

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Валганцикловир-Тева, 450 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: валганцикловир.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 450 мг валганцикловира (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. разделы 4.3 и 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, со скошенными краями и теснением 93 на одной стороне и 5465 на другой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

- Лечение цитомегаловирусного ретинита (ЦМВ-ретинита) у взрослых пациентов со СПИДом.
- Профилактика цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ-инфекции) после трансплантации солидных органов у взрослых и детей старше 16 лет из группы риска.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Во избежание передозировки необходимо строго соблюдать рекомендации по режиму дозирования.

Стандартный режим дозирования

Валганцикловир быстро и в значительной степени метаболизируется с образованием ганцикловира. Биодоступность ганцикловира в случае приема таблеток препарата Валганцикловир-Тева в 10 раз выше, чем в случае перорального приема ганцикловира (см. разделы 4.4. и 4.9.).

Необходимо строго придерживаться рекомендаций по дозированию, указанных ниже.

Взрослые

Терапия ЦМВ-ретинита

Индукционная терапия ЦМВ-ретинита

У пациентов с активным ЦМВ-ретинитом рекомендованная доза препарата Валганцикловир-Тева составляет 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 2 раза в сутки в течение 21 дня. Длительная индукционная терапия повышает риск миелотоксичности (см. раздел 4.4.).

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. подпункт «Индукционная терапия ЦМВ-ретинита» настоящего раздела).

Длительность поддерживающей терапии должна определяться индивидуально.

Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов

Пациентам, перенесшим трансплантацию *почки*, необходимо начать терапию препаратом Валганцикловир-Тева в течение первых 10 дней после трансплантации 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 препаратом Валганцикловир-Тева в течение первых 10 дней после трансплантации в дозе 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 1 раз в сутки и продолжать терапию до 100-го дня посттрансплантационного периода.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Эффективность и безопасность в данной популяции пациентов не установлены. Клинические исследования у пациентов в возрасте >65 лет не проводились. Поскольку почечный клиренс с возрастом снижается, пациентам пожилого возраста препарат Валганцикловир-Тева следует назначать строго с учетом показателей функции почек (см. ниже таблицу 1, а также раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции почек

Необходимо проводить тщательный контроль концентрации креатинина в сыворотке крови или расчетного клиренса креатинина. Коррекцию дозы у взрослых пациентов проводят в зависимости от клиренса креатинина, как это показано в таблице 2, представленной ниже (см. разделы 5.2. и 4.4.).

Расчетный клиренс креатинина вычисляется в зависимости от концентрации креатинина в сыворотке крови по следующей формуле:

$$\text{для мужчин} = \frac{(140 - \text{возраст [лет]}) \times (\text{масса тела [кг]})}{(72) \times (0,011 \times \text{концентрация креатинина в сыворотке крови [мкмоль/л]})}$$

для женщин = 0,85 × показатель для мужчин

Таблица 1.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза для индукционной терапии	Доза для поддерживающей терапии/профилактики
≥60	900 мг 2 раза в сутки	900 мг 1 раз в сутки
40–59	450 мг 2 раза в сутки	450 мг 1 раз в сутки
25–39	450 мг 1 раз в сутки	450 мг каждые 2 дня
10–24	450 мг каждые 2 дня	450 мг 2 раза в неделю
<10	противопоказано	противопоказано

Пациенты с нарушением функции печени

Эффективность и безопасность не установлены (см. раздел 5.2.).

Пациенты с тяжелой лейкопенией, нейтропенией, анемией, тромбоцитопенией, панцитопенией

У пациентов, получающих препарат Валганцикловир-Тева (и ганцикловир), отмечались случаи тяжелой лейкопении, нейтропении, анемии, тромбоцитопении, панцитопении, недостаточности 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. раздел 4.8.).

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

У пациентов, находящихся на гемодиализе (клиренс креатинина <10 мл/мин), рекомендации по дозированию препарата Валганцикловир-Тева отсутствуют. Таким пациентам применение препарата Валганцикловир-Тева противопоказано.

Дети

Терапия ЦМВ-ретинита

Противопоказано применять таблетки препарата Валганцикловир-Тева у детей до 18 лет с целью терапии ЦМВ-ретинита, так как эффективность и безопасность применения препарата Валганцикловир-Тева у данной возрастной группы по данному показанию не установлены.

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. подпункт «Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов» настоящего раздела). Таблетки препарата Валганцикловир-Тева противопоказано применять у детей и подростков до 16 лет с целью профилактики ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов, так как эффективность и безопасность применения препарата Валганцикловир-Тева у данной возрастной группы не установлены.

