата в ганцикловир, дополнительные исследования репродуктивной токсичности с валганцикловиром не проводились. К обоим препаратам относится одно и то же предупреждение о возможной репродуктивной токсичности (см. раздел "Особые указания"). У животных ганцикловир нарушает фертильность и оказывает тератогенный эффект. С учетом экспериментов на животных, у которых системное воздействие ганцикловира в концентрациях ниже терапевтических вызывало аспермию, весьма вероятно, что ганцикловир и валганцикловир могут угнетать сперматогенез у человека.

Данные, полученные в модели с использованием плаценты человека ex vivo, показывают, что ганцикловир проникает через плаценту, вероятнее всего, путем простого переноса. В диапазоне концентраций от 1 до 10 мг/мл переход препарата через плаценту носил ненасыщаемый характер и осуществлялся посредством пассивной диффузии.

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 ЖКТ, 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. AUC_{24} и C_{max} 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 AUC_{24} (примерно на 30%), так и средний показатель C_{max} (примерно на 14%) ганцикловира. Следовательно, валганцикловир рекомендуется принимать во время еды (см. раздел "Режим дозирования").

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 0.5 до 51 мкг/мл составляет 1-2%. Равновесный V_d ганцикловира после в/в введения составил 0.680±0.161 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 81.5±22% системного клиренса ганцикловира.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Больные с почечной недостаточностью

Нарушение функции почек приводило к снижению клиренса ганцикловира, образующегося из валганцикловира, с соответствующим увеличением $T_{1/2}$ в терминальной фазе. Следовательно, больным с нарушением функции почек требуется коррекция дозы (см. подраздел "Особые указания по дозированию" раздела "Режим дозирования" и раздел "Особые указания").

Больные 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. AUC_{0-24} ганцикловира была сопоставима с таковой после в/в введения ганцикловира в дозе 5 мг/кг пациентам, перенесшим пересадку печени.

Показания к применению:

— лечение ЦМВ-ретинита у пациентов, больных СПИД;

— профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов у пациентов из группы риска.

Относится к болезням:

- Инфекции
- СПИД

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 25 000 клеток в 1 мкл или концентрация гемоглобина ниже 80 г/л (см. раздел "Особые указания");

— КК менее 10 мл/мин;

— детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

Пожилой возраст (эффективность и безопасность не установлены).

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").

Индукционная терапия ЦМВ-ретинита

У пациентов с активным ЦМВ-ретинитом рекомендованная доза валганцикловира составляет 900 мг (2 табл. по 450 мг) 2 раза/сут 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 табл. по 450 мг) 1 раз/сут. Если течение ретинита ухудшается, курс индукционной терапии можно повторить (см. подраздел "Индукционная терапия ЦМВ-ретинита" раздела "Режим дозирования").

Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов

Пациентам, перенесшим трансплантацию почки, необходимо начать терапию валганцикловиром в течение первых 10 дней после операции в дозе 900 мг (2 табл. по 450 мг) 1 раз/сут и продолжать терапию по 200-е сутки посттрансплантациониого периода.

Пациентам, перенесшим трансплантацию других солидных органов, необходимо начать терапию валганцикловиром в течение первых 10 дней после операции в дозе 900 мг (2 табл. по 450 мг) 1 раз/сут и продолжать терапию по 100-е сутки посттрансплантационного периода.

Особые указания по дозированию

Больные с почечной недостаточностью

Необходимо проводить тщательный контроль концентрации креатинина в сыворотке крови или КК. Коррекцию дозы у взрослых пациентов проводят в зависимости от КК, как это показано в таблице, представленной ниже (см. подраздел "Фармакокинетика у особых групп пациентов" раздела "Фармакологические свойства" и раздел "Особые указания").

КК рассчитывается в зависимости от концентрации креатинина в сыворотке крови по следующей формуле:

для мужчин=(140-возраст [лет])×(масса тела [кг])/(72)×(0.011×концентрация креатинина в сыворотке крови [мкмоль/л]);

для женщин=0.85×показатель для мужчин.

