

valciti[®]
Valcyte[®]

valgancikloviri

1. aRweriloba

1.1 wamlis Terapiuli/faramakologiuri jgufi
antivirusuli

1.2 farmacevtuli forma

garsiT dafaruli tableti
dasalevi xsnaris dasamzadebeli fxvnili

1.3 miRebis wesi

peroraluri

1.4 steriloba/radioaqtiuroba

ar Seesabameba

1.5 Tvisobrivi da raodenobrivi Semadgenloba

aqtiuri ingredientis: valgancikloviri (valgancikloviris hidროჟლორის სავიტი).

450 mg-იანი გარსიტი დაფარული ტაბლეტი.
ფხვნილი პერორალური მირეზისავის: 50 mg/ml

Semavseblebi:

ტაბლეტი:

ტაბლეტის გული: პოვიდონი, კროსპოვიდონი, მიკროკრისტალური ცელოზა, სტეარინი და ფხვნილი.

ტაბლეტის გარსი: ჰიდროქსიპროპილმეტილცელოზა, ტიტანის დიოქსიდი (E171), პოლიეთილენგლიკოლი, ვიტელი რკინის ოქსიდი (E172), პოლისორბატი.

ფხვნილი:

1 ml მზა ხსნარი შეიცავს 50 mg ვალგანციკლოვირს (ვალგანციკლოვირის ჰიდროჟლორის სავიტი).

2. კლინიკური მასასიატებლები

2.1 Terapiuli Cvenebebi

valciti ნაცვენებია ციტომეგალოვირუსული (CMV) რეტინიტი სამკურნალოდ, შეზენილი იმუნოდეფიციტის სინდრომიტი (AIDS) დაავადებულ პაციენტებსი.

valciti ნაცვენებია ციტომეგალოვირუსული (CMV) დაავადების პრევენციისავის ორგანოგადანერგულ პაციენტებსი, რომლებიც CMV დაავადების რისკის ვეხ იმყოფებიან.

2.2 dozireba da gamoyenebis wesi

gafrTxileba: dozis gadaWarbebis Tavidan acilebis mizniT, aucilebelia dozirebis rekomendaciebis mkacri gaTvaliswineba.

standartuli dozireba

valciti iniSneba peroralurad, miiReba sakvebTan erTad (ixileT Tavebi 3.2.5 farmakokinetika specifiur populaciebSi, da 3.2.1 absorbcia). valciti swrafad da srulad gardaiqmneba ganciklovirad. valcitisgan warmoqmnili gancikloviris bioSeRwevadoba 10-er ufro metia peroralurad miRebul ganciklovirTan SedarebiT.

valcitis tabletebis an peroralurad misaRebi fxvnilis dozireba da daniSvna, rogorc qvemoT aris aRwerili, zustad unda Sesruldes (ixileT Tavebi 2.4 gansakuTrebuli gafrTxilebebi da sifrTxilis zomebi, da 2.7 dozis gadaWarbeba).

900 mg valcitis fxvnilisgan damzadebuli dasalevi xsnaris miRebis Sedegad warmoqmnili gancikloviris sistemuri moqmedeba eqivalentურია 900 mg tabletirebulი valcitis, romelic miiReba dReSi orjer 450 mg-იანი tabletebis saxiT.

dasalevi xsnaris dasamzadebel fxvnils SefuTvaSi Tan axlavs dozის dispensერი 25 mg-იანი niSnulebiT (dispensერი saerTo moculoba Seadgens 500 mg). rekomendirebulია, rom dispensერი gamoyenebul იყნას dozirebis gasazomad da misaRebad.

mozrdilebi

CMV retinitis sawyisi mkurnaloba

pacientebisTvis, aqtiuri CMV retinitiT, rekomendebuli dozaა 900 mg 2-er dReSi 21 dRis ganmavlobaSi. gaxangrZlivebulma sawyisma mkurnalobam SesaZloa gazardos Zvlis tvინის toqsiuroბის riskი (ixileT Tavi 2.4 gansakuTrebuli gafrTxilebebi da sifrTxilis zomebi).

CMV retinitis SemanarCunebeli mkurnaloba

sawyisi mkurnalobის Semdgომი, an araaqtiuri CMV retinitis mqone pacientebSi, rekomendebuli doza არის 900 mg erTxel dReSi. retinitis gauareseბის SemTxvevaSi, pacientebma SeiZleბა gaimeoron sawyisi mkurnalobის კურსი (ixileT CMV retinitis sawyisi mkurnaloba).