Способ применения

Препарат Валганцикловир-Тева следует принимать внутрь во время еды (см. раздел 5.2.).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к валганцикловиру, ганцикловиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- 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 4.4.).
- 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 больных СПИДом).
- Период грудного вскармливания.
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Пожилой возраст (безопасность и эффективность препарата не установлены).
- Гиперчувствительность к ацикловиру, пенцикловиру или их пролекарствам (валацикловиру и фамцикловиру, соответственно) в анамнезе, поскольку из-за сходного химического строения ганцикловира, ацикловира и валацикловира возможны реакции перекрестной гиперчувствительности к этим препаратам.

Особые указания

Перекрестная гиперчувствительность

Из-за сходного химического строения ганцикловира, ацикловира и валацикловира возможны реакции перекрестной гиперчувствительности к этим препаратам. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Валганцикловир-Тева пациентам с гиперчувствительностью к ацикловиру, пенцикловиру или их пролекарствам (валацикловиру и фамцикловиру, соответственно) в анамнезе.

Мутагенность, тератогенность, канцерогенность, фертильность и контрацепция

В экспериментах на животных было выявлено мутагенное, тератогенное и канцерогенное действие, а также негативное влияние ганцикловира на фертильность. Препарат Валганцикловир-Тева следует считать потенциальным тератогеном и канцерогеном для человека, применение которого может вызывать врожденные пороки развития и рак. Перед началом лечения валганцикловиром пациентов следует проинформировать о способах контрацепции и возможных рисках для плода. Кроме того, препарат Валганцикловир-Тева может временно или необратимо подавлять сперматогенез у человека (см. подраздел «Правила обращения с препаратом» настоящего раздела, а также разделы 4.6., 4.8., 5.3. и 6.6).

Миелосупрессия

Длительная индукционная терапия препаратом Валганцикловир-Тева повышает риск миелотоксичности.

Препарат Валганцикловир-Тева следует применять с осторожностью у пациентов с гематологической цитопенией (в том числе при наличии гематологической цитопении, вызванной лекарственными средствами в анамнезе), а также у пациентов, получающих лучевую терапию (см. раздел 4.2.).

В ходе лечения рекомендуется регулярно проводить контроль развернутой формулы крови и тромбоцитов у всех пациентов.

Пациентам с тяжелой лейкопенией, нейтропенией, анемией и/или тромбоцитопенией рекомендуется назначать гемопоэтические факторы роста и/или прерывать прием препарата (см. раздел 4.8.).

Нарушение функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется 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 4.2. и 5.2.). Пациентам с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин применение препарата Валганцикловир-Тева противопоказано.

Применение с другими лекарственными средствами

При одновременном применении ганцикловира и имипенема/циластатина у пациентов отмечались судороги. Следует избегать одновременного применения валганцикловира и имипенема/циластатина в случаях, если потенциальные преимущества лечения не превышают возможный риск (см. раздел 4.5.).

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 4.5.).

В связи с возможным повышением плазменных концентраций диданозина в присутствии ганцикловира, следует тщательно наблюдать пациентов на предмет возникновения симптомов токсического действия диданозина (см. раздел 4.5.).

Применение препарата Валганцикловир-Тева одновременно с другими препаратами, оказывающими миелосупрессивный или нефротоксический эффект (см. раздел 4.5.), 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 препарата Валганцикловир-Тева в 10 раз превышает таковую капсул ганцикловира. Ганцикловир нельзя заменять на препарат Валганцикловир-Тева в соотношении 1:1. Пациентов, которых переводят с капсул ганцикловира, следует информировать о риске передозировки, если они будут принимать большее число таблеток препарата Валганцикловир-Тева, чем рекомендовано (см. разделы 4.2. и 4.9.).

Вспомогательные вещества

Лактоза

Препарат Валганцикловир-Тева содержит лактозу (в виде лактозы моногидрата), поэтому пациентам с наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или синдромом мальабсорбции не следует принимать этот препарат.

Правила обращения с препаратом

Таблетки нельзя разламывать или размельчать. Поскольку препарат Валганцикловир-Тева 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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

Лекарственные взаимодействия валганцикловира

Валганцикловир является пролекарством ганцикловира, поэтому ожидаются лекарственные взаимодействия, характерные для ганцикловира.

