

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Цивалган

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Цивалган

Международное непатентованное название: валганцикловир

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит:

Состав ядра таблетки:

Активное вещество: валганцикловира гидрохлорид – 496,30 мг, соответствует валганцикловиру – 450,00 мг.

Вспомогательные вещества: повидон – 28,80 мг; винная кислота – 21,60 мг; маннитол – 144,50 мг; кросповидон – 14,40 мг; натрия стеарилфумарат – 14,40 мг.

Состав оболочки таблетки: поливиниловый спирт – 9,20 мг; титана диоксид – 5,58 мг; макрогол 3350 – 4,65 мг; тальк – 3,40 мг; краситель железа оксид желтый – 0,08 мг; краситель железа оксид красный – 0,08 мг; краситель железа оксид черный – 0,01 мг.

Описание: таблетки овальной, двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с риской на одной стороне и тиснением «f» на другой. На поперечном срезе – ядро от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусное средство

Код АТХ: J05AB14

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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 цитомегаловирус (ЦМВ), вирусы простого герпеса 1 и 2, вирус герпеса человека типов 6, 7 и 8, вирус Эпштейна-Барр, вирус ветряной оспы и вирус гепатита В.

В ЦМВ-инфицированных клетках под действием вирусной протеинкиназы UL97 ганцикловир вначале фосфорилируется с образованием 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 ДНК посредством следующих механизмов: (1) конкурентное ингибирование встраивания дезоксигуанозин трифосфата в ДНК под действием вирусной ДНК-полимеразы; (2) включение ганцикловири трифосфата в вирусную ДНК, что приводит к прекращению удлинения или очень ограниченному удлинению вирусной ДНК. Согласно исследованиям *in vitro*, типичная ингибирующая концентрация, которая подавляет репликацию ЦМВ на 50 % (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, больных синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) и впервые выявленным ЦМВ-ретинитом с исходного показателя 46 % до 7 % через 4 недели лечения валганцикловиrom.

Эффективность

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

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 внутрь (1000 мг 3 раза в сутки) с 10 по 100 день после трансплантации. Большая часть случаев пришлась на период после отмены профилактической терапии (после 100-го дня посттрансплантационного периода). При этом случаи развития ЦМВ-инфекции в группе лечения 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 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 валганцикловиром соответственно в 2,2 %, 6,5 %, 12,8 % и 15,3 % лейкоцитов выявляются мутации UL97.

Профилактика ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации солидных органов

Генотипирование ЦМВ в полиморфноядерных лейкоцитах показало:

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 %);

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 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.

Доклинические данные по безопасности

Канцерогенность ганцикловира доказана в исследованиях на мышах.

Валганцикловир, как и ганцикловир, является потенциальным канцерогеном.

Валганцикловир и ганцикловир оказывали мутагенное действие в клетках лимфомы мышей и кластогенный эффект в клетках млекопитающих.

Учитывая быстрое и полное преобразование препарата в ганцикловир, дополнительные исследования репродуктивной токсичности с

валганцикловиrom не проводились. К обоим препаратам относится одно и то же предупреждение о возможной репродуктивной токсичности (см. раздел «Особые указания»). У животных ганцикловир нарушает фертильность и оказывает тератогенный эффект. С учетом экспериментов на животных, у которых системное воздействие ганцикловира в концентрациях ниже терапевтических вызывало аспермию, весьма вероятно, что ганцикловир и валганцикловир могут угнетать сперматогенез у человека.

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

Фармакокинетика

Фармакокинетические характеристики валганцикловира изучались у ВИЧ- и ЦМВ-сероположительных пациентов, у пациентов, больных СПИДом и ЦМВ-ретинитом, и после трансплантации солидных органов.

Параметрами, определяющими экспозицию ганцикловира после приема валганцикловира, являются биодоступность и функция почек. Биодоступность ганцикловира была сходной у всех пациентов, получавших валганцикловир. Системная экспозиция ганцикловира для реципиентов трансплантата сердца, почки, печени была сходной с таковой после перорального приема валганцикловира в соответствии с режимом дозирования в зависимости от функции почек.

Всасывание

Валганцикловир является пролекарством ганцикловира, хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, в стенке кишечника и быстро метаболизируется в печени с образованием ганцикловира. Абсолютная биодоступность ганцикловира после приема валганцикловира составляет около 60 %. Системная экспозиция валганцикловира невысокая и носит кратковременный характер. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC₂₄) и максимальная

концентрация (C_{max}) составляют примерно 1 % и 3 % от таковых ганцикловира, соответственно.

Пропорциональная зависимость AUC ганцикловира от дозы после приема валганцикловира в дозах от 450 до 2625 мг показана только для случая приема препарата после еды. Если валганцикловир принимают во время еды в рекомендованной дозе 900 мг, возрастают как средний показатель AUC₂₄ (примерно на 30 %), так и средний показатель C_{max} (примерно на 14 %) ганцикловира. Следовательно, валганцикловир рекомендуется принимать во время еды (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Распределение.