CMV daavadeბის prevencia transplantაციის SemTxvevaSi

Tirkmelgadanergილი pacientebSi valcitis rekomendebuli dozaა 900 mg dReSi erTxel. mkurnalobის dawyeბა rekomndebulia gadanergvidan 10 dRis gnmavlobaSi da grZeldeბა 200 dRe.

sxva organogadanergილი pacientebSi (Tirkmelgadanergილები გარდა) valcitis rekomendebuli dozaა 900 mg dReSi erTxel. mkurnalobის dawyeბა rekomndebulia gadanergvidan 10 dRis gnmavlobaSi da grZeldeბა 100 dRe.

2.2.1 dozireba gansakuTrebul SemTxveveბSi

pacienteბი, Tirkmlis funqciის darRveბiT

guldasმიT unda moxdeს plazმის kreatინის an kreatინის კლირენსის დონის მონიტორირება. mozrdილი pacientebSi დოზის კორექცია unda xdebodes kreatინის კლირენსის mixedვიT, rogorc es qvemoT 1 da 2 cxრილებSია naCvenები (ixileT Taveბი 3.2.5 farmakokinetika specifiur populacieბSi da 2.4 gamoyeneბასTan dakavSireბული sagangeბო gafrTxilebeბი da sifrTxილის gansakuTrebული zomeბი).

cxრილი 1. valcitis tableteბის dozireბა Tirkmlis funqciის darRveბის mqone pacientebSi

კრეატინის კლირენსი (ml/wT)	sawyisi doza	SemanarCunebeli /prevenciული doza
≥ 60	900 mg orjer dReSi	900 mg erTxel dReSi

40 – 59	450 mg ორჯერ dReSi	450 mg erTxel dReSi
25 – 39	450 mg erTxel dReSi	450 mg yovel 2 dReSi
10 – 24	450 mg yovel 2 dReSi	450 mg ორჯერ kviraSi
<10	არ არის rekomendebuli	არ არის rekomendebuli

cxrili 2. valcitis dasalevi xsnaris dasamzadebeli fxvnilis dozireba Tirkmlis funqciis darRvevis mqone pacientebSi

კრეატინინის კლირენსი (ml/wT)	საწყისი doza	სემანარCუნებელი /preveniული doza
≥ 60	900 mg ორჯერ dReSi	900 mg erTxel dReSi
40 – 59	450 mg ორჯერ dReSi	450 mg erTxel dReSi
25 – 39	450 mg erTxel dReSi	225 mg erTxel dReSi
10 – 24	225 mg erTxel dReSi	125 mg erTxel kviraSi
<10	200 mg (kviraSi samjer dializis seansis Semdeg)	100 mg (kviraSi samjer dializis seansis Semdeg)

კრეატინინის კლირენსი გამოიTvლება პლაზმის კრეატინინის საფუZველზე Semdegi formuliT:

მამაკაცებSiTვის:

$$(140 - \text{ასაკი[wlebi]}) \times (\text{სქეულის wona[kg]})$$

$$(72) \times (0,011 \times \text{პლაზმის კრეატინინი } [\mu\text{mol/l}])$$

ქალებიTვის:

$$0,85 \times \text{მამაკაცის მაCვენებელი}$$

pacientebi mwvave leukopeniiT, neutropeniiT, anemiiT, TrombocitopeniiTa da pancitopeniiT

mwvave leukopnias, neutropnias, anemias, Trombocitopnias, pancitopnias, Zvlis tvinis daTrgunvas da aplaziur anemias akvirdebodnen pacientebSi, romlebic mkurnalobdnen valcitiT (da gancikloviriT). Terapia ar unda daiwyos Tu neutrofilebis absoluturi raodenoba naklebia 500 უჯრედი/μl-ზე ან Trombocitebis raodenoba naklebia 25000/μl-ზე ან hemoglobინი naklebia 8 g/dl-ზე. (ixileT Tavebi 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა სპეციფიურ პოპულაციებSi და 2.6 გვერდიTi მოვლენები).

xandazmulebi

pacientTa am populaciaSi usafრTxoeba და ეფექტურობა დადგენილი არ არის.

bavSvebi

valcitis usafრTxoeba და ეფექტურობა bavSvebSi ადეკვატურად არ Seswavlila კონტროლირებად კლინიკურ კვლევებSi.

