Вальцит



Код АТХ:

- J05AB

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Валганцикловир

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые оболочкой розового цвета, выпуклые, овальной формы, с буквами "VGC" на одной стороне и цифрами "450" - на другой.

	1 таб.
валганцикловир	450 мг

Вспомогательные вещества: повидон, кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая, стеариновая кислота (порошок).

Наполнители оболочки: гидроксипропилметилцеллюлоза, титана диоксид (E171), полиэтиленгликоль, железа оксид красный (E172), полисорбат, вода очищенная.

60 шт. - флаконы полипропиленовые (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

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

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

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

В ЦМВ-инфицированных клетках под действием вирусной протеинкиназы UL97 ганцикловир вначале

фосфорилируется с образованием ганцикловира монофосфата**.** Дальнейшее фосфорилирование происходит под действием клеточных киназ с образованием ганцикловира трифосфата, который затем подвергается медленному внутриклеточному метаболизму. Показано, что этот метаболизм происходит в клетках, инфицированных ЦМВ и вирусом простого герпеса, при этом после исчезновения ганцикловира из внеклеточной жидкости период внутриклеточного полувыведения препарата составляет, соответственно, 18 ч и 6-24 ч. Поскольку фосфорилирование ганцикловира в большой степени зависит от действия вирусной киназы, оно происходит преимущественно в инфицированных клетках.

Виростатическая активность ганцикловира обусловлена подавлением синтеза вирусной ДНК путем: 1) конкурентного ингибирования встраивания дезоксигуанозина трифосфата в ДНК под действием вирусной ДНК-полимеразы; 2) включением ганцикловира трифосфата в вирусную ДНК, приводящим к прекращению удлинения вирусной ДНК или очень ограниченному ее удлинению. Противовирусная IC_{50} в отношении ЦМВ, определенная in vitro, находится в диапазоне от 0.14 мкМ (0.04 мкг/мл) до 14 мкМ (3.5 мкг/мл).

Клинический противовирусный эффект Вальцита был доказан уменьшением выделения ЦМВ из организма больных с исходных 46% (32/69) до 7% (4/55) через 4 недели лечения Вальцитом.

Эффективность

Применение Вальцита позволяет получить такое же системное воздействие ганцикловира, как использование рекомендованных доз ганцикловира (в/в), эффективных при лечении ЦМВ ретинита. Показано, что AUC ганцикловира коррелирует с величиной времени до прогрессирования ЦМВ ретинита.

Частота ЦМВ заболевания в течение первых 6 мес после трансплантации составила 12.1% у пациентов, получавших Вальцит в дозе 900 мг/сут и 15.2% - у больных, получавших перорально ганцикловир в дозе 1 г 3 раза/сут с 10-й по 100-й день после трансплантации. Частота острого отторжения в первые 6 мес была 29.7% у пациентов в группе валганцкловира и 36% - в группе ганцикловира.

Вирусная резистентность

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

Генотипирование ЦМВ в полиморфноядерных лейкоцитах показало, что через 3, 6, 12 и 18 месяцев лечения валганцикловиром соответственно в 2%, 7%, 14% и 18% лейкоцитов выявляются мутации UL97. Фенотипической резистентности не было, однако анализ был проведен на очень небольшом числе культур ЦМВ.

Доклинические данные по безопасности

Валганцикловир и ганцикловир оказывали мутагенное действие в клетках мышиной лимфомы и кластогенный эффект в клетках млекопитающих. Эти результаты соответствуют положительным результатам исследования канцерогенности ганцикловира на мышах. Как и ганцикловир, валганцикловир является потенциальным канцерогеном.

Исследования репродуктивной токсичности с валганцикловиром повторно не проводились из-за быстрого и полного превращения препарата в ганцикловир. К обоим препаратам относится одно и то же предупреждение о возможной репродуктивной токсичности. 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 на модели с использованием плаценты человека ex vivo, показывают, что ганцикловир проходит через плацентарный барьер, 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 и у больных СПИД и ЦМВ ретинитом и после трансплантации органов.