Благодаря быстрому метаболизму валганцикловира в ганцикловир, связывание валганцикловира с белками плазмы крови не определяли. Связывание ганцикловира с белками плазмы крови при концентрациях препарата от 0,5 до 51 мкг/мл составляет 1-2 %. Равновесный объем распределения ганцикловира после внутривенного введения составил $0,680 \pm 0,161$ л/кг.

Метаболизм

Валганцикловир быстро гидролизуеться с образованием ганцикловира, других метаболитов не выявлено. После однократного приема внутрь 1000 мг меченного радиоактивным изотопом ганцикловира показатель радиоактивности ни одного из метаболитов в кале или моче не превышал 1-2 %.

Выведение

Основным путем выведения валганцикловира, как и ганцикловира, является клубочковая фильтрация и активная канальцевая секреция. На почечный клиренс приходится $81,5 \pm 22$ % системного клиренса ганцикловира.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Нарушение функции почек приводило к снижению клиренса ганцикловира, образующегося из валганцикловира, с соответствующим увеличением периода

полувыведения в терминальной фазе. Следовательно, пациентам с нарушением функции почек требуется коррекция дозы (см. подраздел «Особые указания по дозированию» раздела «Способ применения и дозы» и раздел «Особые указания»).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Фармакокинетику ганцикловира, образующегося из валганцикловира, изучали у пациентов со стабильно функционирующим трансплантатом печени в открытом исследовании с 4-х компонентным перекрестным дизайном. Абсолютная биодоступность ганцикловира, образующегося из валганцикловира (при однократном приеме препарата в дозе 900 мг после еды), составила примерно 60 %, что совпадает с показателем у других групп пациентов. AUC₀₋₂₄ ганцикловира была сопоставима с таковой после внутривенного введения ганцикловира в дозе 5 мг/кг пациентам, перенесшим пересадку печени.

Показания к применению

Лечение ЦМВ-ретинита у взрослых пациентов, больных СПИДом.

Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов у взрослых и детей старше 16 лет из группы риска.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к валганцикловиру, ганцикловиру или любому из компонентов препарата. Из-за сходного химического строения ацикловира, валацикловира и валганцикловира возможны реакции перекрестной чувствительности к этим препаратам.

Абсолютное число нейтрофилов менее 500 клеток в 1 мкл, число тромбоцитов менее 25000 клеток в 1 мкл или концентрация гемоглобина ниже 80 г/л (см. раздел «Особые указания»).

Клиренс креатинина менее 10 мл/мин.

Детский возраст до 16 лет (профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов у взрослых и детей старше 16 лет из группы риска).

Детский возраст до 18 лет (лечение ЦМВ-ретинита у взрослых пациентов, больных СПИДом).

Период грудного вскармливания.

С осторожностью

Пожилой возраст (эффективность и безопасность не установлены).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Дополнительные исследования репродуктивной токсичности с валганцикловиром не проводились из-за быстрого и полного преобразования валганцикловира в ганцикловир. Ганцикловир нарушает фертильность и оказывает тератогенное действие у животных (см. подраздел «Доклинические данные по безопасности» раздела «Фармако-логические свойства»).

Во время лечения валганцикловиром женщинам детородного возраста следует рекомендовать использовать надежные методы контрацепции, мужчинам рекомендуется использовать барьерный метод контрацепции во время лечения и не менее 90 дней после его окончания (см. подраздел «Доклинические данные по безопасности» раздела «Фармакологические свойства»).

Безопасность применения валганцикловира при беременности у человека не установлена. При беременности назначения валганцикловира следует избегать, за исключением случаев, когда потенциальный положительный эффект лечения для матери оправдывает возможный риск для плода.

Исследований влияния валганцикловира и ганцикловира на пери- и постнатальное развитие не проводилось, при этом нельзя исключить возможность выделения ганцикловира с грудным молоком и развития серьезных побочных реакций у грудного ребенка. В случае необходимости применения препарата в период лактации необходимо прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Во избежание передозировки необходимо строго соблюдать рекомендации по

режиму дозирования.

Стандартный режим дозирования

Валганцикловир следует принимать внутрь во время еды (см. подразделы «Всасывание» и «Фармакокинетика у особых групп пациентов» раздела «Фармакологические свойства»).

Валганцикловир быстро и в значительной степени метаболизируется с образованием ганцикловира. Биодоступность ганцикловира в случае приема таблеток валганцикловира в 10 раз выше, чем в случае перорального приема ганцикловира (см. разделы «Особые указания» и «Передозировка»).