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

Эффективность и безопасность не установлены.

Пациенты с тяжелой лейкопенией, нейтропений, 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 25 000 клеток в 1 мкл, а также в случае, если гемоглобин ниже 80 г/л (см. разделы "Особые указания" и "Побочное действие").

Пациенты пожилого возраста

Эффективность и безопасность не установлены.

Пациенты детского возраста

Валганцикловир не рекомендуются для применения у детей и подростков до 18 лет, т.к. эффективность и безопасность применения у данной возрастной группы в соответствующих контролируемых клинических исследованиях не установлена.

Побочное действие:

Данные клинических исследований

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

Лечение ЦМВ-ретинита у больных СПИДом

Профили безопасности валганцикловира и ганцикловира при в/в введении в течение 28 дней были одинаковыми. Самыми частыми нежелательными явлениями были диарея, нейтропения и лихорадка. У пациентов, получавших валганцикловир перорально, чаще отмечался кандидоз слизистой оболочки полости рта, головная боль и слабость, а при терапии ганцикловиром в/в - тошнота и нежелательные явления в месте инъекции (флебит и тромбофлебит) (см. таблицу 1).

Таблица 1. Доля пациентов с отдельными нежелательными явлениями, возникавшими во время рандомизированной фазы исследования

Нежелательное явление	**Группа пациентов, получавших валганцикловир N=79**	**Группа пациентов, получавших ганцикловир в/в N=79**
Диарея	16%	10%
Кандидоз слизистой оболочки полости рта	11%	6%
Головная боль	9%	5%
Слабость	8%	4%
Тошнота	8%	14%
Флебит и тромбофлебит	-	6%

В следующей таблице (см. таблицу 2) представлены нежелательные явления (вне зависимости от их серьезности и связи с приемом препарата) с частотой возникновения ≥5%, полученные в клинических исследованиях по применению валганцикловира либо у пациентов с ЦМВ-ретинитом, либо у пациентов после трансплантации солидных органов.

Наиболее частыми нежелательными явлениями (% пациентов) вне зависимости от их серьезности и связи с приемом препарата у больных с ЦМВ-ретинитом являлись: диарея (38%), лихорадка (26%), тошнота (25%), нейтропения (24%) и анемия (22%). Большинство из них были слабо или умеренно выражены.

Наиболее частыми нежелательными реакциями вне зависимости от серьезности, но по мнению исследователей связанными с приемом препарата (отдаленная, вероятная или возможная связь) у больных с ЦМВ-ретинитом были: нейтропения (21%), анемия (14%), диарея (13%) и тошнота (9%).

Профилактика ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации солидных органов

В таблице 2 представлены нежелательные явления (вне зависимости от их серьезности и связи с приемом препарата) с частотой возникновения ≥5%, полученные в клинических исследованиях (вплоть до 28 дней после исследования) у пациентов после трансплантации солидных органов, получавших валганцикловир или ганцикловир перорально, начиная прием препаратов в течение 10 дней после трансплантации и продолжая прием по 100-е сутки посттрансплантационного периода.

Наиболее частыми нежелательными явлениями (% пациентов) вне зависимости от их серьезности и связи с приемом валганцикловира у пациентов после трансплантации солидных органов являлись: диарея (30%), тремор (28%), отторжение трансплантата (24%), тошнота (23%), головная боль (22%), отеки нижних конечностей (21%), запор (20%), боли в спине (20%), бессонница (20%), повышение АД (18%), рвота (16%). Данные явления встречались с такой же частотой и при пероральном приеме ганцикловира. Большинство из них были слабо или умеренно выражены.

Нежелательными явлениями, которые встречались у больных после трансплантации солидных органов с частотой ≥2% и не были отмечены в группе больных с ЦМВ-ретинитом, были: повышение АД (18%), гиперкреатининемия (10%), гиперкалиемия (14%), нарушение функции печени (9%). Данные явления встречаются с такой же частотой при пероральном приеме ганцикловира и могут рассматриваться как проявление основного заболевания.