Биодоступность и функция почек обуславливают экспозицию ганцикловира после приема валганцикловира. 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 всасывающимся из ЖКТ и в стенке кишечника и печени быстро превращающимся в ганцикловир. Абсолютная биодоступность ганцикловира после приема валганцикловира составляет около 60%. Системные концентрации валганцикловира невысокие и держатся недолго.

AUC_{24} и C_{max} составляют соответственно примерно 1% и 3% от таковых ганцикловира.

Пропорциональная зависимость AUC ганцикловира от дозы после приема валганцикловира в дозах от 450 до 2625 мг показана только для случая приема препарата после приема пищи. Если валганцикловир назначают во время приема пищи в рекомендованной дозе 900 мг, возрастает как средняя AUC_{24} (примерно на 30%), так и средняя C_{max} (примерно на 14%) ганцикловира. Следовательно, Вальцит рекомендуется принимать во время приема пищи.

Распределение

Благодаря быстрому метаболизму валганцикловира в ганцикловир, связывание валганцикловира с белками не определяли. Связывание ганцикловира с белками плазмы при концентрациях препарата от 0.5 до 51 мкг/мл составляет 1-2%. Равновесный V_d ганцикловира после в/в введения составлял 0.680±0.161 л/кг.

Метаболизм

Валганцикловир быстро гидролизуется с образованием ганцикловира; других метаболитов найдено не было. После однократного приема внутрь 1000 мг радиоактивно меченного ганцикловира ни один из метаболитов не составлял более 1-2% радиоактивности, обнаруживаемой в кале или моче.

Выведение

Основным путем выведения валганцикловира, как и ганцикловира, является клубочковая фильтрация и активная канальцевая секреция. На почечный клиренс приходится 81.5±22% системного клиренса ганцикловира.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Больные с почечной недостаточностью. Ухудшение функции почек приводило к снижению клиренса ганцикловира, образующегося из валганцикловира, с соответствующим увеличением $T_{1/2}$ терминальной фазы. Следовательно, больным с нарушением функции почек требуется коррекция дозы.

Больным, находящимся на гемодиализе (КК менее 10 мл/мин), не рекомендуется назначать Вальцит. Это обусловлено тем, что таким пациентам требуется индивидуальная доза Вальцита менее 450 мг.

Больные с печеночной недостаточностью. Фармакокинетику валганцикловира изучали у больных со стабильно функционирующим трансплантатом печени. Абсолютная биодоступность ганцикловира, образующегося из валганцикловира, равнялась примерно 60%, что совпадает с показателем в других категориях пациентов. AUC_{0-24} ганцикловира была сопоставима с таковой после в/в введения ганцикловира в дозе 5 мг/кг больным, перенесшим трансплантацию печени.

Показания к применению:

— лечение цитомегаловирусного ретинита у больных СПИД;

— профилактика ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации органов.

Относится к болезням:

- Инфекции

Противопоказания:

— абсолютное число нейтрофилов менее 500/мкл;

— число тромбоцитов менее 25 000/мкл;

— уровень гемоглобина ниже 80 г/л;

— клиренс креатинина менее 10 мл/мин;

— детский возраст до 12 лет;

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— повышенная чувствительность к валганцикловиру, ганцикловиру или любому компоненту препарата. Из-за сходного химического строения Вальцита и ацикловира и валацикловира возможны реакции перекрестной чувствительности к этим препаратам.

С *осторожностью* следует назначать препарат при почечной недостаточности, пациентам пожилого возраста (безопасность и эффективность не установлены).

Способ применения и дозы:

Во избежание передозировки необходимо строго соблюдать рекомендации по дозированию.