Терапия ЦМВ-ретинита

Взрослые

Индукционная терапия ЦМВ-ретинита

У пациентов с активным ЦМВ-ретинитом рекомендованная доза валганцикловира составляет 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 2 раза в сутки в течение 21 дня. Длительная индукционная терапия повышает риск миелотоксичности (см. раздел «Особые указания»).

Поддерживающая терапия ЦМВ-ретинита

После проведения курса индукционной терапии или у пациентов с неактивным ЦМВ-ретинитом рекомендованная доза составляет 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 1 раз в сутки. Если течение ретинита ухудшается, курс индукционной терапии можно повторить (см. подраздел «Индукционная терапия ЦМВ-ретинита» раздела «Способ применения и дозы»).

Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов

Взрослые

Пациентам, перенесшим трансплантацию почки, необходимо начать терапию валганцикловиром в течение первых 10 дней после операции в дозе 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 1 раз в сутки и продолжать терапию до 200-го дня посттрансплантационного периода.

Пациентам, перенесшим трансплантацию других солидных органов, необходимо начать терапию валганцикловиром в течение первых 10 дней после

операции в дозе 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 1 раз в сутки и продолжать терапию до 100-го дня посттрансплантационного периода.

Особые указания по дозированию

Пациенты с почечной недостаточностью

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

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

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

для мужчин = _____

$$(72) \times (0,011 \times \text{концентрация креатинина в сыворотке крови [мкмоль/л]})$$

для женщин = 0,85 × показатель для мужчин

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 печеночной недостаточностью

Эффективность и безопасность не установлены.

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

У пациентов, получавших валганцикловир (и ганцикловир), отмечались случаи

тяжелой лейкопении, нейтропении, анемии, тромбоцитопении, панцитопении, угнетения костного мозга и апластической анемии. Лечение не следует начинать, если абсолютное число нейтрофилов меньше 500 клеток в 1 мкл или число тромбоцитов меньше 25000 клеток в 1 мкл, а также в случае, если гемоглобин ниже 80 г/л. Пациентам с тяжелой лейкопенией, нейтропенией, анемией и/или тромбоцитопенией рекомендуется назначать гемопоэтические факторы роста и/или прерывать прием препарата (см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие»).

Пациенты пожилого возраста

Эффективность и безопасность не установлены.

Пациенты детского возраста

Терапия ЦМВ-ретинита

Противопоказано применять валганцикловир у детей до 18 лет с целью терапии ЦМВ-ретинита, так как эффективность и безопасность применения валганцикловира у данной возрастной группы не установлена.

Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов

Режим дозирования у детей в возрасте с 16 до 18 лет не отличается от режима дозирования у взрослых (см. подраздел «Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов» раздела «Способ применения и дозы»). Применение валганцикловира противопоказано у детей и подростков до 16 лет с целью профилактики ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов, так как эффективность и безопасность применения валганцикловира у данной возрастной группы не установлена.

Побочное действие

Данные клинических исследований

Валганцикловир представляет собой пролекарство ганцикловира, которое после приема внутрь быстро превращается в ганцикловир, поэтому все известные нежелательные эффекты, связанные с приемом ганцикловира, являются ожидаемыми для валганцикловира. Все нежелательные явления,

зарегистрированные в клинических исследованиях, раньше наблюдались при лечении ганцикловиrom.

Взрослые

Лечение ЦМВ-ретинита у пациентов, больных СПИДом

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

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

Нежелательное явление	Группа пациентов, получавших валганцикловир N=79	Группа пациентов, получавших ганцикловир внутривенно N=79
Диарея	16 %	10 %
Кандидоз	11 %	6 %
Головная боль	9 %	5 %
Слабость	8 %	4 %
Тошнота	8 %	14 %
Флебит и	-	6 %

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

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

Профилактика ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации солидных органов

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

Наиболее частые нежелательные реакции вне зависимости от серьезности, но, по мнению исследователей, связанными с приемом препарата (отдаленная, вероятная или возможная связь) у пациентов после трансплантации солидных органов, получавших лечение до 100-го дня посттрансплантационного периода: лейкопения, диарея, тошнота, нейтропения; у пациентов, перенесших трансплантацию почки и получавших лечение до 200-го дня посттрансплантационного периода: лейкопения, нейтропения, анемия и диарея.