Имипенем/циластатин: между данными препаратами нельзя исключить фармакодинамического взаимодействия. При одновременном применении ганцикловира и имипенема/циластатина у пациентов отмечались судороги. Следует избегать одновременного применения валганцикловира и имипенема/циластатина в случаях, если потенциальные преимущества лечения не превышают возможный риск (см. раздел 4.4.).

Потенциальные лекарственные взаимодействия

Усиление токсического действия ганцикловира/валганцикловира возможно при одновременном применении с другими препаратами, оказывающими миелосупрессивный или нефротоксический эффект. К таким препаратам относятся аналоги нуклеозидов (зидовудин, диданозин, ставудин), иммуносупрессанты (циклоспорин, такролимус, микофенолата мофетил), противоопухолевые препараты (доксорубин, винбластин, винкристин, гидроксимочевина), противомикробные препараты (триметоприм/сульфонамид, дапсон, амфотерицин В, флуцитозин, пентамидин). Указанные препараты можно применять одновременно с валганцикловиrom только в том случае, если ожидаемая польза от проводимого лечения превышает возможный риск (см. раздел 4.4.).

Зидовудин: при одновременном применении с ганцикловиrom возможно фармакодинамическое взаимодействие. 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 4.4.).

Диданозин: было выявлено стойкое увеличение концентрации диданозина в плазме при одновременном применении с ганцикловиrom внутривенно. При внутривенном введении ганцикловира в дозах 5–10 мг/кг/сутки AUC диданозина увеличивалась на 38–67%, что подтверждает фармакокинетическое взаимодействие данных препаратов при одновременном применении. Значимого влияния на концентрации ганцикловира не отмечалось. Однако следует тщательно наблюдать пациентов на предмет возникновения симптомов токсического действия диданозина (например, панкреатита) при применении препарата Валганцикловир-Тева (см. раздел 4.4.).

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность применения препарата Валганцикловир-Тева при беременности у человека не установлена. Однако ганцикловир быстро проникает через человеческую плаценту. При беременности назначения препарата Валганцикловир-Тева следует избегать, за исключением случаев, когда потенциальный положительный эффект лечения для матери оправдывает возможный риск для плода.

Дополнительные исследования репродуктивной токсичности валганцикловира не проводились ввиду его быстрого и значительного превращения в ганцикловир. В исследованиях у животных применение ганцикловира ассоциировалось с тератогенностью и токсичностью в отношении репродуктивной системы.

Безопасность применения препарата Валганцикловир-Тева в ходе родов и родоразрешения не изучалась.

Лактация

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. Результаты исследований у человека отсутствуют, но результаты исследований у животных показывают, что ганцикловир выводится с грудным молоком у крыс. В случае необходимости применения препарата в период лактации необходимо прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

В ходе исследований у животных применение ганцикловира вызывало нарушение фертильности (см. раздел 5.3.). У пациентов, получающих валганцикловир для профилактики ЦМВ-инфекции на протяжении 200 дней после трансплантации почки, отмечалось угнетение сперматогенеза (по сравнению с контрольной группой, не получающей лечения). По прошествии примерно 6-ти месяцев после прекращения терапии средняя плотность спермы у пролеченных пациентов была сопоставима с таковой у контрольной группы пациентов, не получающих терапию. При этом у всех пролеченных пациентов с нормальной плотностью спермы и у 8 из 13 пациентов со сниженной плотностью спермы на исходном уровне после прекращения лечения отмечалась нормальная плотность спермы. При последующем наблюдении в контрольной группе у всех пациентов с нормальной плотностью спермы и у 2 из 4 пациентов со сниженной

плотностью спермы на исходном уровне после прекращения лечения отмечалась нормальная плотность спермы.

Контрацепция у мужчин и женщин

Во время лечения и в течение минимум 30 дней после окончания лечения препаратом Валганцикловир-Тева женщинам с репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использовать надежные методы контрацепции. Во время лечения и в течение минимум 90 дней после его окончания мужчинам, ведущим половую жизнь, рекомендуется использовать барьерный метод контрацепции, за исключением случаев отсутствия риска возникновения беременности у партнерши (см. разделы 5.3. и 4.4.).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