4 Tvidan 16 wlis ასაკის ორგანოგადანერგილი პაციენტებSi, რომლებიც იმყოფებიან CMV ინფექციის რისკის ქვეს, valciti iniSneba dReSi erTxel და მისი doza გამოიTvლება სქეულის ზედაპირის ფართობის (szf) და კრეატინინის კლირენსის (kr.kl.) საფუZველზე Svarcis (Schwartz) ფორმულის მიხედვით:

$$\text{პედიატრიული doza (mg)} = 7 \times \text{szf} \times \text{kr.kl.} \\ (\text{გამოიTvლება Svarcis ფორმულიT}),$$

რომელიც

$$\text{mosteleris (Mosteller BSA) szf (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{სიწარმი (სმ)} \times \text{wონა (kg)}}{3600}}$$

$$\frac{\text{სიწარმი (სმ)} \times \text{wონა (kg)}}{3600}$$

$$\text{Svarcis kreatininis klirensi} = \frac{k \times \text{SimaRle (sm)}}{\text{Sratis kreatinini (mg/dl)}} \\ (\text{ml/wT}/1.73 \text{ m}^2)$$

$k=0.45$ pacientebSi < 2 w. asakis, 0.55 2-dan 13 wlamde asakis biWebSi da 2-dan 16 wlamde asakis gogonebSi, 0.7 13-dan 16 wlamde asakis biWebSi.

yvela gamoangariSebuli doza unda damrgvaldes uaxloes 25 mg-mde da es damrgvalebuli doza unda mieces patients. Tuki gamoangariSebuli doza aRemateba 900 mg-s, patients unda mieces 900 mg, romelic Seadgens maqsimalur dozas. fxvnilisagan damzadebul xsnars gaaCnia is upiratesoba, rom formuliT gamoTvlili dozirebis ufro zusti micema aris SesaZlebeli, Tumca, dasaSvebia valcitis tabletis gamoyenebac, im SemTxvevaSi, roca gamoTvlili doza 10%-iT gansxvavdeba tabletis dozisagan. magaliTad, Tuki formuliT gamoTvlili doza Seadgens 405 mg da 495 mg, SesaZlebelia erTi 450 mg-iani tabletis daniSvna.

simptomuri Tandayolili CMV daavadebis mqone sam Tvemde asakis CvilebSi valciti iniSneba dReSi orjer პერორალური ხსნარი, დაფუძნებული სხეულის წონაზე doza gamoiTvleba Semdegi formuliT:
 $\text{doza (mg)} = 16 \text{ mg/kg} \times \text{wona (kg)}$

2.3 ukuCvenebebi

valciti ukunaCvenebia valgancikloviris, gancikloviris an preparatis nebismieri sxva komponentisadmi momatebuli mgrZnobelobis mqone pacientebSi. valcitis qimiuri struqturis aciklovirTan da valaciklovirTan msgavsebis gamo, SesaZlebelia ganviTardes jvaredini momatebuli mgrZnobelobis reaquia.

2.4 gansakuTrebuli gafrTxilebebi da sifrTxilis zomebi

2.4.1 zogadi

cxovelebze Catarebuli kvlevebis dros aRmoCnda, rom ganciklovirs axasiaTebis mutagenoba, teratogenoba, aspermatogenoba da kancerogenoba. amitomac, valciti unda ganxilos potenciur teratogenad da kancerogenad im adamianebis SemTxvevebSi, romelTac anomaliebis da simsiვneebis ganviTarebis riski gaaCniaT (ixileT Tavi 4.2 gamoyenebis, Senaxvis da ganadgurebis gansakuTrebuli wesebi). Aaseve, miCneulia, rom valciti spermatogenezis droebiT an mudmiv inhibirebas iwvevs (ixileT Tavebi 3.3.4 teratogenoba, 2.5.1 orsuloba da 2.6 gverdiTi efeqtebi).

mwwave leukopeniis, neutropeniis, anemiis, Trombocitopeniis, პანციტოპენიის, ძვლის ტვინის დეპრესიის და აპლასტიკური ანემია დაფიქსირდა ვალციტით ნამკურნალე პაციენტებში (და განციკლოვირი) თერაპია არ უნდა დაიწყოს, თუ აბსოლუტური ნეიტროფილების რაოდენობა ნაკლებია 500 უჯრედი/ μl -ზე ან თრომბოციტების რაოდენობა არის 25000/ μl -ზე ნაკლები ან ჰემოგლობინი არის 8 გ/dl-ზე ნაკლები (ixileT Tavebi: 2.2.1 dozireba gansakuTrebul SemTxvevebSi da 2.6 gverdiTi efeqtebi).