Стандартный режим дозирования

Вальцит следует принимать внутрь во время приема пищи. Вальцит быстро и в большой степени превращается в ганцикловир. Биодоступность ганцикловира из Вальцита в 10 раз выше, чем из капсул ганцикловира, поэтому необходимо строго придерживаться описанного ниже режима дозирования Вальцита.

Индукционная терапия

У больных с активным ЦМВ ретинитом рекомендованная доза Вальцита составляет 900 мг (2 таб. по 450 мг) 2 раза/сут в течение 21 дня. Длительная индукционная терапия повышает риск миелотоксичности.

Поддерживающая терапия

После индукционной терапии или у больных с неактивным ЦМВ ретинитом рекомендованная доза составляет 900 мг (2 таб. по 450 мг) 1 раз/сут. Если течение ретинита ухудшается, курс индукционной терапии можно повторить.

Для *профилактики ЦМВ инфекции после трансплантации органов* рекомендуемая доза составляет 900 мг (2 таб. по 450 мг) 1 раз/сут с 10-го дня по 100-е сутки после трансплантации.

Особые указания по дозированию

У **пациентов с почечной недостаточностью** необходимо тщательно контролировать содержание креатинина сыворотки или КК. Коррекцию дозы проводят в зависимости от КК, как показано в таблице ниже.

КК рассчитывается в зависимости от содержания креатинина сыворотки по следующей формуле:

для мужчин

(140 - возраст) х масса тела (кг)/0.814 х креатинин сыворотки (мкмоль/л);

для женщин = 0.85 х показатель для мужчин.

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

Пациентам, находящимся на гемодиализе (КК менее 10 мл/мин), не рекомендуется назначать Вальцит.

У пациентов с тяжелой лейкопенией, нейтропенией, анемией, тромбоцитопенией, панцитопенией, угнетением костного мозга, апластической анемией лечение не следует начинать, если абсолютное число нейтрофилов меньше 500 клеток/мкл или число тромбоцитов меньше 25 000 клеток/мкл, а также если уровень гемоглобина ниже 80 г/л.

Побочное действие:

Данные клинических исследований

Все нежелательные явления, зарегистрированные в клинических исследованиях Вальцита, раньше наблюдались при лечении ганцикловиром.

Самые частые нежелательные явления, которые встречались при приеме валганцикловира у больных с ЦМВ ретинитом и СПИД: диарея, нейтропения, лихорадка, кандидоз полости рта, головная боль и слабость.

Наиболее частые нежелательные эффекты вне зависимости от их серьезности и связи с приемом препарата у пациентов после трансплантации органов: диарея, тремор, отторжение трансплантата, тошнота, головная боль,

отеки нижних конечностей, запор, бессонница, боли в спине, гипертензия, рвота. Большинство из них были слабо или умеренно выражены. Наиболее частыми нежелательными эффектами вне зависимости от серьезности, но связанными с приемом препарата (вероятная или возможная связь) у пациентов после трансплантации солидных органов были: лейкопения, диарея, тошнота, нейтропения.

Нежелательные явления, которые встречались у больных после трансплантации с частотой ≥2% и не были отмечены в группе больных с ЦМВ ретинитом: гипертензия, гиперкреатининемия, гиперкалиемия, нарушение функции печени.

Побочные эффекты, выявленные более чем у 5% пациентов с ЦМВ ретинитом и после трансплантации органов

Со стороны пищеварительной системы: диарея, тошнота, рвота, боли в животе, запор, боли в верхней половине живота, диспепсия, увеличение живота, асцит, нарушение функции печени.

Со стороны организма в целом: лихорадка, слабость, отеки нижних конечностей, периферические отеки, слабость, снижение веса, снижение аппетита, анорексия, кахексия, дегидратация, реакция отторжения трансплантата.

Со стороны системы кроветворения: нейтропения, анемия, тромбоцитопения, лейкопения.

Инфекционные осложнения: кандидоз полости рта.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, бессонница, периферическая невропатия, парестезии, тремор, головокружение, депрессия.