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

Системы организма/ описание НЯ	Пациенты с ЦМВ-ретинитом	Пациенты после трансплантации солидных органов, получавшие лечение до 100-го дня посттрансплантационного
-----------------------------------	--------------------------	--

	периода		
	Валганцикло вир (n=370)	Валганцикло вир (n=244)	Ганцикловир перорально (n=126)
	%	%	%
<i>Со стороны пищеварительной системы</i>			
Диарея	38	30	29
Тошнота	25	23	23
Рвота	20	16	14
Боли в животе	13	14	14
Запор	6	20	20
Боли в верхних отделах живота	6	9	6
Диспепсия	4	12	10
Вздутие живота	2	6	6
Асцит	-	9	6
Нарушение функции печени	3	9	11
<i>Со стороны организма в целом</i>			
Лихорадка	26	13	14
Утомляемость	20	13	15
Отеки нижних конечностей	5	21	16
Боли	3	5	7
Отеки	1	11	9
Периферические отеки	1	6	7
Слабость	4	6	6
<i>Со стороны крови и лимфатической системы</i>			

Нейтропения	24	8	3
Анемия	22	12	15
Тромбоцитопения	5	5	5
Лейкопения	4	14	7
<i>Инфекционные осложнения</i>			
Кандидоз слизистой оболочки полости рта	20	3	3
Фарингит/ назофарингит	12	4	8
Синусит	10	3	-
Инфекции верхних дыхательных путей	9	7	7
Грипп	9	-	-
Пневмония	7	4	2
Бронхит	6	-	1
Пневмоцистная пневмония	6	-	-
Инфекции мочевыводящих путей	5	11	9
<i>Со стороны нервной системы</i>			
Головная боль	18	22	27
Бессонница	14	20	16
Периферическая нейропатия	7	1	1

Парестезии	6	5	5
Тремор	2	28	25
Головокружение (кроме вертиго)	9	10	6
Депрессия	9	7	6
<i>Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки</i>			
Дерматит	18	4	5
Ночная потливость	7	3	4
Зуд	6	7	4
Угри	<1	4	6
Сыпь	9	<1	-
<i>Со стороны дыхательной системы</i>			
Кашель	16	6	8
Одышка	9	11	10
Продуктивный кашель	5	2	2
Выделения из носа	2	4	6
Плевральный выпот	<1	7	8
<i>Со стороны органов чувств</i>			
Отслойка сетчатки	13	-	-
Нечеткое зрение	6	1	4
<i>Со стороны опорно-двигательного аппарата</i>			
Боли в спине	8	20	15
Артралгия	6	7	7
Судороги в	2	6	11

мышцах			
Боли в конечностях	3	5	7
<i>Со стороны мочевыделительной системы</i>			
Почечная недостаточность	1	7	12
Дизурия	2	7	6
<i>Со стороны иммунной системы</i>			
Реакция отторжения трансплантата	-	24	30
<i>Со стороны обмена веществ</i>			
Анорексия	5	3	-
Кахексия	5	-	-
Снижение аппетита	8	4	5
Дегидратация	6	5	6
Снижение массы тела	9	3	3
<i>Со стороны сердечно-сосудистой системы</i>			
Снижение артериального давления	1	3	8
Повышение артериального давления	3	18	15
<i>Лабораторные показатели</i>			
Гиперкалиемия	<1	14	14
Гипокалиемия	2	8	8

Гипомагниемия	<1	8	8
Гипергликемия	1	6	7
Гипофосфатемия	<1	9	6
Гипокальциемия	<1	4	6
Гиперкреатининемия	1	10	14
<i>Послеоперационные осложнения</i>			
Послеоперационные осложнения	1	12	8
Боли в послеоперационном периоде	2	13	7
Инфицирование послеоперационной раны	1	11	6
Увеличение частоты необходимости дренирования	-	5	9
Плохое заживление послеоперационной раны	<1	5	6

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

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

тромбоцитопении.

Со стороны мочеполовой системы: снижение клиренса креатинина.

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

Со стороны организма в целом: реакции гиперчувствительности к валганцикловиру.

Тяжелая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов менее 500 в 1 мкл) чаще встречается у пациентов с ЦМВ-ретинитом (16 %), чем у пациентов, получающих валганцикловир (5 %) или пероральный ганцикловир (3 %) после трансплантации солидных органов до 100-го дня послетрансплантационного периода или у пациентов, получающих валганцикловир (10 %) до 200-го дня посттрансплантационного периода. У пациентов, получающих как валганцикловир, так и ганцикловир перорально после трансплантации солидных органов до 100-го дня или 200-го дня посттрансплантационного периода, по сравнению с пациентами с ЦМВ-ретинитом наблюдается более значительное повышение концентрации креатинина в сыворотке крови. Нарушение функции почек характерно для пациентов, перенесших трансплантацию органов.

Общий профиль безопасности валганцикловира не меняется при увеличении периода профилактического применения до 200 дней у пациентов после пересадки почки из группы риска. У пациентов, получающих валганцикловир до 200-го дня посттрансплантационного периода, по сравнению с пациентами, получающих валганцикловир до 100 дня посттрансплантационного периода, наблюдается некоторое увеличение частоты лейкопении. Частота развития нейтропении, анемии и тромбоцитопении сходна у пациентов, получающих лечение до 100-го дня 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)
	%	%	%
Нейтропения (абсолютное число нейтрофилов/мкл)			
<500	16	5	3
500 - <750	17	3	2
750 - <1000	17	5	2
Анемия (гемоглобин г/л)			
<65	7	1	2
65 - <80	10	5	7
80 - <95	14	31	25
Тромбоцитопения (число тромбоцитов/мкл)			
<25000	3	0	2
25000 - <50000	5	1	3
50000 - <100000	21	18	21
Концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл)			
>2,5	2	14	21
>1,5-2,5	11	45	47

Опыт применения ганцикловира

Поскольку валганцикловир быстро метаболизируется с образованием

ганцикловира, ниже приводятся нежелательные явления, отмеченные при лечении ганцикловиром и не упомянутые выше.

