|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **УТВЕРЖДЕНА**  Приказом Председателя  РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля  Министерства здравоохранения  Республики Казахстан»  от «31»\_\_12\_\_2021 г.  №N046655 |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  | | |

**Инструкция по медицинскому применению**

**лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

**Торговое наименование**

Валганцикловир Вива Фарм

**Международное непатентованное название**

Валганцикловир

**Лекарственная форма, дозировка**

Таблетки, покрытые оболочкой, 450 мг

**Фармакотерапевтическая группа**

Противоинфекционные препараты для системного использования. Противовирусные препараты для системного применения. Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозиды и нуклеотиды. Валганцикловир.

Код АТХ J05AB14

**Показания к применению**

* лечение цитомегаловирусного ретинита у больных СПИДом
* профилактика ЦМВ-инфекции у пациентов группы риска после трансплантации органов

**Перечень сведений, необходимых до начала применения**

***Противопоказания***

* повышенная чувствительность к валганцикловиру, ганцикловиру или любому компоненту препарата (из-за сходного химического строения валганцикловира, ацикловира и валацикловира, возможны реакции перекрестной чувствительности к этим препаратам)
* тяжелая печеночная недостаточность
* тяжелая лейкопения, анемия, тромбоцитопения
* детский и подростковый возраст до 18 лет
* беременность и период лактации

***Необходимые меры предосторожности при применении***

Валганцикловир следует считать потенциально тератогенным и канцерогенным для человека, то есть его применение может вызывать врожденные пороки развития и рак. Кроме того, вероятно, что валганцикловир может временно или необратимо подавлять сперматогенез.

У пациентов, получающих 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/мкл или число тромбоцитов меньше 25000/мкл, а также, если уровень гемоглобина ниже 80 г/л. В ходе лечения рекомендуется регулярно определять развернутую формулу крови и содержание тромбоцитов. Пациентам с тяжелой лейкопенией, нейтропенией, анемией или тромбоцитопенией рекомендуется назначать гемопоэтические факторы роста и/или прерывать прием препарата.

Биодоступность ганцикловира из препарата Валганцикловир Вива Фарм в 10 раз выше, чем при приеме оральных форм ганцикловира. Ганцикловир нельзя заменять на Валганцикловир Вива Фарм в соотношении 1:1. Пациентов, которых переводят с капсул ганцикловира, следует информировать о риске передозировки, если они будут принимать большее число таблеток препарата Валганцикловир Вива Фарм, чем рекомендовано.

***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

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

*Имипенем-циластатин.* У пациентов, получавших одновременно ганцикловир и имипенем/циластатин, отмечались судороги. Совместного назначения этих препаратов следует избегать, за исключением случаев, когда потенциальные преимущества терапии превышают возможный риск.

*Пробенецид.* Одновременный пероральный прием пробенецида может уменьшать почечный клиренс ганцикловира и статистически достоверно увеличивать его площадь под кривой AUC. Это объясняется механизмом взаимодействия - конкуренцией за канальцевую почечную экскрецию. Пациентов, одновременно принимающих пробенецид и валганцикловир, необходимо тщательно наблюдать на предмет своевременного выявления признаков токсичности ганцикловира.

*Зидовудин.* При назначении одновременно с пероральным ганцикловиром АUC зидовудина может не намного, но статистически достоверно возрастать; кроме того, отмечается тенденция, хотя и статистически недостоверная, к снижению концентраций ганцикловира. Поскольку, как зидовудин, так и ганцикловир, могут вызывать нейтропению и анемию, некоторые пациенты могут не переносить одновременный прием данных препаратов в полных дозах.

*Диданозин.* Обнаружено, что концентрации диданозина в плазме при одновременном, как внутривенном, так и пероральном, применении ганцикловира заметно повышаются. При приеме ганцикловира внутрь в дозе 3 и 6 г в сутки AUC диданозина увеличивается. Причиной данного увеличения может быть либо повышение биодоступности, либо торможение метаболизма. С учетом повышения плазменных концентраций диданозина в присутствии ганцикловира, следует тщательно наблюдать пациентов на предмет возникновения симптомов токсического действия диданозина.

*Микофенолата мофетил.* По однократному введению рекомендованной дозы в/в ганцикловира и пероральному приему мофетила микофенолата, а также известного влияния нарушения функции почек на фармакокинетику ганцикловира и мофетила микофенолата, можно ожидать, что одновременное назначение этих препаратов, конкурирующих в процессе канальцевой секреции, приведет к повышению концентрации ганцикловира и фенольного глюкуронида микофенольной кислоты (МФКГ). Корректировать дозу мофетила микофенолата не требуется. У больных с нарушением функции почек, которые одновременно получают ганцикловир и мофетила микофенолат, необходимо соблюдать рекомендации по коррекции дозы ганцикловира и проводить тщательное наблюдение.