Дерматологические реакции: дерматит, повышенное потоотделение (ночью), зуд, акне.

Со стороны дыхательной системы: одышка, продуктивный кашель, выделения из носа, плевральный выпот, фарингит, назофарингит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, пневмония, пневмоцистная пневмония.

Со стороны органа зрения: отслойка сетчатки, нечеткое зрение.

Со стороны костно-мышечной системы: боли в спине, артралгии, боли в конечностях, судороги в мышцах.

Со стороны мочевыделительной системы: почечная недостаточность, дизурия, инфекции мочевых путей.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия, артериальная гипотензия.

Лабораторные показатели: гиперкреатининемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипергликемия, гипофосфатемия, гипокальциемия.

Прочие: в послеоперационном периоде возможны осложнения, боли после операции, инфекционные осложнения послеоперационной раны, усиление дренажа раны, плохое заживление раны.

Далее перечислены серьезные нежелательные явления, связанные с приемом Вальцита, встречающиеся с частотой менее 5%, не упомянутые выше

Со стороны системы кроветворения: панцитопения, угнетение функции костного мозга, апластическая анемия. Тяжелая нейтропения (менее 500 клеток/мкл) встречалась чаще у пациентов при терапии ЦМВ ретинита (16%), чем при назначении у больных после пересадки органов (5%).

Со стороны мочевыделительной системы: снижение клиренса креатинина, гиперкреатининемия. Повышение уровня креатинина отмечалось чаще у пациентов после трансплантации органов по сравнению с больными, получавшими лечение по поводу ЦМВ ретинита. Нарушение функции почек - характерное осложнение у пациентов после трансплантации.

Со стороны свертывающей системы крови: угрожающие жизни кровотечения, возможно связаны с развитием тромбоцитопении.

Со стороны ЦНС и периферической нервной систем: судороги, психические отклонения, галлюцинации, спутанность, ажитация.

Прочие: повышенная чувствительность к валганцикловиру.

Опыт применения ганцикловира

Поскольку Вальцит быстро превращается в ганцикловир, ниже приводятся нежелательные явления, описанные при лечении ганцикловиром и не упоминавшиеся выше.

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, 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: бактериальные, грибковые и вирусные инфекции, недомогание, мукозит, дрожь, сепсис.

Дерматологические реакции алопеция, эксфолиативный дерматит, реакции фотосенсибилизации, сухость кожи, потливость, крапивница.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: астения, мигрень, кошмарные сновидения, амнезия, тревога, атаксия, кома, эмоциональные расстройства, гиперкинезы, гипертонус, снижение либидо, миоклонические подергивания, нервозность, сонливость, нарушения интеллекта.

Со стороны костно-мышечной системы: боли в костях и мышцах, миастенический синдром.

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

Лабораторные показатели: повышение активности ЩФ, КФК, ЛДГ в крови, снижение уровня глюкозы в крови, гипопротеинемия.

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

Со стороны системы кроветворения: эозинофилия, лейкоцитоз, лимфоаденопатия, спленомегалия, кровотечения.

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

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

Со стороны эндокринной системы: сахарный диабет.

Опыт постмаркетингового применения препарата

Ниже приводятся нежелательные явления, описанные в спонтанных сообщениях в ходе пострегистрационного применения ганцикловира, не упомянутые ни в одном из вышеприведенных разделов, для которых нельзя исключить причинную связь с препаратом. Поскольку Вальцит быстро и в большой степени превращается в ганцикловир, эти побочные реакции могут развиться и при лечении Вальцитом: анафилаксия, снижение фертильности у мужчин.

Нежелательные явления, описанные при пострегистрационном применении препарата, аналогичны наблюдавшимся в клинических исследованиях Вальцита и ганцикловира.

Передозировка:

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 токсичности.