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

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

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

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

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

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

Со стороны эндокринной системы: сахарный диабет.

Со стороны лабораторных показателей: повышение активности щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы в крови, снижение концентрации глюкозы в крови, гипопропротеинемия.

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

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

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмии, в том числе желудочковые, мигрень, флебит, тахикардия, тромбоз глубоких вен,

вазодилатация.

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

Дети

Профилактика ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации органов

В таблице 4 представлены нежелательные явления (развившиеся до 28 дня после завершения исследования) вне зависимости от их серьезности и связи с приемом препарата.

В таблицу включены нежелательные явления с частотой возникновения $\geq 10\%$, зарегистрированные в клинических исследованиях у детей в возрасте от 3 недель до 16 лет после трансплантации солидных органов, начавших прием валганцикловира в течение 10 дней после трансплантации и продолжавших лечение до 100-го дня посттрансплантационного периода, а также у детей после трансплантации почки, начавших прием валганцикловира в течение 10 дней после трансплантации и продолжавших лечение до 200-го дня посттрансплантационного периода.

Общий профиль безопасности валганцикловира у детей не отличается от профиля безопасности препарата у взрослых. Некоторые нежелательные явления наблюдались у детей с большей частотой, чем у взрослых, например, инфекции верхних дыхательных путей, лихорадка, боли в животе и дизурия, что может отражать особенности детской популяции. 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 реакций.

Таблица 4. Нежелательные явления, возникавшие с частотой $\geq 10\%$ у детей после трансплантации солидных органов.

Системы	Пациенты детского возраста после
---------	----------------------------------

организма/ описание НЯ	трансплантации солидных органов	
	Лечение валганцикловиром до 100-го дня посттрансплантаци онного периода (n=63)	Лечение валганцикловиром до 200-го дня посттрансплантаци онного периода (n=56)
	%	%
<i>Инфекционные осложнения</i>		
Инфекции мочевыводящих путей	6	34
Инфекции мочевыводящих путей, вызванные <i>E. coli</i>	-	13
Инфекции верхних дыхательных путей	22	34
<i>Со стороны пищеварительной системы</i>		
Диарея	32	32
Запор	11	5
Тошнота	11	9
Боли в животе	6	18
Рвота	21	13
<i>Со стороны крови и лимфатической системы</i>		
Лейкопения	2	25
Анемия	14	16

Нейтропения	13	23
<i>Со стороны организма в целом</i>		
Лихорадка	24	16
<i>Лабораторные показатели</i>		
Гиперкреатинемия	2	16
<i>Со стороны мочевыделительной системы</i>		
Гематурия	6	11
Дизурия	2	18
<i>Со стороны нервной системы</i>		
Тремор	3	18
Головная боль	6	21
<i>Со стороны сердечно-сосудистой системы</i>		
Повышение артериального давления	22	16
<i>Со стороны иммунной системы</i>		
Реакция отторжения трансплантата	10	5

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.

Врожденная ЦМВ-инфекция

Имеющиеся ограниченные данные свидетельствуют, что профиль безопасности при применении валганцикловира или ганцикловира до 6 месяцев с целью

терапии врожденной ЦМВ-инфекции у новорожденных в возрасте от 2 до 31 дней не отличается от такового у взрослых. При применении ганцикловира наиболее часто сообщалось о нейтропении 3 и 4 степени (38 %). Только в одном случае противовирусная терапия была отменена по причине развития нейтропении, в остальных случаях нейтропения поддавалась коррекции без отмены терапии. У всех новорожденных наблюдалось увеличение показателей, характеризующих рост и развитие (рост, масса тела, средняя окружность головы). При применении валганцикловира наиболее частыми нежелательными явлениями были нейтропения, анемия, нарушение функции печени и диарея (следует отметить, что перечисленные нежелательные явления встречались у пациентов, не получавших препарат, причем с большей частотой, чем у пациентов, которые получали препарат). Единственными серьезными нежелательными явлениями, связанными с лечением, были нейтропения и анемия (также чаще наблюдаемые у пациентов, не получавших препарат). Не наблюдалось статистически или клинически значимых различий между пациентами, получавшими и не получавшими валганцикловир, в показателях, характеризующих рост и развитие (рост, масса тела, средняя окружность головы).

Таблица 5. Изменения лабораторных показателей при применении валганцикловира у детей.