При лечении препаратом Валганцикловир-Тева и/или ганцикловиром возможно возникновение таких нежелательных реакций как судороги, головокружение и спутанность сознания, что может отрицательно повлиять на деятельность, требующую повышенной концентрации внимания, включая управление транспортными средствами и работу с машинами и механизмами. В связи с этим в период лечения препаратом Валганцикловир-Тева следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с машинами и механизмами. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Валганцикловир представляет собой пролекарство ганцикловира, которое после перорального приема быстро превращается в ганцикловир, поэтому все известные нежелательные реакции, связанные с приемом ганцикловира, являются ожидаемыми для валганцикловира. Все нежелательные реакции (НР), зарегистрированные в клинических исследованиях валганцикловира, ранее наблюдались при лечении ганцикловиром. НР, возникавшие при применении ганцикловира или валганцикловира, включены в таблицу 2. Наиболее серьезными и частыми НР 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 НР «отслойка сетчатки», наблюдавшаяся только у пациентов с ЦМВ-ретинитом. Тем не менее, имеются различия в частотах некоторых НР. Применение валганцикловира ассоциировалось с повышенным риском диареи по сравнению с применением ганцикловира внутривенно. Лихорадка,

кандидоз, депрессия, тяжелая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов (АЧН) <500/мкл) и кожные реакции чаще отмечались у пациентов со СПИДом. Нарушение функций почек и печени чаще наблюдались у пациентов после трансплантации.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частоты возникновения НР, указанные в таблице 2, 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. Частота развития НР классифицирована в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения.

Таблица 2. Частота развития нежелательных лекарственных реакций у пациентов с ВИЧ, получающих поддерживающую терапию ганцикловиром/валганцикловиром.

Нежелательная лекарственная реакция Класс систем органов	Частота
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Кандидоз, включая кандидоз слизистой оболочки полости рта	Очень часто
Инфекции верхних дыхательных путей	Очень часто
Сепсис	Часто
Грипп	Часто
Инфекции мочевыводящих путей	Часто
Воспаление подкожно-жировой клетчатки	Часто
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Нейтропения	Очень часто
Анемия	Очень часто
Тромбоцитопения	Часто
Лейкопения	Часто
Панцитопения	Часто
Нарушение функции костного мозга	Нечасто
Апластическая анемия	Редко
Агранулоцитоз**	Редко
Гранулоцитопения**	Редко

<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Гиперчувствительность	Часто
Анафилактическая реакция**	Редко
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Снижение аппетита	Очень часто
Снижение массы тела	Часто
<i>Психические нарушения</i>	
Депрессия	Часто
Состояние спутанности сознания	Часто
Тревога	Часто
Возбуждение	Нечасто
Психотическое расстройство	Нечасто
Расстройства мышления	Нечасто
Галлюцинации	Нечасто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Головная боль	Очень часто
Бессонница	Часто
Периферическая нейропатия	Часто
Головокружение	Часто
Парестезия	Часто
Гипестезия	Часто
Судороги	Часто
Дисгевзия (нарушение вкуса)	Часто
Тремор	Нечасто
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Ухудшение зрения	Часто
Отслойка сетчатки*	Часто
Плавающие помутнения стекловидного тела	Часто
Боль в глазах	Часто
Конъюнктивит	Часто
Отек макулы	Часто
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	
Боль в ухе	Часто
Глухота	Нечасто

<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Нарушения сердечного ритма	Нечасто
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Понижение артериального давления	Часто
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Кашель	Очень часто
Одышка	Очень часто
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
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
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Повышение активности щелочной фосфатазы в крови	Часто
Нарушение функции печени	Часто
Повышение активности аспартатаминотрансферазы	Часто
Повышение активности аланинаминотрансферазы	Часто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Дерматит	Очень часто
Ночная потливость	Часто
Зуд	Часто
Сыпь	Часто
Алопеция	Часто
Сухость кожи	Нечасто
Крапивница	Нечасто
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	

Боль в спине	Часто
Миалгия	Часто
Артралгия	Часто
Мышечные спазмы	Часто
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Нарушение функции почек	Часто
Снижение почечного клиренса креатинина	Часто
Повышение концентрации креатинина в крови	Часто
Почечная недостаточность	Нечасто
Гематурия	Нечасто
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	
Мужское бесплодие	Нечасто
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
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 нельзя предсказать, исходя из числа нейтрофилов, 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 4.4.).

Тромбоцитопения

У пациентов с исходным низким числом тромбоцитов (<100000/мкл) повышен риск развития тромбоцитопении. У пациентов с ятрогенной супрессией иммунитета вследствие терапии иммуносупрессантами риск развития тромбоцитопении выше, чем у пациентов со

СПИДом (см. раздел 4.4.). Тяжелая тромбоцитопения может сопровождаться потенциально жизнеугрожающими кровотечениями.