Наиболее частыми нежелательными реакциями вне зависимости от серьезности, но по мнению исследователей связанными с приемом препарата (отдаленная, вероятная или возможная связь) у пациентов после трансплантации солидных органов (прием по 100-е сутки посттрансплантационного периода), были: лейкопения (9%), диарея (7%), тошнота (6%), нейтропения (5%).

Таблица 2. Доля пациентов с нежелательными явлениями (НЯ), возникавшими у ≥5% с ЦМВ-ретинитом или после трансплантации солидных органов в клинических исследованиях при терапии валганцикловиром или ганцикловиром

Системы организма/описание НЯ	Пациенты с ЦМВ-ретинитом	Пациенты после трансплантации солидных органов, получавшие лечение по 100-е сутки посттрансплантационного периода	
	Валганцикловир (п=370)	Валганцикловир (п=244)	Ганцикловир перорально (п=126)
	%	%	%
Со стороны пищеварительной системы			
Диарея	38	30	29
Тошнота	25	23	23
Рвота	20	16	14
Боли в животе	13	14	14
Запор	6	20	20
Боли в верхних отделах живота	6	9	6
Диспепсия	4	12	10
Вздутие живота	2	6	6
Асцит	-	9	6
Нарушение функции печени	3	9	11
Со стороны организма в целом			
Лихорадка	26	13	14
Утомляемость	20	13	15
Отеки нижних конечностей	5	21	16
Боли	3	5	7

Отеки	1	11	9
Периферические отеки	1	6	7
Слабость	4	6	6
Со стороны крови и лимфатической системы			
Нейтропения	24	8	3
Анемия	22	12	15
Тромбоцитопения	5	5	5
Лейкопения	4	14	7
Инфекционные осложнения			
Кандидоз слизистой оболочки полости рта	20	3	3
Фарингит/назофарингит	12	4	8
Синусит	10	3	-
Инфекции верхних дыхательных путей	9	7	7
Грипп	9	-	-
Пневмония	7	4	2
Бронхит	6	-	1
Пневмоцистная пневмония	6	-	-
Инфекции мочевыводящих путей	5	11	9
Со стороны нервной системы			
Головная боль	18	22	27
Бессонница	14	20	16
Переферическая нейропатия	7	1	1
Парестезии	6	5	5
Тремор	2	28	25
Головокружение (кроме вертиго)	9	10	6
Депрессия	9	7	6
Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки			
Дерматит	18	4	5
Ночная потливость	7	3	4
Зуд	6	7	4
Угри	<1	4	6
Со стороны дыхательной системы			
Кашель	16	6	8
Одышка	9	11	10
Продуктивный кашель	5	2	2
Выделения из носа	2	4	6
Плевральный выпот	<1	7	8
Со стороны органов чувств			
Отслойка сетчатки	13	-	-
Нечеткое зрение	6	1	4
Со стороны опорно-двигательного аппарата			
Боли в спине	8	20	15
Артралгия	6	7	7
Судороги в мышцах	2	6	11
Боли в конечностях	3	5	7
Со стороны мочевыделительной системы			
Почечная недостаточность	1	7	12
Дизурия	2	7	6
Со стороны иммунной системы			
Реакция отторжения трансплантата	-	24	30
Со стороны обмена веществ			
Анорексия	5	3	-
Кахексия	5	-	-
Снижение аппетита	8	4	5
Дегидратация	6	5	6
Снижение массы тела	9	3	3
Со стороны сердечно-сосудистой системы			
Снижение АД	1	3	8
Повышение АД	3	18	15
Лабораторные показатели			
Гиперкалиемия	<1	14	14
Гипокалиемия	2	8	8
Гипомагниемия	<1	8	8
Гипергликемия	1	6	7
Гипофосфатемия	<1	9	6
Гипокальциемия	<1	4	6
Гиперкреатининемия	1	10	14
Послеоперационные осложнения			
Послеоперационные	1	12	8

осложнения			
Боли в послеоперационном периоде	2	13	7
Инфицирование послеоперационной раны	1	11	6
Увеличение частоты необходимости дренирования	-	5	9
Плохое заживление послеоперационной раны	<1	5	6

Далее перечислены серьезные нежелательные явления, встречавшиеся с частотой менее 5% в трех клинических исследованиях и не указанные выше.