რეკომენდებულია რომ სისხლის რაოდენობა და თრომბოციტების რაოდენობას მონიტორინგი გაეწიოს მკურნალობის დროს. მწვავე ლეიკოპენიის, ნეიტროპენიის, ანემიის და/ან თრომბოციტოპენიის მქონე პაციენტებში, რეკომენდირებულია, რომ გათვალისწინებულ იქნას ჰემოპოეზის ზრდის ფაქტორით მკურნალობა და/ან დოზის შეწყვეტა (იხილეთ სექცია 2.2.1 სპეციალური დოზირების ინსტრუქციები და 2.6. გვერდითი ეფექტები).

patientebSi, romlebic iRebden imipenem-cilastatins da ganciklovirs, aRiniSna krunCxvis SemTxvevebi. Tu potenciuri sargebeli ar gadawonis SesaZlo risks, dauSvebelia, valcitis imipenem-cilastatinTan erTad gamoyeneba (ixileT Tavi 2.4.5 urTierTqmedeba sxva medikamentebTan da urTierTqmedebis sxva formebi).

zidovudins da valcits, TiToeuls SeuZlia gamoiwvios neutropenia da anemia. zogierTma pacientma, SeiZleba ver aitanos aRniSnuli preparatebiT srul dozebSi, erTdrouli mkurnaloba (ixileT Tavi 2.4.5 urTierTqmedeba sxva medikamentebTan da urTierTqmedebis sxva formebi).

didanozinis da valcitis erTdroulad gamoyenebisas, SesaZlebelia gaizardos didanozinis koncentracia plazmaSi. didanozinis toqsiurobis gamo, pacientebi mkacr meTvalyureobas saWiroeben (ixileT Tavi 2.4.5 urTierTqmedeba sxva medikamentebTan da urTierTqmedebis sxva formebi).

damatebiTi toqsiuroba SesaZlebelia gamoiwvios valcitis sxva preparatebTan erTdroulad gamoyenebam, romlebTac axasiaTebT mielosupresiuli moqmedeba an romelTa miReba dakavSirebulia Tirkmlis dazianebasTan (ixileT Tavi 2.4.5 urTierTqmedeba sxva medikamentebTan da urTierTqmedebis sxva formebi).

2.4.2 wamaldamokidebuleba

monacemebi valcitis mimarT wamaldamokidebulebis Sesaxeb ar arsebobs.

2.4.3 avtomobilis marTva da meqanizmebTan MmuSaoba

valcitiT da/an gancikloviriT mkurnalobis SemTxvevebSi SesaZloa aRiniSnos krunCxvebi, sedacia, Tavbrusxveva, ataqsia da/an gonebis dabindva. CamoTvliil simptomebs SeuZliaT zegavlana moaxdinon amocanebeze, romlebic pacientis yuradRebas moiTxovs, avtomanqanis marTvisa da danadgarebTan muSaobis unaris CaTvliT.

2.4.4 laboratoriuili gamokvlebebi

ვალციტთან ლაბორატორიული ტესტების შესახებ ინფორმაცია არ არის ხელმისაწვდომი.

2.4.5 urTierTqmedeba sxva medikamentebTan da urTierTqmedebis sxva formebi

wamlebis urTierTqmedeba valcitTan

virTagvebSi Catarebuli kvlevisas nawlavis SeRwevadobis originaluri modelis gamoyenebiT, ar aRniSnula urTierTqmedeba valganciklovirsა da valaciklovirs, didanosins, nelfinavirs, ciklosporins, omeprazols, mikofenolat mofetils Soris.

valciti metabolizდება ganciklovirad, amitomac ganciklovirTan dakavSirebulი urTierTqmedებებია mosalodnelი valcitis SemTxvevaSi.