*Зальцитабин* увеличивает площадь под кривой концентрация-время (AUC0-∞) перорального ганцикловира. Статистически значимых изменений других фармакокинетических параметров не происходит. Клинически значимые изменения фармакокинетики зальцитабина при одновременном пероральном приеме ганцикловира также отсутствовали, несмотря на небольшое увеличение константы скорости элиминации.

*Ставудин.* При одновременном приеме ставудина и перорального ганцикловира статистически значимого фармакокинетического взаимодействия не отмечается.

*Триметоприм* статистически достоверно уменьшает почечный клиренс перорального ганцикловира, что сопровождается статистически достоверным снижением скорости терминальной элиминации и соответствующим возрастанием периода полувыведения. Однако, клиническая значимость этих изменений маловероятна, поскольку (AUC0-8) и Смакс при этом не изменяются. Единственным статистически достоверным изменением фармакокинетических параметров триметоприма при одновременном приеме ганцикловира было увеличение минимальной концентрации (Смин). Однако, в связи с отсутствием значимого клинического значения коррекции дозы не требуется.

*Циклоспорин.* При сравнении концентраций циклоспорина перед приемом следующей дозы, данных о том, что ганцикловир изменяет фармакокинетику циклоспорина, получено не было. Тем не менее, после начала применения ганцикловира отмечалось некоторое повышение максимального уровня креатинина в сыворотке.

*Другие возможные лекарственные взаимодействия*

Назначение ганцикловира одновременно с другими препаратами, оказывающими миелосупрессивный эффект или нарушающими функцию почек (например, дапсоном, пентамидином, флюцитозином, винкристином, винбластином, адриамицином, амфотерицином В, нуклеозидными аналогами и гидроксимочевиной), может усиливать их токсическое действие. Поэтому эти препараты можно применять одновременно с ганцикловиром только в том случае, если потенциальная польза превышает возможный риск.

***Специальные предупреждения***

Пациентам с почечной недостаточностью требуется коррекция дозы, основанная на величине клиренса креатинина. Пациентам на гемодиализе (клиренс креатинина менее 10 мл/мин), назначать Валганцикловир Вива Фарм не рекомендуется.

*Беременность и лактация*

Ганцикловир проникает через плаценту посредством пассивной диффузии. Поэтому следует избегать назначения препарата Валганцикловир Вива Фарм при беременности, если только потенциальный положительный эффект для матери не оправдывает возможный риск для плода.

Пери- и постнатальное развитие при использовании валганцикловира и ганцикловира не изучалось, но нельзя исключить возможность выведения ганцикловира с грудным молоком и развития серьезных побочных реакций у грудного ребенка. Следовательно, с учетом потенциальных преимуществ терапии валганцикловиром для кормящей матери, необходимо принять решение об отмене препарата или прекращении грудного вскармливания.

Во время лечения женщины детородного периода должны обязательно применять надежные методы контрацепции. Мужчинам рекомендуется использовать барьерный метод контрацепции во время лечения препаратом Валганцикловир Вива Фарм и не менее 90 дней после его окончания. Валганцикловир вызывает подавление сперматогенеза.

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами*

Судороги, заторможенность, головокружение, атаксия (нарушение координации движений) или спутанность сознания, возможные при лечении препаратом Валганцикловир Вива Фарм и ганцикловиром, могут оказывать влияние на способность к выполнению заданий, требующих определенного уровня концентрации, в связи с чем, необходимо соблюдать осторожность при вождении автомобиля и работе с машинами и механизмами.

**Рекомендации по применению**

***Режим дозирования***

Внимание! Во избежание передозировки необходимо строго соблюдать рекомендации по дозированию. Валганцикловир Вива Фарм следует принимать внутрь во время еды.

*Правила обращения с препаратом*

Таблетки нельзя разламывать или размельчать. Поскольку Валганцикловир Вива Фарм представляет собой потенциальный тератогенный и канцерогенный риск 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 чистой водой.

***Стандартный режим дозирования***

*Индукционная терапия цитомегаловирусного (ЦМВ) ретинита*

Взрослым пациентам с активным ЦМВ ретинитом Валганцикловир Вива Фарм назначают в дозе 900 мг 2 раза в сутки в течение 21 дня. Более длительная индукционная терапия повышает риск токсичности для костного мозга.