Со стороны крови и лимфатической системы: панцитопения, угнетение функции костного мозга, апластическая анемия; потенциально угрожающие жизни кровотечения, связанные с развитием тромбоцитопении.

Со стороны мочеполовой системы: снижение КК.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: судороги, психотические расстройства, галлюцинации, спутанность сознания, ажитация.

Со стороны организма в целом: реакции гиперчувствительности к валганцикловиру.

Тяжелая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов менее 500 в 1 мкл) чаще встречается у пациентов с ЦМВ-ретинитом (16%), чем у пациентов, получающих валганцикловир (5%) или пероральный ганцикловир (3%) после трансплантации солидных органов (по 100-е сутки посттрансплантационного периода). У пациентов, получающих как валганцикловир, так и ганцикловир перорально после трансплантации солидных органов, по сравнению с пациентами с ЦМВ-ретинитом наблюдается более значительное повышение концентрации креатинина в сыворотке крови. Нарушение функции почек характерно для пациентов, перенесших трансплантацию солидных органов.

Общий профиль безопасности валганцикловира не меняется при увеличении периода профилактического применения до 200 дней у пациентов после пересадки почки из группы риска.

Таблица 3. Изменения лабораторных показателей, сообщавшихся при приеме валганцикловира

Изменения лабораторных показателей	Пациенты с ЦМВ-ретинитом	Пациенты после трансплантации солидных органов, получавшие лечение по 100-е сутки посттрансплантационного периода	
	Валганцикловир (п=370)	Валганцикловир (п=244)	Ганцикловир перорально (п=126)
	%	%	%
Нейтропения (абсолютное число нейтрофилов/мкл)			
<500	16	5	3
500-<750	17	3	2
750-<1000	17	5	2
Анемия (гемоглобин г/л)			
<65	7	1	2
65-<80	10	5	1
80-<95	14	31	25
Тромбоцитопения (число тромбоцитов/мкл)			
<25 000	3	0	2
25 000-<50 000	5	1	3
50 000-<100 000	21	18	21
Концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл)			
>2.5	2	14	21
>1.5-2.5	11	45	47

Опыт применения ганцикловира

Поскольку валганцикловир быстро метаболизируется с образованием ганцикловира, ниже приводятся нежелательные явления, отмеченные при лечении ганцикловиром и не упомянутые выше.

Со стороны пищеварительной системы: холангит, дисфагия, отрыжка, эзофагит, недержание кала, метеоризм, гастрит, желудочно-кишечные расстройства, желудочно-кишечное кровотечение, язвенный стоматит, панкреатит, глоссит, гепатит, желтуха.

Со стороны организма в целом: астения; бактериальные, грибковые и вирусные инфекции; недомогание; мукозит; реакция фотосенсибилизации; дрожь; сепсис.

Со стороны кожи и подкожной жировой клетчатки: алопеция, сухость кожи, потливость, крапивница.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: нарушения сна, амнезия, чувство тревоги, атаксия, кома, сухость во рту, эмоциональные расстройства, гиперкинетический синдром, гипертонус, снижение либидо, миоклонические подергивания, нервозность, сонливость, нарушения интеллекта.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: боли в костях и мышцах, миастенический синдром.

Со стороны мочеполовой системы: гематурия, импотенция, частое мочеиспускание.

Со стороны эндокринной системы: сахарный диабет.

Со стороны лабораторных показателей: повышение активности ЩФ, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы в крови, снижение глюкозы в крови, гипопротеинемия.

Со стороны органов чувств: амблиопия, слепота, боли в ухе, кровоизлияния в глаз, боли в глазных яблоках, глухота, глаукома, нарушения вкусового восприятия, шум в ушах, нарушение зрения, изменения в стекловидном теле.

