

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

Валганцикловир, 450 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: валганцикловир.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Двояковыпуклые таблетки продолговатой формы, с риской на одной стороне, покрытые пленочной оболочкой коричневатого-розового цвета.

Линия разлома (риска) не предназначена для разделения таблетки.

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

Препарат Валганцикловир показан к применению у взрослых старше 18 лет для лечения цитомегаловирусного (ЦМВ)-ретинита у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИДом).

Препарат Валганцикловир показан к применению у взрослых и детей старше 16 лет из группы риска для профилактики ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Во избежание передозировки необходимо строго соблюдать рекомендации по режиму дозирования.

Режим дозирования

Валганцикловир быстро и в значительной степени метаболизируется с образованием ганцикловира. Биодоступность ганцикловира в случае приема таблеток валганцикловира 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.

Терапия ЦМВ ретинита

- Индукционная терапия ЦМВ ретинита

У пациентов с активным ЦМВ-ретинитом рекомендованная доза валганцикловира составляет 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 2 раза в сутки в течение 21 дня. Длительная индукционная терапия повышает риск миелотоксичности (см. раздел 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. выше подпункт «Индукционная терапия ЦМВ ретинита» раздела 4.2.). Длительность поддерживающей терапии должна определяться индивидуально.

Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов

Пациентам, перенесшим трансплантацию почки, необходимо начать терапию валганцикловиром 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 (см. разделы 4.4., 4.8. и 5.1.).

Пациентам, перенесшим трансплантацию других солидных органов, необходимо начать терапию препаратом Валганцикловир 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

Лица 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 валганцикловир следует назначать строго с учетом показателей функции почек (см. ниже таблицу 1 и раздел 5.2.).

Пациенты с почечной недостаточностью

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 1, представленной ниже (см. разделы 4.4. и 5.2.). Расчетный клиренс креатинина рассчитывается в зависимости от концентрации креатинина в сыворотке крови по следующей формуле:

$$(140 - \text{возраст [лет]}) \times (\text{масса тела [кг]})$$

Для мужчин = $\frac{72 \times (0,011 \times \text{концентрация креатинина в сыворотке крови [мкмоль/л]})}{\text{результат формулы}}$

Для женщин = $0,85 \times \text{показатель для мужчин.}$

Таблица 1. Режим дозирования при почечной недостаточности

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, находящиеся на гемодиализе

У пациентов, находящихся на гемодиализе (клиренс креатинина < 10 мл/мин), рекомендации по дозированию валганцикловира отсутствуют. Таким пациентам применение валганцикловира противопоказано (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

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

У пациентов, получавших валганцикловир (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 25 000 клеток в 1 мкл, а также в случае, если гемоглобин ниже 80 г/л (см. раздел 4.8.).

Дети

Терапия ЦМВ-ретинита

Препарат Валганцикловир не следует применять у детей до 18 лет с целью терапии ЦМВ-ретинита, так как эффективность и безопасность применения валганцикловира 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. выше подпункт «Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов» в пункте «Взрослые»). Таблетки валганцикловира не следует применять у детей и подростков до 16 лет с целью профилактики ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов, так как эффективность и безопасность применения валганцикловира у данной возрастной группы не установлены.

Способ применения

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

Линия разлома (риска) не предназначена для разделения таблетки.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним

Таблетки нельзя разламывать или измельчать. Поскольку валганцикловир потенциально тератогенен и канцерогенен для человека, необходимо соблюдать осторожность, если таблетка разломилась (см. раздел 4.4.). Следует избегать прямого контакта разломившейся или измельченной 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.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к валганцикловиру, ганцикловиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Перекрестная гиперчувствительность

Из-за сходного химического строения ганцикловира, ацикловира и валацикловира возможны реакции перекрестной гиперчувствительности к этим препаратам. Следует соблюдать осторожность при назначении валганцикловира 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, асперматогенное и канцерогенное действие, а также негативное влияние ганцикловира на фертильность. Валганцикловир следует считать потенциальным тератогеном и канцерогеном для человека, применение которого может вызывать врожденные пороки развития и рак. Перед началом лечения ганцикловиром пациентов следует проинформировать о способах контрацепции и возможных рисках для плода. Кроме того, валганцикловир может временно или необратимо подавлять сперматогенез у человека (см. разделы 4.2., 4.6., 4.8. и 5.3.).

Во время лечения и в течение минимум 30 дней после окончания лечения валганцикловиром 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. раздел 4.6.).

