

Вальцит (Валганцикловир)

Valcyte

Лечение цитомегаловирусного ретинита у больных СПИД. Профилактика ЦМВ-инфекции у пациентов группы риска после трансплантации органов.

Формы выпуска: таблетки

МНН: Валганцикловир

ФТГ: Противовирусное средство

Состав

Одна таблетка, покрытая оболочкой, содержит

активное вещество — валганцикловира гидрохлорида 450 мг,

вспомогательные вещества: повидон К-30 23,90 мг, кросповидон 23,90 мг, целлюлоза микрокристаллическая 47,80 мг, стеариновая кислота 6,00 мг,

состав оболочки таблетки: гидроксипропилметилцеллюлоза, титана диоксид, полиэтиленгликоль 400, железа оксид красный, полисорбат 80.

Описание

Таблетки, покрытые оболочкой, розового цвета, овальной формы, выпуклые, с маркировкой «VGC» на одной стороне и «450» — на другой.

Фармакологическое действие

Механизм действия

Валганцикловир представляет собой L-валиловый эфир (предшественник) ганцикловира, после приема внутрь быстро превращается в ганцикловир под

действием кишечных и печеночных эстераз. Ганцикловир, синтетический аналог 2 — дезоксигуанозина,- подавляет размножение вирусов герпес-группы. К вирусам человека, чувствительным к ганцикловиру, относят ЦМВ, вирусы простого герпеса -1 и -2 (herpes simplex 1 и 2), вирус герпеса человека типов 6, 7 и 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), вирус Эпштейна-Барра (EBV), 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 18 часов, между 6 и 24 часами. 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 (дезоксирибонуклеиновой кислоты) путем: (1) конкурентного подавления встраивания дезоксигуанозинатрифосфата 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. Типичная противовирусная подавляющая концентрация (IC₅₀) в отношении ЦМВ, находится в диапазоне от 0,08 мкМ (0,02 мкг/мл) до 14 мкМ (3,5 мкг/мл).

Клинический противовирусный эффект Вальцита проявляется уменьшением выделения ЦМВ из организма больных СПИД с исходных 46% до 7% через 4 недели лечения Вальцитом.

Фармакокинетика

Всасывание

Валганцикловир является предшественником ганцикловира, хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. В стенке кишечника и печени валганцикловир быстро превращается в ганцикловир. Абсолютная биодоступность ганцикловира из валганцикловира составляет около 60%, что почти в 10 раз выше, чем при приеме ганцикловира внутрь. Системная экспозиция к валганцикловиру невысокая и держится недолго. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC₂₄) и максимальная концентрация (Смакс) составляют, соответственно, примерно 1% и 3% от концентраций ганцикловира.

При приеме валганцикловира в дозах от 450 до 2625 мг во время приемы пищи наблюдается линейная зависимость AUC ганцикловира от дозы. При этом прием валганцикловира в рекомендованной дозе 900 мг сопровождается увеличением средних значений AUC₂₄ (примерно на 30%), и Смакс (примерно на 14%) ганцикловира. Следовательно, Вальцит рекомендуется принимать во время еды.

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 объем распределения ганцикловира после внутривенного введения равнялся $0,680 \pm 0,161$ л/кг.

Метаболизм

Валганцикловир быстро гидролизуетсся с образованием ганцикловира; других метаболитов найдено не было. После однократного приема внутрь 1000 мг радиоактивно меченного ганцикловира, радиоактивность каждого из метаболитов, обнаруживаемых в кале или моче, составляла не более 1-2%.

Выведение

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

Больные с почечной недостаточностью

Ухудшение функции почек приводит к снижению клиренса ганцикловира, образующегося из валганцикловира, с последующим увеличением периода полувыведения терминальной фазы. Следовательно, больным с нарушением функции почек требуется коррекция дозы.

Больные на гемодиализе

Больным, получающим гемодиализ (клиренс креатинина менее 10 мл/мин), не рекомендуется назначать таблетки 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 однократной дозы 900 мг валганцикловира, — примерно 60%, что совпадает с показателем у других групп пациентов. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC₀₋₂₄) ганцикловира сопоставима с таковой после внутривенного введения ганцикловира в дозе 5 мг/кг больным, перенесшим пересадку печени.

Показания к применению

- лечение цитомегаловирусного ретинита у больных СПИД
- профилактика ЦМВ-инфекции у пациентов группы риска после трансплантации органов.

Противопоказания

- 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.

-детский возраст до 18 лет

Беременность и период лактации

Ганцикловир проникает через плаценту посредством пассивной диффузии. Поэтому следует избегать назначения Вальцита 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 Вальцитом для кормящей матери, необходимо принять решение об отмене препарата или прекращении грудного вскармливания.