Изменения лабораторных показателей	Пациенты детского возраста после трансплантации солидных органов	
	Лечение валганцикловиром до 100-го дня посттрансплантационного периода (n=63)	Лечение валганцикловиром до 200-го дня посттрансплантационного периода (n=56)
	%	%

Нейтропения (абсолютное число нейтрофилов/мкл)		
<500	5	30
500 - <750	8	7
750 - <1000	5	11
Анемия (гемоглобин г/л)		
<65	0	0
65 - <80	14	5
80 - <95	38	29
Тромбоцитопения (число тромбоцитов/мкл)		
<25000	0	0
25000 - <50000	10	0
50000 - <100000	3	4
Концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл)		
>2,5	2	5
>1,5-2,5	11	20

Опыт постмаркетингового применения препарата

Опыт применения ганцикловира и валганцикловира

Поскольку валганцикловир быстро и в значительной степени преобразуется в ганцикловир, нежелательные явления, наблюдаемые при применении ганцикловира, могут развиваться и при лечении валганцикловиром.

Нежелательные явления, описанные в спонтанных сообщениях в ходе постмаркетингового применения ганцикловира (перорально или внутривенно), не упомянутые ни в одном из вышеприведенных разделов, для которых нельзя исключить причинно-следственную связь с препаратом: анафилаксия, снижение фертильности у мужчин.

Нежелательные явления, описанные при постмаркетинговом применении препарата, аналогичны тем, которые отмечались при проведении клинических

исследований валганцикловира и ганцикловира.

Передозировка

У одного взрослого пациента при применении валганцикловира в течение нескольких дней в дозах не менее чем 10-кратно превышающих рекомендованные с учетом нарушения функции почек (снижение клиренса креатинина) развилось угнетение костного мозга (медуллярная аплазия) с летальным исходом.

Возможно, что передозировка валганцикловира может привести к увеличению нефротоксичности (см. разделы «Особые указания» и «Способ применения и дозы»).

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

Передозировка ганцикловира при внутривенном введении

Поскольку валганцикловир быстро и в значительной степени преобразуется в ганцикловир, нежелательные явления, наблюдаемые при передозировке ганцикловира, могут быть ожидаемыми и при передозировке валганцикловира.

В ходе клинических исследований и постмаркетингового применения препарата были описаны случаи передозировки ганцикловира при внутривенном введении. Некоторые из них не сопровождались нежелательными явлениями. У большинства же пациентов отмечалось одно или несколько из следующих нежелательных явлений:

гематотоксичность: панцитопения, угнетение функции костного мозга, медуллярная аплазия, лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения;

гепатотоксичность: гепатит, нарушение функции печени;

нефротоксичность: усиление гематурии у больных с уже имеющимся нарушением функции почек, острая почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови;

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

нейротоксичность: генерализованный тремор, судороги.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственные взаимодействия валганцикловира

На модели кишечной проницаемости *in situ* у крыс взаимодействий валганцикловира с валацикловиром, диданозином, нелфинавиром, циклоспорином, омепразолом и микофенолата мофетиллом не обнаружено.

Валганцикловир преобразуется в ганцикловир, поэтому взаимодействия, характерные для ганцикловира также могут проявляться при приеме валганцикловира.

Лекарственные взаимодействия ганцикловира

Степень связывания ганцикловира с белками плазмы составляет лишь 1-2 %, поэтому реакций, связанных с замещением белкового связывания, не ожидается.

Имипенем/циластатин: при одновременном применении ганцикловира и имипенема/циластатина у пациентов отмечались судороги. Следует избегать одновременного применения валганцикловира и имипенема/циластатина в случаях, если потенциальные преимущества лечения не превышают возможный риск (см. раздел «Особые указания»).

Пробенецид: одновременный пероральный прием пробенецида приводил к статистически значимому снижению почечного клиренса ганцикловира (20 %) и к увеличению продолжительности его действия (40 %). Это объясняется механизмом взаимодействия - конкуренцией за канальцевую почечную экскрецию. Пациенты, принимающие одновременно пробенецид и валганцикловир, должны находиться под тщательным наблюдением из-за возможного токсического действия ганцикловира.

Зидовудин: при одновременном применении с пероральным ганцикловиром отмечалось небольшое, но статистически значимое увеличение AUC зидовудина (17 %); кроме того, отмечалась статистически незначимая тенденция к снижению концентрации ганцикловира. Поскольку как зидовудин, так и ганцикловир могут вызывать нейтропению и анемию, у некоторых пациентов может отмечаться непереносимость при одновременном приеме

валганцикловира и зидовудина в полных дозах (см. раздел «Особые указания»).