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

Передозировка ганцикловира, вводимого в/в

В ходе клинических исследований и пострегистрационного применения препарата были описаны случаи передозировки в/в вводимого ганцикловира. Некоторые из них не сопровождались нежелательными явлениями. У большинства же пациентов отмечалось одно или несколько из следующих нежелательных явлений: гематологическая токсичность (панцитопения, угнетение костного мозга, медуллярная аплазия, лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения), гепатотоксичность (гепатит, нарушение функции печени), нефротоксичность (усиление гематурии у больного с уже имеющимся поражением почек, острая почечная недостаточность, повышение уровня креатинина), гастроинтестинальная токсичность (боли в животе, диарея, рвота), нейротоксичность (генерализованный тремор, судороги).

Применение при беременности и кормлении грудью:

Исследования репродуктивной токсичности с валганцикловиром повторно не проводились из-за быстрого и полного превращения препарата в ганцикловир. Ганцикловир нарушает фертильность и оказывает тератогенное действие у животных.

Во время лечения следует рекомендовать **женщинам детородного возраста** использовать надежные методы контрацепции. Мужчинам рекомендуется использовать барьерный метод контрацепции во время лечения Вальцитом и не менее 90 дней после его окончания.

Безопасность Вальцита при беременности у человека не установлена. При беременности назначения Вальцита

следует избегать, если только потенциальный положительный эффект для матери 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 Вальцитом для кормящей матери, необходимо принять решение об отмене препарата или прекращении грудного вскармливания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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

Валганцикловир превращается в ганцикловир, поэтому взаимодействия, характерные для ганцикловира, могут ожидаться и при использовании Вальцита.

Связывание ганцикловира с белками плазмы составляет лишь 1-2%, поэтому реакций, связанных с замещением белкового связывания, ожидать не следует.

У больных, получавших одновременно ганцикловир и имипенем/циластатин, отмечались судороги. Совместного назначения этих препаратов следует избегать, если только потенциальные преимущества не превышают возможный риск.

Одновременный пероральный прием пробенецида может примерно на 20% уменьшать почечный клиренс ганцикловира и статистически достоверно (40%) увеличивать его AUC. Это объясняется механизмом взаимодействия - конкуренцией за канальцевую почечную экскрецию. Больных, одновременно принимающих пробенецид и Вальцит, необходимо наблюдать на предмет токсичности ганцикловира.

При назначении одновременно с пероральным ганцикловиром AUC зидовудина может немного, но статистически достоверно возрастать (17%); кроме того, отмечается тенденция, хотя статистически недостоверная, к снижению концентраций ганцикловира. Поскольку как зидовудин, так и ганцикловир могут вызывать нейтропению и анемию, некоторые пациенты могут не переносить одновременный прием этих препаратов в полных дозах.

Обнаружено, что концентрации диданозина в плазме при одновременном как в/в, так и пероральном применении ганцикловира стойко повышаются. При приеме ганцикловира внутрь в дозе 3 г и 6 г/сут AUC диданозина возрастала на 84-124%, а при в/в введении ганцикловира в дозах 5-10 мг/кг/сут AUC диданозина увеличивалась на 38-67%. Это повышение нельзя объяснить конкуренцией за почечную канальцевую экскрецию, поскольку процент выведения диданозина при этом увеличивался. Причиной данного увеличения может быть либо повышение биодоступности, либо торможение метаболизма. Клинически значимого влияния на концентрации ганцикловира не отмечалось. Однако с учетом повышения плазменных концентраций диданозина в присутствии ганцикловира, следует тщательно наблюдать больных на предмет возникновения симптомов токсического действия диданозина.

С учетом результатов исследования по однократному введению рекомендованной дозы в/в ганцикловира и пероральному приему микофенолата мофетила, а также известного влияния нарушения функции почек на фармакокинетику ганцикловира и микофенолата мофетила, можно ожидать, что одновременное назначение этих препаратов, конкурирующих в процессе канальцевой секреции, приведет к повышению концентрации ганцикловира и фенольного глюкуронида микофенольной кислоты. Существенного изменения фармакокинетики микофенольной кислоты не ожидается, корректировать дозу микофенолата мофетила не требуется. У больных с нарушением функции почек, которые одновременно получают ганцикловир и микофенолата мофетил, необходимо соблюдать рекомендации по коррекции дозы ганцикловира и проводить тщательное наблюдение.