wamlebis urTierTqmedeba ganciklovirTan

gancikloviris SeboWva plazმის proteინებიT mxolod daaxloebiT 1_2% xdeba, wamlebis urTierTqmedeba SeboWvis adgilis Secvlis CaTvliT, ar aris mosalodnelი.

imipenem-cilastatini

pacientebSi, romlebic erTdroulad iRebden ganciklovirs da imipenem-cilastatins, aRiniSna krunCxvis SemTxvevebi. dauSvebelia, am preparetebis erTdroulad gamoyeneba Tu potenciuri sargebelი ar gadawonis riskis SesaZleblobas (ixileT Tavi 2.4 gansakuTrebulი gafrTxilebebi da sifrTxilis zomebi).

probenecidi

probenecidis oralur ganciklovirTan erTad miRebam gamoiwvia gancikloviris (20%) Tirkmlismieri klirensis statistikurad mniSvnelovnad Sencireba, ramac ganapiroba Sekavebis procesis (40%) statistikurad mniSvnelovani gazrda. es cvlilebebi SeTanxmebulia urTierTqmedebis meqanizmTan, romelic konkurencias uwevs Tirkmlis milakovan eqskrecias. amitom, gancikloviris toqsiurobis gamo, pacientebi mkacr meTvalyureobas saWiroeben probenecidis da valcitis miRebisas,

zidovudini

zidovudinis da oralurი gancikloviris erTdrouli miRebisas aRiniSna zidovudinis AUC koncentracიის mcire (17%), magram statistikurad mniSvnelovani zrda. Aaseve, zidovudinis gamoyenebisas, aRiniSna gancikloviris koncentracიის Sencirebis tendencia, Tumca es ar iyo statistikurad mniSvnelovani monacemi. miuxedavad amisa, radgan zidovudins da ganciklovirs, orives SeuZlia neutropeniis da anemiis gamowveva, zogierTma pacientma SesaZloa ver aitanos sruli dozebiT orive preparatiT erTdroulad mkurnaloba (ixileT Tavi 2.4 gansakuTrebulი gafrTxilebebi da sifrTxilis zomebi).

didanozini

aRmoCnda, rom gancikloviris (orive, intravenuri da oraluri) da didanozinis erTdrouli miRebisas, didanozinis plazmuri koncentracia Tanmimdevruld gaizarda. dakvirvebisas, gancikloviris oraluri dozis SemTxvevaSi 3 da 6 g/dReSi, aRiniSna didanozinis AUC koncentraciis zrda 84%-dan 124%-mde, da, intravenuri dozis msgavsad - 5 da 10 mg/kg/dReSi, didanozinis AUC koncentracia gaizarda 38%-dan 67 %-mde. es zrda ar SeiZleba aixsnas Tirkmlis milakovan sekreciasTan konkurenciiT, radgan aRiniSna gamoyofili didanozinis dozis procentuli Sefardebis zrda. es zrda SeiZleba ganpirobepuli iyos gazrdili bioSeRwevadobiT an Semicrebuli metabolizmiT. gancikloviris koncentracias klinikurad mniSvnelovani efeqti ar gamouRia. miuxedavad amisa, gancikloviris fonze didanozinis plazmuri koncentracias gazrdis gaTvaliswinebiT, pacientebi mkacr meTvalyureobas saWiroeben didanozinis toqsiurobis gamo (ixileT Tavi 2.4 gansakuTrebuli gafrTxilebebi da sifrTxilis zomebi).

mikofenolat mofetili

erTeuli dozis gamoyenebis kvlevebze dayrdnobiT, oraluri mikofenolat mofetilis (mmf) da intravenuri gancikloviris rekomendebuli dozebis SemTxvevaSi, aseve Tirkmlis funqciis darRvevis cnobili efeqtebis gaTvaliswinebiT, romlebic mmf-is da gancikloviris farmakokinetikaze axdens gavlenas, mosalodnelia, rom am medikamentebis (romlebTac gaaCniaT erTmaneTTan konkurenciis unari Tirkmlis milakovani sekreciis gamo) erTdroulma gamoyenebam gamoiwvios mikofenolis mJavas fenol glukuronidის (mfmfg) da gancikloviris koncentraciis gazrda. mikofenolis mJavas (mfm) farmakokinetikis arsebiTi cvlileba ar aris mosalodneli da mmf-is dozis koreqcia ar moiTxoveba. Tirkmlis funqciis darRvevis mqone pacientebSi, romlebic erTdroulad iReben mmf-s da gancikloviris, aucilebelia, gancikloviris rekomendebuli dozebis dacva da pacientebis mdgomareobaze mkacri meTvalyureoba.