*Поддерживающая терапия цитомегаловирусного (ЦМВ) ретинита*

После индукционной терапии или у взрослых больных с неактивным ЦМВ ретинитом рекомендованная доза составляет 900 мг 1 раз в сутки. Если течение ретинита ухудшается, курс индукционной терапии можно повторить.

*Профилактика цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции после трансплантации органов*

Для взрослых пациентов, перенесших трансплантацию почки, рекомендуемая суточная доза составляет 900 мг 1 раз в сутки. Начать лечение необходимо в первые 10 суток со дня пересадки органа и продолжать по 200-е сутки.

Для взрослых пациентов, перенесших трансплантацию других органов, за исключением почки, суточная доза составляет 900 мг 1 раз в сутки. Начать лечение необходимо в первые 10 суток со дня пересадки органа и продолжать по 100-е сутки.

**Особые указания по дозированию**

*Почечная недостаточность*

Необходимо тщательно мониторировать уровень креатинина в сыворотке или клиренс креатинина. Коррекцию дозы проводят в зависимости от клиренса креатинина, как показано в таблице 1.

*Таблица 1. Дозирование препарата Валганцикловир Вива Фарм, таблетки, покрытые оболочкой 450 мг, для пациентов с почечной недостаточностью*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 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 | Не рекомендуется | Не рекомендуется |

Клиренс креатинина рассчитывается в зависимости от уровня креатинина в сыворотке по следующей формуле:

для мужчин: = (140 - возраст [лет] х масса тела [кг]) / (72 х 0,011 х креатинин сыворотки [мкмоль/л])

для женщин: = 0,85 х показатель для мужчин

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

У пациентов, получающих 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 (АЧН) меньше 500/мкл или тромбоцитов меньше 25000/мкл, а также, если уровень гемоглобина ниже 80 г/л.

*Пожилые пациенты*

У больных этой возрастной группы безопасность и эффективность не изучались.

*Дети*

Применение у детей до 18 лет не рекомендуется, так как безопасность и эффективность препарата в контролируемых исследованиях не изучались.

***Меры, которые необходимо принять в случае передозировки***

*Симптомы:* у одного взрослого пациента применение препарата в течение нескольких дней в дозах, не менее чем в 10 раз превышающих рекомендованные для него с учетом поражения почек (снижение клиренса креатинина), развилось угнетение костного мозга (медуллярная аплазия) с летальным исходом.

Возможно, что передозировка валганцикловира может проявиться признаками почечной недостаточности.

*Лечение*: симптоматическое и поддерживающее.

***Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата***

Необходимо обратиться за консультацией к медицинскому работнику, если не понятен способ применения препарата.

**Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: *очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 до <1/10), нечасто (≥1/1000 до <1/100), редко (≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)*

*Очень часто*

* нейтропения, анемия, вплоть до тяжелых форм
* одышка
* диарея

*Часто*

* тромбоцитопения, лейкопения, панцитопения, вплоть до тяжелых форм, тяжелая нейтропения (менее 500/мкл), анемия (уровень гемоглобина ниже 65 г/л), тромбоцитопения (менее 25000/мкл), встречались чаще у пациентов при терапии ЦМВ ретинита
* снижение аппетита, анорексия
* депрессия, тревога, спутанность сознания, нарушение мышления
* головная боль, бессонница, периферическая невропатия, гипоастезия, парестезии, головокружение, судороги
* нарушение/извращение вкуса, кандидоз полости рта, сепсис (бактериемия, виремия), целлюлит
* макулярный отек, отслойка сетчатки, плавающие помутнения стекловидного тела, боль в глазах
* боль в ушах
* продуктивный кашель, выделения из носа, плевральный выпот, фарингит, назофарингит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, пневмония, пневмоцистная пневмония
* диарея, тошнота, рвота, боли в животе, запор, боли в верхней половине живота, диспепсия, вздутие живота, метеоризм, дисфагия, асцит
* нарушение функции печени, повышение уровня щелочной фосфатазы крови, повышение уровня аспартатаминотрансферазы
* дерматит, ночные поты, зуд, акне
* боли в спине, миалгия, артралгия, боли в конечностях, мышечные спазмы
* снижение клиренса креатинина, повышение креатинина крови (повышение уровня креатинина отмечалось чаще у пациентов после трансплантации органов; нарушение функции почек – характерное осложнение у пациентов после трансплантации) почечная недостаточность, дизурия, инфекции мочевых путей
* лихорадка, слабость, гипертермия, озноб, боль в груди, недомогание, астения, отеки нижних конечностей, периферические отеки, снижение веса, кахексия, дегидратация, реакция отторжения трансплантата