Зальцитабин увеличивает AUC_{0-8} ганцикловира, принятого внутрь, на 13%. 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.

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

Триметоприм статистически достоверно (на 16.3%) уменьшает почечный клиренс перорального ганцикловира, принятого внутрь, что сопровождается статистически достоверным снижением скорости терминальной элиминации и соответствующим возрастанием $T_{1/2}$ на 15%. Однако клиническая значимость этих изменений маловероятна, поскольку AUC_{0-8} и C_{max} при этом не изменяются. Единственным статистически достоверным изменением фармакокинетических параметров триметоприма при одновременном приеме ганцикловира было увеличение C_{min}. Однако вряд ли это имеет клиническое значение, поэтому коррекции дозы не требуется.

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.

Назначение ганцикловира одновременно с другими препаратами, оказывающими миелосупрессивный эффект или

нарушающими функцию почек (например, дапсоном, пентамидином, флуцитозином, 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.

Особые указания и меры предосторожности:

В *экспериментальных исследованиях* на животных выявлено мутагенное, тератогенное, сперматоцидное и канцерогенное действие ганцикловира. Вальцит следует считать потенциальным тератогеном и канцерогеном для человека, применение которого может вызывать врожденные пороки развития и рак. Кроме того, вероятно, что Вальцит может временно или навсегда подавить сперматогенез.

У больных, получающих Вальцит (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/мкл, или число тромбоцитов меньше 25 000 клеток/мкл, а также если уровень гемоглобина ниже 80 г/л.

Не рекомендуется назначать Вальцит детям. Фармакокинетические характеристики, безопасность и эффективность препарата в этой популяции не установлена.

Биодоступность ганцикловира из Вальцита в 10 раз превышает таковую из капсул ганцикловира. Ганцикловир нельзя заменять на Вальцит в соотношении 1:1. Больных, которых переводят с капсул ганцикловира, следует информировать о риске передозировки, если они будут принимать большее число таблеток Вальцита, чем рекомендовано.

В ходе лечения рекомендуется регулярно определять развернутую формулу крови с тромбоцитами. Пациентам с тяжелой лейкопенией, нейтропенией, анемией или тромбоцитопепией рекомендуется назначать гемопоэтические ростовые факторы и/или прерывать прием препарата.

Пациентам с почечной недостаточностью требуется коррекция дозы с учетом значения КК.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Судороги, седативные эффекты, головокружение, атаксия или спутанность сознания, которые описаны при лечении Вальцитом и ганцикловиром, могут нарушить способность к выполнению заданий, требующих определенного уровня бодрствования, включая вождение автомобиля и работу с машинами и механизмами.

Правила обращения с препаратом

Таблетки нельзя разламывать или размельчать. Поскольку Вальцит 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 водой.

При нарушениях функции почек

У **больных с почечной недостаточностью** необходимо тщательно мониторировать уровень креатинина и сыворотке или клиренс креатинина. Коррекцию дозы проводят в зависимости от клиренса креатинина, как показано в таблице ниже.

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

для мужчин:

(140 - возраст) х масса тела [кг]/72 х 0.011 х креатинин сыворотки [мкмоль/л]

для женщин = 0.85 х показатель для мужчин.

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

Больным, находящимся на гемодиализе (КК менее 10 мл/мин), не рекомендуется назначать Вальцит.

Применение в пожилом возрасте

С *осторожностью* следует назначать препарат пациентам пожилого возраста (безопасность и эффективность не установлены).

Применение в детском возрасте

Противопоказано: детский возраст до 12 лет.

Условия хранения:

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года. Препарат не следует использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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