Влияние длительности терапии/показания к применению на развитие НР

Тяжелая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов (АЧН) $<500/\text{мкл}$) 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) в течение 100 дней после трансплантации, частота развития тяжелой нейтропии составляла 5% и 3%, соответственно. У пациентов, получающих валганцикловир в течение 200 дней после трансплантации, частота развития тяжелой нейтропии составляла 10%. У пациентов после трансплантации солидных органов, получавших валганцикловир и ганцикловир (перорально) в течение 100 или 200 дней, наблюдалось более выраженное увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови по сравнению с пациентами с ЦМВ-ретинитом. Однако важно отметить, что 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 у пациентов с высоким риском развития ЦМВ-инфекции после пересадки почки до 200 дней.

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 лейкопении.

Частота развития нейтропии, анемии и тромбоцитопении были сходными у пациентов, получающих лечение до 100-го дня и 200-го дня посттрансплантационного периода.

Лабораторные показатели

При продлении периода профилактики у взрослых пациентов с высоким риском развития ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов частота нарушений лабораторных показателей до 200-т дней оставалась сходной.

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, перенесшими трансплантацию почки и получавшими валганцикловир до 100-го и 200-го дня посттрансплантационного периода.

Таблица 3. 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)
	%	%	%
<i>Нейтропения (абсолютное число нейтрофилов/мкл)</i>			
<500	16	5	3
500 – <750	17	3	2
750 – <1000	17	5	2
<i>Анемия (гемоглобин г/л)</i>			
<65	7	1	2
65 – <80	10	5	7
80 – <95	14	31	25
<i>Тромбоцитопения (число тромбоцитов/мкл)</i>			
<25000	3	0	2
25000 – <50000	5	1	3
50000 – <100000	21	18	21
<i>Концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл)</i>			
>2.5	2	14	21
>1.5–2.5	11	45	47

Таблица 4. 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)
	%	%
<i>Нейтропения (абсолютное число нейтрофилов/мкл)</i>		
<500	5	30
500 – <750	8	7
750 – <1000	5	11

<i>Анемия (гемоглобин г/л)</i>		
<65	0	0
65 – <80	14	5
80 – <95	38	29
<i>Тромбоцитопения (число тромбоцитов/мкл)</i>		
<25000	0	0
25000 – <50000	10	0
50000 – <100000	3	4
<i>Концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл)</i>		
>2.5	2	5
>1.5–2.5	11	20

Пострегистрационное применение

При пострегистрационном применении валганцикловира и ганцикловира профиль безопасности был сопоставим с таковым в ходе клинических исследований.

Дети

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 инфекций.

У детей, перенесших трансплантацию почки, увеличение периода профилактического применения до 200 дней не приводит к увеличению частоты НР.

Врожденная ЦМВ-инфекция

Терапия врожденной ЦМВ-инфекции не является одобренным показанием к применению валганцикловира. Тем не менее, исследования, проведенные у новорожденных и детей раннего возраста с врожденной ЦМВ-инфекцией, предоставляют данные о профиле безопасности препарата в данных популяциях пациентов. Профиль безопасности валганцикловира сопоставим с известным профилем безопасности валганцикловира/ганцикловира.

Основным проявлением токсичности ганцикловира является нейтропения (у 38% пациентов отмечалась нейтропения 3 или 4 стадии, 1 пациенту потребовалось прекращение терапии). Большинство реакций поддавались коррекции, при одновременной возможности продолжать противовирусную терапию. У всех новорожденных наблюдалось увеличение показателей, характеризующих рост и развитие (рост, масса тела, средняя окружность

головы). При пероральном применении валганцикловира наиболее частыми НР были нейтропения, анемия, нарушение функции печени и диарея. Перечисленные НР наблюдались чаще у пациентов при 6-недельной терапии валганцикловиrom, по сравнению с пациентами, получавшими валганциклоvir в течение 6 месяцев. Серьезными НР, 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 валганциклоvir в течение 6 недель и в течение 6 месяцев, в показателях, характеризующих рост и развитие, таких как масса тела, рост, средняя окружность головы.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7-800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Передозировка валганцикловира и внутривенно вводимого ганцикловира

Возможно, что передозировка валганцикловира может привести к увеличению нефротоксичности (см. разделы 4.4. и 4.2.).

В ходе клинических исследований и пострегистрационного применения препарата были описаны случаи передозировки ганцикловира при внутривенном введении, в том числе с фатальным исходом. Некоторые из них не сопровождались нежелательными реакциями.