Вовремя лечения женщины детородного периода должны обязательно применять надежные методы контрацепции. Мужчинам рекомендуется использовать барьерный метод контрацепции во время лечения Вальцитом и не менее 90 дней после его окончания. Вальганцикловир вызывает подавление сперматогенеза.

Способ применения и дозы

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

Стандартный режим дозирования

Индукционная терапия цитомегаловирусного (ЦМВ) ретинита

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

Поддерживающая терапия цитомегаловирусного (ЦМВ) ретинита

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

Профилактика цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции после трансплантации органов

Для взрослых больных, перенесших трансплантацию органов, суточная доза составляет 900 мг один раз в сутки. Начать лечение необходимо в первые 10 суток со дня пересадки органа и продолжать по 100-е сутки.

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 Вальцита таблеток 450 мг для больных 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:
$$= (140 - \text{возраст [лет]} * \text{масса тела [кг]}) / (72 * 0,011 * \text{креатинин сыворотки [мкмоль/л]})$$

для женщин = 0,85 * показатель для мужчин

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

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 количество нейтрофилов меньше 500/мкл или тромбоцитов меньше 25000/мкл, а также, если уровень гемоглобина ниже 8 г/дл.

Пожилые больные

У больных этой возрастной группы безопасность и эффективность не изучались.

Дети

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

Побочное действие

Побочные эффекты, выявленные более чем у 5% пациентов с ЦМВ ретинитом и посттрансплантационных органов:

- диарея, тошнота, рвота, боли в животе, запор, боли в верхней половине живота,

диспепсия, увеличение живота, асцит, нарушение функции печени

- лихорадка, слабость, отеки нижних конечностей, периферические отеки,

слабость, снижение веса, снижение аппетита, анорексия, кахексия, дегидратация,

реакция отторжения трансплантата

- нейтропения, анемия, тромбоцитопения, лейкопения

- кандидоз полости рта, фарингит, назофарингит, синусит, инфекции верхних

дыхательных путей, пневмония, пневмоцистная пневмония, инфекции мочевых

путей

-головная боль, бессонница, периферическая нейропатия, парестезии, тремор,

головокружение

-дерматит, ночные поты, зуд, акне

-одышка, продуктивный кашель, выделения из носа, плевральный выпот

-отслойка сетчатки, нечеткое зрение

-депрессия

— боли в спине, артралгии, боли в конечностях, судороги в мышцах

-почечная недостаточность, дизурия

-артериальная гипертензия, артериальная гипотензия

-гиперкреатининемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипомагниемия,

гипергликемия, гипофосфатемия, гипокальциемия

-послеоперационные осложнения, боли после операции, инфекционные осложне-

ния послеоперационной раны, усиление дренажа раны, плохое заживление раны.

Серьезные нежелательные явления, связанные с приемом Вальцита, с частотой менее 5%:

— панцитопения, угнетение функции костного мозга, апластическая анемия. Тяжелая нейтропения (менее 500/мкл), анемия (уровень гемоглобина ниже 65 г/л), тромбоцитопения (менее 25000/мкл), встречалась чаще у пациентов при терапии

ЦМВ ретинита (16%, 7%, 3%), чем при назначении у больных после пересадки органов (5%, 1%, 0%).

— 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.

-угрожающие жизни кровотечения, возможно связаны с развитием тромбоцитопении

— судороги, психические отклонения, галлюцинации, спутанность, агитация
-гиперчувствительность к валганцикловиру.

Поскольку Вальцит быстро превращается в ганцикловир, ниже приводятся нежелательные явления, описанные при лечении ганцикловиром, и не упоминавшиеся 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, гипопроотеинемия
- амблиопия, слепота, боли в ухе, кровоизлияния в глаз, боли в глазных яблоках,
- глухота, глаукома, нарушения вкусового восприятия, головокружение, изменения в стекловидном теле
- эозинофилия, лейкоцитоз, лимфаденопатия, спленомегалия,
- аритмии, в том числе, желудочковые, тромбофлебит глубоких вен, флебит, тахикардия, вазодилатация
- застойные явления в придаточных пазухах носа
- сахарный диабет, снижение фертильности у мужчин

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 недостаточности.

Лечение: симптоматическое и поддерживающее.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственные взаимодействия ганцикловира

Связываниеганцикловира с белками плазмы составляет лишь 1-2%, поэтому реакций, связанныхс замещением белкового связывания, ожидать не следует.