Миелосупрессия

Длительная индукционная терапия валганцикловиром повышает риск миелотоксичности. Валганцикловир 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. разделы 4.2. и 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. Пациентам с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин применение валганцикловира противопоказано (см. раздел 4.2.).

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 валганцикловира 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.

Различие в биодоступности с пероральным ганцикловиром

Биодоступность ганцикловира из таблеток валганцикловира в 10 раз превышает таковую капсул ганцикловира. Ганцикловир нельзя заменять на валганцикловир в соотношении 1:1. Пациентов, которых переводят с капсул ганцикловира, следует информировать о риске передозировки, если они будут принимать большее число таблеток валганцикловира, чем рекомендовано (см. разделы 4.2. и 4.9.).

Лица пожилого возраста

Таблетки валганцикловира следует применять с осторожностью у пациентов пожилого возраста (см. разделы 4.2 и 5.1.).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные взаимодействия таблеток 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 (циклоsporин, такролимус, микофенолата мофетил), противоопухолевые препараты (доксорубин, винбластин, винкристин, гидроксимочевина), противомикробные препараты (триметоприм/сульфонамид, дапсон, амфотерицин В, флуцитозин, пентамидин). Указанные препараты можно применять одновременно с валганцикловиром только в том случае, если ожидаемая польза от проводимого лечения превышает возможный риск (см. раздел 4.4.).

Зидовудин

При одновременном применении с ганцикловиром 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 ганцикловиром внутривенно. При внутривенном введении ганцикловира в дозах 5–10 мг/кг/сутки площадь под кривой «концентрация-время» (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 валганцикловира (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

Контрацепция у мужчин и женщин

Во время лечения и в течение минимум 30 дней после окончания лечения валганцикловиром 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, рекомендовано использовать барьерный метод контрацепции, за исключением случаев отсутствия риска возникновения беременности у партнерши (см. раздел 4.4. и 5.3.).

Беременность

Безопасность применения валганцикловира при беременности у человека не установлена. Однако ганцикловир быстро проникает через человеческую плаценту. При беременности назначения валганцикловира 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 (см. раздел 5.3.).

Безопасность применения валганцикловира 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 грудного вскармливания необходимо прекратить грудное вскармливание (см. раздел 4.3.).

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.

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

При лечении валганцикловиром и/или ганцикловиром возможно возникновение таких нежелательных реакций, как судороги, седация, головокружение, атаксия и/или 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 валганцикловиром 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 эффекты, связанные с приемом ганцикловира, являются ожидаемыми для валганцикловира. Все нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях валганцикловира, раньше наблюдались при лечении ганцикловиром. Нежелательные реакции, возникавшие при применении ганцикловира или валганцикловира, включены в таблицу 2.

Наиболее серьезными и частыми нежелательными реакциями у пациентов, получавших валганцикловир/ганцикловир, являются нарушения со стороны крови, в частности, нейтропения, анемия и тромбоцитопения.

Общий профиль безопасности ганцикловира/валганцикловира сопоставим в популяциях пациентов после трансплантации и с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Исключение составляет нежелательная реакция «отслойка сетчатки», наблюдавшаяся только у пациентов с ЦМВ-ретинитом. Тем не менее, имеются различия в частотах некоторых нежелательных реакций. Применение валганцикловира ассоциировалось с повышенным риском диареи по сравнению с применением ганцикловира внутривенно. Лихорадка, кандидоз, депрессия, тяжелая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов [АЧН] < 500/мкл) и кожные реакции чаще отмечались у пациентов со СПИДом.

Нарушение функций почек и печени чаще наблюдались у пациентов после трансплантации.

Частоты возникновения нежелательных реакций, 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.

Табличное резюме нежелательных реакций (НР)

Ниже представлены нежелательные реакции, разделенные по системно-органным классам согласно классификации Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Использовалась классификация частоты возникновения НР Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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>	

Нежелательная лекарственная реакция Класс систем органов	Частота
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
Дистевзия (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
Макулярный отек	Часто

Нежелательная лекарственная реакция Класс систем органов	Частота
<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>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</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>Нарушение со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Повышение активности щелочной фосфатазы в крови	Часто
Нарушение функции печени	Часто
Повышение активности аспартатаминотрансферазы	Часто

Нежелательная лекарственная реакция	Частота
Класс систем органов	
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, костной 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

Нежелательная лекарственная реакция	Частота
Класс систем органов	
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 ($<100\,000/\text{мл}$) 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 нежелательных реакций

Тяжелая нейтропения ($\text{АЧН} < 500/\text{мкл}$) чаще наблюдались 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 нейтропении составляла 5 % и 3 %, соответственно. У пациентов, получающих валганцикловир в течение 200 дней после трансплантации, частота развития тяжелой нейтропении 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.