Симптомы

У большинства пациентов отмечалось одна или несколько из следующих нежелательных реакций:

гематотоксичность: миелосупрессия, включая панцитопению, недостаточность костного мозга, лейкопению, нейтропению, гранулоцитопению;

гепатотоксичность: гепатит, нарушение функции печени;

нефротоксичность: 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.

Лечение

Снизить концентрации валганцикловира в плазме у пациентов с передозировкой можно путем гемодиализа и гидратации (см. раздел 5.2.).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия, нуклеозиды и нуклеотиды, кроме ингибиторов.

Код АТХ: J05AB14.

Механизм действия

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 размножение вирусов герпес-группы *in vitro* и *in vivo*. К вирусам человека, чувствительным к ганцикловиру, относят цитомегаловирус (ЦМВ), *Herpes simplex* типа 1 и 2, вирус герпеса человека типов 6, 7 и 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), вирус Эпштейна-Барр, вирус *Varicella zoster* и вирус гепатита В.

В ЦМВ-инфицированных клетках под действием вирусной протеинкиназы UL97 ганцикловир вначале фосфорилируется с образованием ганцикловиримонофосфата. Дальнейшее фосфорилирование происходит под действием клеточных киназ с образованием ганцикловири трифосфата, который затем подвергается медленному внутриклеточному метаболизму. После исчезновения ганцикловира из внеклеточной жидкости период внутриклеточного полувыведения ганцикловири трифосфата в клетках, инфицированных ЦМВ, составляет 18 часов; в клетках, инфицированных вирусом простого герпеса – 6–24 часа. Поскольку фосфорилирование ганцикловира в большой степени

зависит от действия вирусной киназы, оно происходит преимущественно в инфицированных клетках.

Виростатическая активность ганцикловира обусловлена подавлением синтеза вирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) путем:

- 1) конкурентного ингибирования встраивания дезоксигуанозинтрифосфата в ДНК под действием вирусной ДНК-полимеразы;
- 2) включения ганцикловира в вирусную ДНК, приводящего к сильному ограничению или полному прекращению элонгации ДНК. Типичная ингибирующая концентрация, которая подавляет репликацию ЦМВ на 50% (IC_{50}), определенная *in vitro*, 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 пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) и впервые выявленным ЦМВ-ретинитом с исходного показателя 46% до 7% через 4 недели лечения валганцикловиrom.

Клиническая эффективность и безопасность

Взрослые

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 внутривенным ганцикловиrom. Применение валганцикловира позволяет получить такое же системное воздействие ганцикловира, как при использовании рекомендованных внутривенных доз ганцикловира, эффективных при лечении ЦМВ-ретинита. Показано, что площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) ганцикловира коррелирует с промежутком времени до прогрессирования ЦМВ-ретинита.

Профилактика ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации солидных органов

Частота развития ЦМВ-заболевания (ЦМВ-синдром + инвазивная инфекция тканей) в течение первых 6 месяцев 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 в сутки), и 15,2% в группе пациентов, получавших ганцикловир перорально (1000 мг 3 раза в сутки) с 10 по 100 день после трансплантации. Большая часть случаев пришлось на период после отмены профилактической терапии (после 100-го дня посттрансплантационного периода). При этом случаи развития ЦМВ-инфекции в группе лечения валганцикловиrom появлялись позже, чем в группе лечения ганцикловиrom.

Частота острого отторжения трансплантата в первые 6 месяцев 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 месяцев после трансплантации по сравнению с приемом 900 мг валганцикловира до 100-го дня после трансплантации.

Частота выживаемости трансплантата через 12 месяцев составила 98,2% в группе пациентов, получавших валганцикловир до 100-го дня, и 98,1% в группе пациентов, получавших валганцикловир до 200-го дня. Частота острого отторжения трансплантата, подтвержденного биопсией, в первые 12 месяцев 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 могут появиться вирусы, устойчивые к ганцикловиру. Это может быть обусловлено либо селекцией мутаций гена вирусной киназы (UL97), отвечающей за монофосфорилирование ганцикловира, либо гена вирусной ДНК-полимеразы (UL54). Мутации гена UL97 возникают в более ранние сроки и встречаются чаще по сравнению с мутацией гена UL54. Вирус, имеющий только мутацию гена UL97, устойчив только к ганцикловиру; при этом наиболее часто встречающимися мутациями по типу замены, ассоциированными с возникновением устойчивости, являются M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W. Вирус с мутациями гена UL54 может обладать перекрестной резистентностью к другим противовирусным препаратам с аналогичным механизмом действия, и наоборот. Развитие перекрестной устойчивости к ганцикловиру и цидофовиру в большинстве случаев обусловлено мутациями по типу замены в экзонуклеазных доменах и регионе V вирусной ДНК-полимеразы. Развитие перекрестной устойчивости к фоскарнету обусловлено мутациями по типу замены в пределах регионов II (кодон 696–742) и III (кодон 805–845) вирусной ДНК-полимеразы или между ними.