zalcitabini

zalcitabinma oraluri gancikloviris AUC_{0-8sT} koncentracia gazarda 13%-iT. sxva farmakokinetikuri parametrebis Sefasebisas, statistikurad mniSvnelovani cvlilebebi ar aRniSnula. Ggarda amisa, gancikloviris fonze, zalcitabinის farmakokinetikaSi ar gamovlenila klinikurad mniSvnelovani cvlilebebi, miuxedavad imisa, rom SeiniSna eliminaciis siswrafis koeficientis zrda.

stavudini

stavudinis da oraluri gancikloviris kombinaciaSi miRebisas, ar SeniSnula statistikurad mniSvnelovani farmakokinetikuri urTierTqmedeba.

trimetoprimi

trimetoprimma statistikurad mniSvnelovnad, 16,3%-iT Seamcira oraluri gancikloviris Tirkmlismieri klirensi. es dakavSirebuli iyo saboloo eliminaciis siswrafis statistikurad mniSvnelovan SemicrebasTan da Seesabameba naxevarდაslis periodis 15%-ian zrdas. Tumca, naklebad sarwmunoa, rom es cvlilebebi klinikurad mniSvnelovani iyo, iseve rogorc AUC_{0-8sT} da C_{max} iyo ucveleli. ganciklovirTan erTdrouli gamoyenebisas trimetoprimის farmakokinetikur parametrebSi erTaderTi statistikurad mniSvnelovani cvlileba iyo C_{min} 12%-iani zrda. gasaTvaliswinebelia is faqti, rom es monacemebi SesaZloa ar iyos klinikurad mniSvnelovani da amitom, dozis koreqcia ar aris rekomendebuli.

ciklosporini

aranairi monacemi ar adasturebs, rom gancikloviri gavlenas axdens ciklosporinis farmakokinetikaze, rac dafuZnebulia ciklosporinis koncentraciebis Sedarebaze. Tumca, aRiniSna Sრatis kreatინის მაქსიმალური დონის zrda, rac Tan axlda gancikloviriT mkurnalobis dawyebas.

potenciuri urTierTqmedeba sxva wamlebTan

toqsiuroba SeiZleba gaizardos, roca gancikloviri gamoiyeneba im wamlebTan erTad, romlebic iwveven Zvlis tvინის fuqciis daTrgunvas an dakavSirebuli arian Tirkmlis funqciis darRvevasTan (rogoricaa: dapsoni, pentamidini, flucitosini, vinkristინი, vinblastინი, adriamicინი, amfotericin B, nukლეოსიდის ანალოგები და ჰიდროქსიურეა). amitom, am wamlebis valganciklovirTan erTdroulad gamoyeneba dasaSvebia, mxolod im SemTxvevaSi, Tu potenciuri sargebeli gadawonis SesaZlo risks (ixileT Tavi 2.4 gansakuTrebuli gafrTxilebebi da sifrTxilis zomebi).

2.5 gamoyeneba specifiur populaciaSi

2.5.1 orsuloba

reprotoqsiurobis kvlevebi valgancikloviris monawileobiT ganmeorebiT ar Catarebula, vinaidan is swrafad da sruld gardaiqmneba ganciklovirad. gancikloviri cxovelebSi iwvevs reproduqციული funqciის darRvevas da teratogenობას (ixileT Tavi 3.3.3 reproduqციული funqciის darRveva და 3.3.4 teratogenობა).

reproduqciuli asakis qalebs mkurnalobis periodSi urCeven efeqturi kontrceptuli saSualebebis gamoyenebas. mamakacebs urCeven barieruli kontrceptuli saSualebebis gamoyenebas valcitiT mkurnalobis ganmavlobaSi da mkurnalobis dasrulebis Semdeg sul mcire 90 dRe (ixileT Tavi 2.4 gansakuTrebuli gafrTxilebebi da sifrTxilis zomebi da 3.3.4 teratogenoba).

valcitis usafrTxoeba adamianebSi, orsulobis dros gamoyenebisas, ar aris dadgenili. valcitis gamoyeneba orsulebSi dauSvebelia, Tu sargebeli dedisaTvis ar gadaswonis nayofisTvis arsebul potenciur risks.