Частоты развития нейтропении, анемии и тромбоцитопении были сходными у пациентов, получающих лечение до 100-го 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 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>			
< 25 000	3	0	2
25 000 – <50 000	5	1	3
50 000 – <100 000	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 валганцикловиrom до 100-го дня посттрансплантационного периода (n=63)	Лечение валганцикловиrom до 200-го дня посттрансплантационного периода (n=56)
	%	%
<i>Нейтропения (абсолютное число нейтрофилов/мкл)</i>		
< 500	5	30
500 – < 750	8	7
750 – < 1 000	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>		
< 25 000	0	0
25 000 – < 50 000	10	0
50 000 – < 100 000	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 нежелательных явлений.

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 явлений 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 нежелательными реакциями были нейтропения, анемия, нарушение функции печени и диарея. Перечисленные нежелательные явления наблюдались чаще у пациентов при 6-недельной терапии валганцикловиrom, по сравнению с пациентами, получавшими валганцикловир в течение 6 месяцев. Серьезными нежелательными явлениями, связанными с лечением, были нейтропения и анемия, которые также чаще наблюдались при терапии длительностью 6 недель. Не наблюдалось статистически или клинически значимых различий между пациентами, получавшими валганцикловир в течение 6 недель и в течение 6 месяцев, в показателях, 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

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских

изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, район Байконур, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21-92-86

Электронная почта: vigilance@dlsmi.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.dlsmi.kg>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://pharm.am>

4.9. Передозировка

Передозировка валганцикловира и внутривенно вводимого ганцикловира

Симптомы

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

В ходе клинических исследований и пострегистрационного применения препарата были описаны случаи передозировки ганцикловира при внутривенном введении, в том числе с летальным исходом. Некоторые из них не сопровождались нежелательными явлениями. У большинства же пациентов отмечалось одно или несколько из следующих нежелательных явлений:

- 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 обратной транскриптазы.

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 репликацию вирусов герпес-группы *in vitro* и *in vivo*. К вирусам человека, чувствительным к ганцикловиру, относят 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 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 большей степени зависит от действия вирусной киназы, оно происходит преимущественно в инфицированных клетках.

Виростатическая активность ганцикловира обусловлена подавлением синтеза вирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) посредством следующих механизмов:

- конкурентное ингибирование встраивания дезоксигуанозинтрифосфата в ДНК под действием вирусной ДНК-полимеразы;
- включение ганцикловири трифосфата в вирусную ДНК, что приводит к сильному ограничению или полному прекращению элонгации вирусной ДНК.

Фармакодинамические эффекты

Согласно исследованиям *in vitro*, типичная ингибирующая концентрация, которая подавляет репликацию ЦМВ на 50 % (IC₅₀), 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 СПИДом 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 ганцикловиром. Применение валганцикловира позволяет получить такое же системное воздействие ганцикловира, как при использовании рекомендованных внутривенных доз ганцикловира, эффективных при лечении ЦМВ-ретинита. Показано, что 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-го по 100-й 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 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 препарат валганцикловир до 100-го дня, и 98,1 % в группе пациентов, получавших препарат 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 (кодоны 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 валганцикловиром соответственно 2,2 %, 6,5 %, 12,8 % и 15,3 % лейкоцитов содержат 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 месяцев после трансплантации, и наличие мутаций у пациентов, получавших ганцикловир перорально, в 6,9 %.

Среди пациентов, получавших валганцикловир до 100-го дня 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 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.

Пропорциональная зависимость AUC ганцикловира от дозы после приема от 450 до 2625 мг валганцикловира отмечалась только в случае приема препарата после еды.

Абсорбция

Валганцикловир является пролекарством ганцикловира, хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, в стенке кишечника и в печени быстро метаболизируется с образованием ганцикловира. Биодоступность ганцикловира после перорального приема валганцикловира составляет около 60 %. Системная экспозиция валганцикловира невысокая и носит кратковременный характер. AUC₀₋₂₄ и максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) составляют примерно 1 % и 3 % от таковых ганцикловира, соответственно. Если валганцикловир принимают во время еды в рекомендованной дозе 900 мг, возрастают как средний показатель AUC₀₋₂₄ (примерно на 30 %), так и средний показатель C_{max} (примерно на 14 %) ганцикловира. Следовательно, валганцикловир рекомендуется принимать во время еды (см. раздел 4.2).