Со стороны крови и лимфатической системы: эозинофилия, лейкоцитоз, лимфоаденопатия, спленомегалия, кровотечения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмии, в т.ч. желудочковые, мигрень, флебит, тахикардия, тромбофлебит глубоких вен, вазодилатация.

Со стороны дыхательной системы: застойные явления в придаточных пазухах носа.

Опыт постмаркетингового применения препарата

Опыт применения ганцикловира

Ниже приводятся нежелательные явления, описанные в спонтанных сообщениях в ходе постмаркетингового применения ганцикловира (перорально или в/в), не упомянутые ни в одном из вышеприведенных разделов, для которых нельзя исключить причинную связь с препаратом. Поскольку валганцикловир быстро и в значительной степени преобразуется в ганцикловир, эти побочные реакции могут развиться: анафилаксия, снижение фертильности у мужчин.

Нежелательные явления, описанные при постмаркетинговом применении препарата, аналогичны тем, которые отмечались при проведении клинических исследований валганцикловира и ганцикловира.

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 КК) развилось угнетение костного мозга (медуллярная аплазия) с летальным исходом.

Возможно, что передозировка валганцикловира может привести к увеличению нефротоксичности (см. разделы "Особые указания" и "Режим дозирования").

Снизить концентрации валганцикловира в плазме у пациентов с передозировкой можно путем гемодиализа и гидратации.

Передозировка ганцикловира при в/в 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 в/в 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 недостаточность, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови;

- *желудочно-кишечная токсичность:* боли в животе, диарея, рвота;

- *нейротоксичность:* генерализованный тремор, судороги.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Дополнительные исследования репродуктивной токсичности с валганцикловиром 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 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. Таким образом, решение об отмене препарата или о прекращении грудного вскармливания следует принимать на основании оценки потенциального положительного эффекта лечения для кормящей матери и риска для грудного ребенка.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Лекарственные взаимодействия валганцикловира

На модели кишечной проницаемости in situ у крыс взаимодействий валганцикловира 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%). Эго 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 в/в, так и при пероральном способе применения). В случае перорального приема ганцикловира в дозе 3 и 6 г/сут отмечалось увеличение AUC диданозина на 84-124%, при в/в введении ганцикловира в дозах 5-10 мг/кг/сут 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 в/в 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 мофетила 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 AUC_{0-8} 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 16.3% уменьшал почечный клиренс ганцикловира, принимаемого перорально, что сопровождалось также статистически значимым снижением скорости терминальной элиминации и соответствующим возрастанием $T_{1/2}$ на 15%. Тем не менее, клиническая значимость этих изменений маловероятна, поскольку AUC_{0-8} и C_{max} при этом не изменялись. Единственным статистически значимым изменением фармакокинетических параметров триметоприма при одновременном приеме ганцикловира было увеличение C_{min} 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 C_{max} креатинина в сыворотке крови.

Другие возможные лекарственные взаимодействия: применение ганцикловира одновременно с другими препаратами, оказывающими миелосупрессивный или нефротоксичсский эффект (например, дапсоном, пентамидином, флуцитозином, винкристином, винбластином, адриамицином, амфотерицином В, нуклеозидными аналогами и гидроксикарбамидом), 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 и меры предосторожности:

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 больных, 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 25 000 клеток в 1 мкл, а также в случае, если гемоглобин ниже 80 г/л (см. подраздел "Особые указания по дозированию" раздела "Режим дозирования" 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 "Режим дозирования" и раздел "Побочное действие").

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 "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 больных 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.

Биодоступность ганцикловира из валганцикловира в 10 раз превышает таковую капсул ганцикловира. Ганцикловир нельзя заменять на валганцикловир в соотношении 1:1. Больных, которых переводят с капсул ганцикловира, следует информировать о риске передозировки, если они будут принимать большее число таблеток валганцикловира, чем рекомендовано (см. разделы "Режим дозирования" 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.

Влияние препарата на выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации и быстроты психомоторных реакций

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 опасных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в защищенном от света и недоступном для детей месте, при температуре не выше 25°C.

Не использовать препарат по истечении срока годности.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Civalgan