2.5.2 mSobiaroba da loginobis xana

ar arsebobs monacemebi valcitis gamoyenebis Sesaxeb mSobiarobis da loginobis xanis periodSi.

2.5.3 meZuZuri dedebi

valgancikloviris da gancikloviris zemoqmedeba peri- da postnataluri ganviTarebis periodebze ar Seswavlila, magram SeuZlebelia mxedvelobaSi ar miviRoT, gancikloviris dedis rZesTan gamoyofis SesaZlebloba da **ZuZumwovara axalSobilSi** seriozuli **ukureaqciebis gamowvevis riski**. amitom wamlis miRebis an ZuZuTi kvebis Sewyvetis Sesaxeb gadawyvetileba miiReba axalSobilis dedisTvis valcitis potenciuri sargebelis gaTvaliswinebiT.

2.5.4 valcitis gamoyeneba bavSvebSi

bavSvebSi valcitiT mkurnalobis usafrTxoeba da efeqturoba ar aris Seswavlili adeqvatur da kargad kontrolirebad kvlebebSi (ixileT Tavi 2.2.1 dozireba gansakuTrebul SemTxvevebSi).

2.5.5 valcitis gamoyeneba xandazmulebSi

xandazmulebSi valcitiT mkurnalobis usafrTxoeba da efeqturoba ar aris Seswavlili adeqvatur da kargad kontrolirebad kvlebebSi (ixileT Tavi 2.2.1 dozireba gansakuTrebul SemTxvevebSi).

2.5.6 Tirkmlis dazianeba

Tirkmlis funqciis darRvevis mqone pacientebSi saWiroa moxdes dozis koreqcia kreatininis klirensis mixedviT (ixileT Tavebi 2.2.1 dozireba gansakuTrebul SemTxvevebSi da 32.5 farmakokinetika specifiur populaciebSi).

2.5.7 RviZlis dazianeba

ar arsebobs monacemebi valcitis gamoyenebis Sesaxeb RviZlis dazianebis mqone pacientebSi.

2.6 gverdiTi efeqtebi

2.6.1 klinikuri kvlevebi

valgancikloviri aris gancikloviris sawyisi forma, romelic swrafad gardaiqmneba ganciklovirad oralurad gamoyenebis Semdeg. amitom, valcitis gamoyenebisas mosalodnelia im gverdiTi efeqtების ganviTareba, romlebic axasiaTebს ganciklovirs. valcitis klinikuri kvlevisas Seswavlili yvela gverdiTi movlena manamde Seswavlili iyo gancikloviris SemTxvevaSi.

CMVretinitis mkurnaloba AIDS pacientebSi

valgancikloviris da intravenuri gancikloviris usafrTxoebis daxasiaTeba, romelic 28 dRis ganmavlobaSi (21 dRe sawyisi doza da 7 dRe SenarCunebiTi) 79 pacientSi, eqsperimentuli kvlevis fazaSi mimdinareobda, iyo SedarebiTi. yvelaze xSirad aRwerili movlenebi iyo diarea, neutropenia da hiperTermia. bevri patienti aRniSnava diareas, oralur kandidozs, Tavis tkivils da daRlilobas oraluri valgancikloviris SemTxvevaSi, intravenuri gancikloviris SemTxvevaSi gulisrevas da ineqciisTvis damaxasiaTebel movlenebs - (ixileT cxrili 3).

cxrili 3 pacientTa procentuli raodenoba, romelTac gverdiTi movlenebi aReniSnaT eqsperimentuli kvlevis fazaSi

gverdiTi movlena	valgancikloviris N=79	igufi	intravenuri igufi N=79	gancikloviris
------------------	--------------------------	-------	---------------------------	---------------

diarea	16%	10%
oraluri kandidozi	11%	6%
Tavis tkivili	9%	5%
daRliloba	8%	4%
gulisreva	8%	14%
venuri flebiti da Tromboflebiti	—	6%

qvemoT mocemuli cxrili 4 გვიCვენებს გვერდით მოვლენებს, რომლებიც SeiniSna SemTxvevaTa $\geq 5\%$, imisagan damoukideblad iyo Tu ara es movlenebi kavSirSi wamlis miRebasTan an ramdenad mniSvnelovani iyo es გვერდით მოვლენები. aRniSnuli გვერდით მოვლენები aRwerilia klinikur kvlevaSi, რომელიც valganciklovirs iRebden CMV retinitis მკვლელობის და ასევე, valganciklovirs iRebden organogadanergili pacientebi.