Распределение

Из-за того, что валганцикловир быстро метаболизируется в ганцикловир, связывание валганцикловира с белками плазмы не определяли. Равновесный объем распределения ганцикловира после внутривенного введения составил $0,680 \pm 0,161$ л/кг. Объем распределения ганцикловира при внутривенном введении коррелирует с массой тела и в равновесном состоянии составляет 0,54 – 0,87 л/кг. Ганцикловир проникает в

цереброспинальную жидкость. Связывание ганцикловира с белками плазмы при концентрациях препарата от 0,5 до 51 мкг/мл составляло 1 – 2 %.

Биотрансформация

Валганциклоvir быстро гидролизуеться с образованием ганцикловира, других метаболитов не выявлено. Сам же ганциклоvir в незначительной степени подвергается метаболизму.

Элиминация

После перорального применения валганциклоvir быстро гидролизуеться 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

Пациенты с почечной недостаточностью

Нарушение функции почек приводило к снижению клиренса ганцикловира, образующегося из валганцикловира, с соответствующим увеличением периода полувыведения в терминальной фазе. Следовательно, пациентам с нарушением функции почек требуется коррекция дозы (см. разделы 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. Фармакокинетические параметры ганцикловира после однократного перорального применения валганцикловира в дозе 900 мг у пациентов с различными степенями нарушений функции почек

Расчетный клиренс креатинина (мл/мин)	Средний кажущийся клиренс (мл/мин) ± СО*	Средняя AUC _(от t0 до последней определяемой концентрации) (AUC _{last}) (мкг*ч/мл) ± СО	Средний период полувыведения (часы) ± СО
51 – 70	249 ± 99	49,5 ± 22,4	4,85 ± 1,44
21 – 50	136 ± 64	91,9 ± 43,9	10,2 ± 4,4
11 – 20	45 ± 11	223 ± 46	21,8 ± 5,2
≤ 10	12,8 ± 8	366 ± 66	67,5 ± 34

СО* – стандартное отклонение.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

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

Пациенты со стабильно функционирующим трансплантатом 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 %. AUC_{0-24} ганцикловира была сопоставима с таковой после внутривенного введения ганцикловира в дозе 5 мг/кг пациентам, перенесшим пересадку печени.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции печени, получающих ганцикловир, исследования фармакокинетики и популяционной фармакокинетики не проводились.

Пациенты с муковисцидозом

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 кластрогенный эффект в клетках млекопитающих, что соотносится с положительным результатом исследований 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 проводилась, так как валганцикловир быстро и в значительной степени превращается в ганцикловир. Репродуктивная токсичность является одинаковой и для валганцикловира (см. разделы 4.2., 4.4. и 4.6.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Кросповидон

Повидон К-30

Стеариновая кислота

Кремния диоксид коллоидный

Пленочная оболочка

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)

Титана диоксид

Макрогол (полиэтиленгликоль)

Краситель железа оксид красный

Полисорбат 80

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 в оригинальной упаковке (пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 60 таблеток в банку пластиковую из полиэтилена высокой плотности с барьерной крышкой с контролем первого вскрытия из полиэтилена высокой плотности. На банки наклеивают этикетки.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

На картонную пачку может быть нанесена этикетка контроля первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного 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 требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: +7 (499) 400 16 99; +7 (496) 218 19 19

Электронная почта: office1@rusbiopharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: +7 (800) 234 16 99

Электронная почта: pv@rusbiopharm.ru

Республика Беларусь

ООО «ФармАссистенс»

220131, г. Минск, ул. Гамарника 30, офис 404 (6 этаж)

Телефон: +375 29 640 42 86

Электронная почта: pv@pharmassistance.by

Республика Казахстан

ТОО АЛДИМЕД

050051, г. Алматы, микрорайон Самал 1, дом 1

Телефон: +7-727-263-27-34

Электронная почта: aldimed@mail.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ФармаРег»

720001, г. Бишкек, ул. Токтогула, 130

Телефон: +996 (312) 25-74-79

Электронная почта: pharmareg@pharmareg.pro, pharmareg2@pharmareg.pro

Республика Армения

ООО «Рудиум Традинг»

0056, г. Ереван, ул. Кочарян, д. 18/52

Телефон: +3 749 566 36 68

Электронная почта: rudiumtrading@gmail.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Валганцикловир доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.