Диданозин: было выявлено стойкое увеличение концентрации диданозина в плазме при одновременном применении с ганцикловиром (как при внутривенном, так и при пероральном способе применения). В случае перорального приема ганцикловира в дозе 3 и 6 г в сутки отмечалось увеличение AUC диданозина на 84-124 %, при внутривенном введении ганцикловира в дозах 5-10 мг/кг/сутки AUC диданозина увеличивалась на 38-67 %. Это повышение нельзя объяснить конкурентным взаимодействием за почечную канальцевую экскрецию, поскольку процент выведения диданозина при этом увеличивался. Причинами данного увеличения могут быть повышение биодоступности или замедление метаболизма. Клинически значимого влияния на концентрации ганцикловира не отмечалось. Однако, учитывая повышение плазменных концентраций диданозина в присутствии ганцикловира, следует тщательно наблюдать пациентов на предмет возникновения симптомов токсического действия диданозина при применении валганцикловира (см. раздел «Особые указания»).

Микофенолата мофетил: на основании результатов исследования по однократному внутривенному введению рекомендованной дозы ганцикловира и пероральному приему микофенолата мофетила, а также известного влияния нарушения функции почек на фармакокинетику микофенолата мофетила и ганцикловира, можно ожидать, что одновременное применение валганцикловира и микофенолата мофетила, оказывающих конкурентное взаимодействие в процессе канальцевой секреции, приведет к повышению концентрации ганцикловира и фенольного глюкуронида микофеноловой кислоты. Существенного изменения фармакокинетики микофеноловой кислоты не ожидается, поэтому корректировать дозу микофенолата мофетила не требуется. У пациентов с нарушением функции почек, которые одновременно получают микофенолата мофетил и валганцикловир, необходимо соблюдать рекомендации по коррекции дозы валганцикловира и проводить тщательное наблюдение.

Залцитабин: залцитабин повышал AUC_{0-8} перорально принимаемого ганцикловира на 13 %. Статистически значимых изменений других фармакокинетических параметров не отмечалось. Клинически значимые изменения фармакокинетики залцитабина при одновременном пероральном приеме ганцикловира также выявлены не были, несмотря на незначительное увеличение константы скорости элиминации.

Ставудин: при одновременном пероральном приеме ганцикловира и ставудина статистически значимого фармакокинетического взаимодействия не отмечалось.

Триметоприм: триметоприм статистически значимо на 16,3 % уменьшал почечный клиренс ганцикловира, принимаемого перорально, что сопровождалось также статистически значимым снижением скорости терминальной элиминации и соответствующим возрастанием периода полувыведения на 15 %. Тем не менее, клиническая значимость этих изменений маловероятна, поскольку AUC_{0-8} и C_{max} при этом не изменялись. Единственным статистически значимым изменением фармакокинетических параметров триметоприма при одновременном приеме ганцикловира было увеличение минимальной концентрации (C_{min}) на 12 %. Однако вряд ли это имеет клиническое значение, поэтому коррекции дозы валганцикловира не требуется.

Циклоспорин: при сравнении концентраций циклоспорина перед приемом следующей дозы данных о том, что ганцикловир изменял фармакокинетику циклоспорина, получено не было. Тем не менее, после начала применения ганцикловира отмечалось некоторое повышение максимальной концентрации креатинина в сыворотке крови.

Другие возможные лекарственные взаимодействия: поскольку основным путем выведения ганцикловира является клубочковая фильтрация и активная канальцевая секреция (см. подраздел «Выведение» раздела «Фармакологические свойства»), применение валганцикловира одновременно с антиретровирусными препаратами, которые также выводятся посредством активной канальцевой секреции (например, нуклеоз(т)идными ингибиторами

обратной транскриптазы), может повлиять на концентрацию валганцикловира и/или совместно применяемых препаратов. Применение ганцикловира одновременно с другими препаратами, оказывающими миелосупрессивный или нефротоксический эффект (например, дапсоном, пентамидином, флуцитозином, винкристином, винбластином, адриамицином, амфотерицином В, аналогами нуклеозидов, гидроксикарбамидом и пегилированными интерферонами/рибавирином), может усиливать их токсическое действие. Поэтому эти препараты можно применять одновременно с валганцикловиrom только в том случае, если ожидаемая польза от проводимого лечения превышает возможный риск (см. раздел «Особые указания»).

Особые указания

В экспериментах на животных было выявлено мутагенное, тератогенное, асперматогенное и канцерогенное действие ганцикловира. Валганцикловир следует считать потенциальным тератогеном и канцерогеном для человека, применение которого может вызывать врожденные пороки развития и рак (см. подраздел «Правила обращения с препаратом» раздела «Особые указания»). Кроме того, вероятно, что валганцикловир может временно или необратимо подавлять сперматогенез (см. разделы «Побочное действие», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания», подраздел «Доклинические данные по безопасности» раздела «Фармакологические свойства»).