Имипенем-циластатин. У больных, получавших одновременно ганцикловир иимипенем/циластатин, отмечались судороги. Совместного назначения этихпрепаратов следует избегать, если только потенциальные преимущества такоголечения не превышают возможный риск.

Пробенецид. Одновременныйпероральный прием пробенецида может примерно на 20% уменьшать почечный клиренсганцикловира и статистически достоверно (40%) увеличивать его площадь подкривой. Это объясняется механизмом взаимодействия — конкуренцией за канальцевуюпочечную экскрецию. Больных, одновременно принимающих пробенецид и Вальцит,необходимо тщательно наблюдать, чтобы вовремя выявить признаки токсичностиганцикловира.

Зидовудин. Приназначении одновременно с пероральным ганцикловиром AUC зидовудина можетненамного, но статистически достоверно возрастать (17%); кроме того, отмечаетсятенденция, хотя статистически недостоверная, к снижению концентрацийганцикловира. Поскольку как зидовудин, так и ганцикловир могут вызыватьнейтропению и анемию, некоторые пациенты могут не переносить одновременныйприем этих препаратов в полных дозах.

Диданозин. Обнаружено,что концентрации диданозина в плазме при одновременном, как внутривенном, так и пероральном, применении ганцикловира заметно повышаются. При приемеганцикловира внутрь в дозе 3 и 6 г в сутки AUC диданозина возрастала на84-124%, а при внутривенном введении ганцикловира в дозах 5-10 мг/ кг/сутки AUCдиданозина увеличивалась на 38-67%. Причиной данного увеличения может быть либоповышение биодоступности, либо торможение метаболизма. Клинически значимоговлиания на концентрации ганцикловира не отмечалось. Однако, с учетом повышенияплазменных концентраций диданозина в присутствии

ганцикловира, следует тщательно наблюдать больных на предмет возникновения симптомов токсического действия диданозина.

Микофенолата мофетил. С учетом результатов исследования по однократному введению рекомендованной дозы в/в ганцикловира и пероральному приему мофетиламикофенолата, 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). Существенного изменения фармакокинетики микофенольной кислоты (МФК) не отмечалось, 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 (AUC_{0-8}) перорального ганцикловира 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.

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

Триметоприм статистически достоверно (на 16,3%) уменьшает почечный клиренс перорального ганцикловира, что сопровождается статистически достоверным снижением скорости терминальной элиминации и соответствующим возрастанием периода полувыведения 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 минимальной концентрации (C_{min}). Однако вряд ли это имеет клиническое значение, поэтому 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 гидроксимочевой), может усиливать их токсическое действие. Поэтому эти препараты можно применять одновременно с ганцикловиром только в том случае, если потенциальная польза превышает возможный риск.

Особенности применения

Вальцит следует считать потенциально тератогенным и канцерогенным для человека, то есть его применение может вызывать врожденные пороки развития и рак. Кроме того, вероятно, что Вальцит может временно или необратимо подавлять 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/мкл или число тромбоцитов меньше 25000/мкл, а также если уровень гемоглобина ниже 8 г/дл. В ходе лечения рекомендуется регулярно определять развернутую формулу крови и содержание тромбоцитов. Больным с тяжелой лейкопенией, нейтропенией, анемией или тромбоцитопенией рекомендуется назначать гемопоэтические факторы роста и/или прерывать прием препарата.

Биодоступность ганцикловира из Вальцита в 10 раз выше, чем при приеме оральных форм 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.

Больнымс почечной недостаточностью требуется коррекция дозы, основанная на величинеклиренса креатинина. Больным на гемодиализе (клиренс креатинина менее 10мл/мин), не рекомендуется назначать Вальцит.

Меры предосторожности

Влияние на способность к вождению автомобиля и работу смашинами и механизмами

Судороги,седация, головокружение, атаксия или спутанность сознания, которые описаны при лечении Вальцитом и ганцикловиром, могут нарушить способность к

выполнению заданий, требующих определенного уровня концентрации, включая вождение автомобиля и работу с машинами и механизмами.

Правила обращения с препаратом

Таблетки нельзя разламывать или размельчать. Поскольку Вальцит представляет собой потенциальный тератогенный и канцерогенный риск для человека, необходимо соблюдать осторожность, если таблетка разломилась. Следует избегать прямогоконтакта 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 простой водой.

Форма выпуска

Таблетки,покрытые оболочкой, 450 мг: по 60 таблеток во флаконе из полиэтилена высокой плотности с плотно запаянной алюминиевой мембраной с закручивающейся крышкой из полипропилена с защитой от детей. По 1 флакону в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

Хранить при температуре ниже 30°C в сухом месте.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года

Условия отпуска из аптек

По рецепту