Взрослые

Лечение ЦМВ-ретинита

Генотипирование ЦМВ в полиморфноядерных лейкоцитах показало, что через 3, 6, 12 и 18 месяцев лечения валганцикловиrom 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-й день (конец профилактического приема валганцикловира) у пациентов, принимающих валганцикловир, 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 месяцев после трансплантации, и наличие мутаций у пациентов, принимающих ганцикловир перорально в 6,9%.

Среди пациентов, получавших валганцикловир до 100-го и до 200-го дня посттрансплантационного периода, в целом мутации по типу замены чаще встречались в период проведения профилактической терапии, чем после ее завершения (5/12 [42%] по сравнению с 4/58 [7%]).

Вирусная резистентность может быть причиной недостаточного ответа на терапию и постоянного вирусовыделения в период терапии.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические характеристики валганцикловира изучались у ВИЧ- и ЦМВ-сероположительных пациентов, у пациентов со СПИДом и ЦМВ-ретинитом, а также 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 приема внутрь валганцикловира в соответствии с режимом дозирования в зависимости от функции почек.

Абсорбция

Валганцикловир является пролекарством ганцикловира, хорошо всасываемым из желудочно-кишечного тракта, в стенке кишечника и печени быстро превращающимся в ганцикловир. Биодоступность ганцикловира после перорального приема валганцикловира составляет около 60%. Системная экспозиция валганцикловира невысокая и носит кратковременный характер. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC_{0-24}) и максимальная концентрация в плазме крови (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 валганцикловира после приема пищи. Если валганциклоvir применяют во время приема пищи в рекомендованной дозе 900 мг, возрастает как средняя AUC₂₄ (примерно на 30%), так и средняя C_{max} (примерно на 14%) ганцикловира. Следовательно, валганциклоvir рекомендуется принимать во время приема пищи.

Распределение

Благодаря быстрому метаболизму валганцикловира в ганциклоvir, связывание валганцикловира с белками не определяли. Связывание ганцикловира с белками плазмы при концентрациях от 0,5 до 51 мкг/мл составляет 1–2%. Равновесный объем распределения ганцикловира после в/в введения составлял 0,680±0,161 л/кг. Объем распределения ганцикловира при внутривенном введении коррелирует с массой тела и в равновесном состоянии составляет 0,54–0,87 л/кг. Ганциклоvir проникает в цереброспинальную жидкость.

Биотрансформация

Валганциклоvir быстро гидролизуетсЯ с образованием ганцикловира; других метаболитов найдено не было. Сам же ганциклоvir в незначительной степени подвергается метаболизму.

Элиминация

После перорального применения валганциклоvir быстро гидролизуетсЯ до ганцикловира. Ганциклоvir выводится из системного кровотока посредством клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. При внутривенном введении ганцикловира у пациентов с нормальной функцией почек более 90% неметаболизированного ганцикловира определялось в моче в течение 24 часов. После приема валганцикловира у пациентов с нормальной функцией почек его концентрация в плазме крови после достижения пика уменьшалась с периодом полувыведения от 0,4 часа до 2,0 часов, а концентрация ганцикловира - через 3,5–4,5 часа.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Нарушение функции почек приводило к снижению клиренса ганцикловира, образующегося из валганцикловира, с соответствующим увеличением периода полувыведения в терминальной фазе. Следовательно, пациентам с почечной недостаточностью требуется коррекция дозы (см. разделы «Особые указания по дозированию» раздела 4.2. и 4.4.).

Фармакокинетические параметры ганцикловира после однократного перорального

применения валганцикловира в дозе 900 мг у пациентов с различными степенями нарушений функции почек представлены ниже в таблице 5.

Таблица 5.