У пациентов, получающих валганцикловир (и ганцикловир), отмечались случаи тяжелой лейкопении, нейтропении, анемии, тромбоцитопении, панцитопении, угнетения функции костного мозга и апластической анемии. Лечение не следует начинать, если абсолютное число нейтрофилов меньше 500 клеток в 1 мкл или число тромбоцитов меньше 25000 клеток в 1 мкл, а также в случае, если гемоглобин ниже 80 г/л (см. подраздел «Особые указания по дозированию» раздела «Способ применения и дозы» и раздел «Побочное действие»).

В ходе лечения рекомендуется регулярно проводить контроль развернутой формулы крови и тромбоцитов. Пациентам с тяжелой лейкопенией,

нейтропенией, анемией и/или тромбоцитопенией рекомендуется назначать гемопоэтические факторы роста и/или прерывать прием препарата (см. подраздел «Особые указания по дозированию» раздела «Способ применения и дозы» и раздел «Побочное действие»).

Пациентам с почечной недостаточностью может потребоваться усиленный контроль развернутой формулы крови, минимум каждый раз при посещении трансплантационной клиники. Пациентам с почечной недостаточностью требуется коррекция дозы с учетом клиренса креатинина (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакологические свойства»). Пациентам с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин применение валганцикловира противопоказано.

Длительная индукционная терапия валганцикловиrom повышает риск миелотоксичности.

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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Поскольку как зидовудин, так и ганцикловир могут вызывать нейтропению и анемию, у некоторых пациентов может отмечаться непереносимость при одновременном приеме валганцикловира и зидовудина в полных дозах (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

В связи с возможным повышением плазменных концентраций диданозина в присутствии ганцикловира, следует тщательно наблюдать пациентов на предмет возникновения симптомов токсического действия диданозина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение валганцикловира одновременно с другими препаратами, оказывающими миелосупрессивный или нефротоксический эффект (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), может усиливать их токсическое действие.

Контролируемое клиническое исследование использования валганцикловира для профилактики ЦМВ-инфекции не включало пациентов после трансплантации легкого и кишечника, поэтому опыт применения препарата у таких пациентов ограничен.

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

Правила обращения с препаратом

Таблетки нельзя разламывать или размельчать. Поскольку валганцикловир потенциально тератогенен и канцерогенен для человека, необходимо соблюдать осторожность, если таблетка разломилась. Следует избегать прямого контакта разломившейся или размельченной таблетки с кожей и слизистыми оболочками. В случаях такого контакта нужно тщательно промыть это место водой с мылом, при попадании в глаза – их тщательно промывают стерильной водой, а при ее отсутствии – простой водой.

Попадание лекарственных препаратов в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

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

При лечении валганцикловиром и/или ганцикловиром возможно возникновение судорог, седации, головокружения, атаксии и/или спутанности сознания, что может отрицательно повлиять на деятельность, требующую повышенной концентрации внимания, включая управление транспортным средством и работу с машинами и механизмами. В связи с этим в период лечения

валганцикловиrom следует соблюдать осторожность при управлении транспортным средством и работе с машинами и механизмами. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Правила обращения с препаратом

Таблетки нельзя разламывать или размельчать. Поскольку валганцикловир потенциально тератогенен и канцерогенен для человека, необходимо соблюдать осторожность, если таблетка разломилась. Следует избегать прямого контакта разломившейся или размельченной таблетки с кожей и слизистыми оболочками. В случаях такого контакта нужно тщательно промыть это место водой с мылом, при попадании в глаза - их тщательно промывают стерильной водой, а при ее отсутствии - простой водой.

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

При лечении валганцикловиrom и/или ганцикловиrom возможно возникновение судорог, седации, головокружения, атаксии и/или спутанности сознания, что может отрицательно повлиять на деятельность, требующую повышенной концентрации внимания, включая управление транспортным средством и работу с машинами и механизмами. В связи с этим в период лечения валганцикловиrom следует соблюдать осторожность при управлении транспортным средством и работе с машинами и механизмами. При появлении опасных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 450 мг. По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 60 таблеток помещают во флакон или банку из полиэтилена высокого

давления с завинчивающейся крышкой. Свободное пространство во флаконе или банке заполняют ватой, горловина флакона герметично укупорена фольгой алюминиевой с полимерным покрытием.

По 1, 2, 3, 6, 9 или 12 контурных ячейковых упаковок или по 1 флакону или банке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

ООО «Изварино Фарма», Россия

108817, г. Москва, поселение Внуковское, Внуковское шоссе 5-й км, домовладение 1, стр. 1.

Претензии потребителей направлять в адрес производителя:

ООО «Изварино Фарма», Россия

108817, г. Москва, поселение Внуковское, Внуковское шоссе 5-й км, домовладение 1, стр. 1.

Тел.: +7 (495) 232-56-55

Факс: +7 (495) 232-56-54

Начальник отдела регистрации

ООО «Изварино Фарма»

Е.А. Поспелова