*Редко*

* угнетение функции костного мозга
* анафилактические реакции
* судороги, психические отклонения, галлюцинации, спутанность сознания, ажитация (возбуждение)
* тремор
* нарушения зрения, конъюнктивит
* артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, аритмии
* язвы в ротовой полости, панкреатит
* повышение уровня аланинаминотрансферазы
* гематурия
* гиперкреатининемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипергликемия, гипофосфатемия, гипокальциемия
* послеоперационные осложнения (боли после операции, инфекционные осложнения послеоперационной раны, плохое заживление раны, усиление дренажа раны)
* угрожающие жизни кровотечения, возможно, связаны с развитием тромбоцитопении

*Поскольку Валганцикловир Вива Фарм быстро превращается в ганцикловир, ниже приводятся нежелательные явления, описанные при лечении ганцикловиром, и не отмеченные выше:*

* сухость во рту, холангит, дисфагия, отрыжка, эзофагит, недержание кала, метеоризм, гастрит, желудочно-кишечные расстройства, желудочно-кишечное кровотечение, язвенный стоматит, панкреатит, глоссит
* гепатит, желтуха
* бактериальные, грибковые и вирусные инфекции, недомогание, мукозит, дрожь, сепсис
* алопеция, эксфолиативный дерматит, реакции фотосенсибилизации, сухость кожи, потливость, крапивница, анафилаксия
* астения, мигрень, кошмарные сны, амнезия, тревога, атаксия, кома, эмоциональные расстройства, гиперкинезы, гипертонус, снижение либидо, миоклонические подергивания, нервозность, сонливость, нарушения интеллекта
* боли в костях и мышцах, миастенический синдром
* гематурия, импотенция, частое мочеиспускание, почечная недостаточность
* повышение активности щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы в крови, снижение уровня глюкозы в крови, гипопротеинемия
* амблиопия, слепота, боли в ухе, кровоизлияния в глаз, боли в глазных яблоках, глухота, глаукома, нарушения вкусового восприятия, головокружение, изменения в стекловидном теле
* эозинофилия, лейкоцитоз, лимфоаденопатия, спленомегалия
* аритмии, в том числе, желудочковые, тромбофлебит глубоких вен, флебит, тахикардия, вазодилатация
* застойные явления в придаточных пазухах носа
* сахарный диабет, снижение фертильности у мужчин

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов:**

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

**Дополнительные сведения**

***Состав лекарственного препарата***

Одна таблетка содержит

*активное вещество -* валганцикловира гидрохлорид 496,3 мг (эквивалентно валганцикловиру 450 мг),

*вспомогательные вещества:* повидон, кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая, кислота стеариновая,

*оболочка:* Опадри Розовый 15В24005 (гипромеллоза, титана диоксид (Е171), полиэтиленгликоль 400, железа (III) оксид красный (Е172), полисорбат 80).

***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

Таблетки круглой формы, с выпуклой поверхностью, покрытые оболочкой розового цвета.

**Форма выпуска и упаковка**

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой, или, по 10 или 60 таблеток помещают во флакон из полиэтилена высокой плотности, плотно запаянный алюминиевой мембраной, с закручивающейся крышкой из полипропилена с защитой от детей. На флакон наклеивают этикетку самоклеющуюся.

По 6 контурных ячейковых упаковок или по 1 флакону (10 или 60 таблеток) вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

**Срок хранения**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

***Условия хранения***

Хранить при температуре не выше 25ºС, в сухом месте.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Сведения о производителе**

ТОО «ВИВА ФАРМ», Республика Казахстан

г. Алматы, ул. Дегдар, 33

Тел.: +7 (727) 383 74 63, факс: +7 (727) 383 74 56

Электронная почта: [pv@vivapharm.kz](mailto:pv@vivapharm.kz)

**Держатель регистрационного удостоверения**

ТОО «ВИВА ФАРМ», Республика Казахстан

г. Алматы, ул. Дегдар, 33

Тел.: +7 (727) 383 74 63, факс: +7 (727) 383 74 56

Электронная почта: [pv@vivapharm.kz](mailto:pv@vivapharm.kz)

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «ВИВА ФАРМ», Республика Казахстан

050030, г. Алматы, ул. Дегдар, 33

Тел.: +7 (727) 383 74 63, факс: +7 (727) 383 74 56

Электронная почта: [pv@vivapharm.kz](mailto:pv@vivapharm.kz)