Расчетный клиренс креатинина (мл/мин)	Средний кажущийся клиренс(мл/мин) $\pm$ СО*	Средняя AUC (от t_0 до последней определяемой концентрации) (AUC last) (мкг*ч/мл) $\pm$ СО	Средний период полувыведения (часы) $\pm$ СО
51-70	249 $\pm$ 99	50,5 $\pm$ 23	4,9 $\pm$ 1,4
21-50	136 $\pm$ 64	100 $\pm$ 54	10,2 $\pm$ 4,4
11-20	45 $\pm$ 11	252 $\pm$ 64	21,8 $\pm$ 5,2
≤ 10	12,8 $\pm$ 8	407 $\pm$ 83	68,1 $\pm$ 35

* СО - стандартное отклонение.

Гемодиализ

Ганцикловир быстро выводится при гемодиализе. Данные, полученные в ходе проведения гемодиализа по прерывистой схеме у пациентов, получавших валганцикловир, определяют расчетный клиренс 138 мл/мин $\pm$ 9,1% и период полураспада во время диализа 3,47 часа. В ходе 3-х часового сеанса диализа выводится 55% фракции ганцикловира.

Трансплантация печени

Фармакокинетику ганцикловира, образующегося из валганцикловира, изучали у пациентов со стабильно функционирующим трансплантатом печени. Биодоступность ганцикловира, образующегося из валганцикловира (при однократном приеме препарата в дозе 900 мг после еды), составила примерно 60%. AUC₀₋₂₄ ганцикловира была сопоставима с таковой после внутривенного введения ганцикловира в дозе 5 мг/кг пациентам, перенесшим пересадку печени.

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью, получающих ганцикловир, исследования фармакокинетики и популяционной фармакокинетики не проводились.

Муковисцидоз

В ходе фармакокинетического исследования было выявлено, что муковисцидоз не оказывал статистически значимого влияния на общую среднюю системную экспозицию ганцикловира (в дозе 900 мг в сутки) у реципиентов трансплантата легких (N=31). Экспозиция ганцикловира у реципиентов трансплантата легких была сопоставима с таковой, являющейся эффективной при терапии ЦМВ-инфекции у других реципиентов трансплантата солидных органов.

Лица пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет исследования фармакокинетики валганцикловира или ганцикловира не проводились. Однако учитывая то, что валганцикловир является пролекарством ганцикловира (который выводится в основном почками), а также скорость почечного клиренса снижается с возрастом, то у пациентов пожилого возраста можно ожидать снижение общего почечного клиренса и удлинение периода полувыведения ганцикловира (см. раздел 4.2.).

5.3. Данные доклинической безопасности

Валганцикловир и ганцикловир оказывали мутагенное действие в клетках лимфомы мышей и кластогенный эффект в клетках млекопитающих. Эти результаты соответствуют положительным результатам исследования канцерогенности ганцикловира у мышей. Ганцикловир является потенциальным канцерогеном.

У животных ганцикловир нарушает фертильность и оказывает тератогенный эффект. С учетом исследований у животных, у которых системное воздействие ганцикловира в концентрациях ниже терапевтических вызывало аспермию, весьма вероятно, что ганцикловир и валганцикловир могут вызывать временное или постоянное угнетение сперматогенеза у человека.

Ганцикловир оказывал тератогенное действие у животных. Исследования репродуктивной токсичности валганцикловира не проводились, так как валганцикловир быстро и в значительной степени превращается в ганцикловир. Репродуктивная токсичность является одинаковой для ганцикловира и для валганцикловира (см. раздел 4.4.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- целлюлоза микрокристаллическая (тип 112)
- маннитол
- кремния диоксид коллоидный
- кросповидон (тип А)
- магния стеарат

оболочка Опадрай II 32K54870 розовый:

- гипромеллоза-15сР / НРМС 2910 (Е464)
- лактозы моногидрат
- титана диоксид (Е171)
- триацетин
- краситель железа оксид красный (Е172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 30 или 60 таблеток в полиэтиленовую банку с внутренним герметичным клапаном с полипропиленовой крышкой, снабженной устройством, препятствующим вскрытию флакона детьми, и контейнером с осушителем.

1 банка вместе с инструкцией по применению в пачке картонной, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/АКЛАР/ПВХ и алюминиевой фольги.

По 3 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Попадание лекарственного препарата в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством и требованиями.

Утилизация

Любой неиспользованный препарат или отходы следует утилизировать согласно установленным требованиям.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Израиль

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.

124 Двора А-Невиа Ст., Тель-Авив 6944020

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35

тел.: +7 (495) 644 22 34

факс: +7 (495) 644 22 35

info@teva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Валганцикловир-Тева доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <https://eec.eaeunion.org/>