informacia cxriliSi 4 ეკუთვნის pacientებს CMV retinitiT და დაფუძნებულია ორ კლინიკურ კვლევას (#=370), სადაც pacientები CMV retinitiT iRebden valcits doziT 900 mg ორჯერ დღეში ან ერთჯერ დღეში, სადაც ან SemanarCunebeli reJimis Sesabamisad. ამ pacientების დაახლოებით 65% valganciklovirs iRebda 9 თვეზე მეტი ხნის განმავლობაში. (მაქსიმალური ხანგრძლივობა Seadგენდა 30 თვეს).

ამ ორი კლინიკური კვლევის (#=370) მონაცემებზე დაყრდნობით, damoukideblad imisagan iyo Tu ara es movlenebi kavSirSi wamlis miRebasTan an ramdenad mniSvnelovani iyo es გვერდით მოვლენები, ყელზე xSirad (patientTa %) SeiniSneboda: diarea (38%), hiperTermia (26%), gulisreva (25%), neutropenia (24%) და anemia (22%). გვერდით მოვლენების უმრავლესობა იყო სუსტი ან ზომიერი ინტენსივობის. მკვლევარის მიერ ყელზე xSirad (patientTa %) დასახლებული გვერდით მოვლენები, რომლებიც მიუხედავად მატი მნიშვნელობისა მიწვეულია ვალციტთან დაკავშირებულად (odnav, Sesazlod an savaraudod),

იყო: neutropenia (21%), anemia (14%), diarea (13%) და gulisreva (9%).

CMVdaavadebis prevencia transplantaciaSi

qvemoT mocemuli cxrili 4 გვიCვენებს გვერდით მოვლენებს, რომლებიც SeiniSna SemTxvevaTa $\geq 5\%$, damoukideblad imisagan iyo Tu ara es movlenebi kavSirSi wamlis miRebasTan an ramdenad mniSvnelovani iyo es გვერდით მოვლენები. aRniSnuli გვერდით მოვლენები aRwerilia klinikur kvlevaSi, რომელიც organogadanergili pacientები iRebden valganciklovirs (n=244) ან peroralur ganciklovirs (n=126). ამ კვლევაში, valcitis მიზეზის ფონზე (n=244), aRwerili ყელზე xSiri (patientების %) გვერდით მოვლენა იყო: diarea (30%), tremori (28%), transplantantis მოცილება (24%), gulisreva (23%), Tavis tkivili (22%), qveda kidurebis SeSupeba (21%), yabzoba (20%), zurgis tkivili (20%), insomnia (20%), hipertenzia (20%) და პირებინება (16%). მსგავსი სისხრით aRiniSna იგივე მოვლენები ორალი გაცხიკლოვირის მიზეზისა. გვერდით მოვლენების უმრავლესობა სუსტი ან ზომიერი ინტენსივობის იყო.

ეს მოვლენები, რომლებიც aRiniSna organogadanergil pacientTa კლინიკური კვლევის დროს, არ aRniSnula CMV retinitis კლინიკურ კვლევებში სისხრით $\geq 2\%$. ეს მოვლენები იყო: hipertenzia (18%), კრეტინინის მომატებული მაCვენებელი სისხლში (10%), მეტაბოლური დარღვევები _ მაგ.: hiperkalemia (14%) და RვიZლის ფუნქციის დარღვევა (9%).

ეს მოვლენები მსგავსი სისხრით aRiniSneba ორალი გაცხიკლოვირის SemTxvevaSic და SeiZleba CaiTvalos ZiriTadi daavadebis გამომწვევად.

organogadanergil pacientების ვალციტთან დაკავშირებულად (odnav, Sesazlod an savaraudod) ყელზე xSirad (patientTa %) მოხსენიებულ გვერდით მოვლენებში, მიუხედავად მატი მნიშვნელობისა, მკვლევარების მიერ CaiTvala Semdegi: leukopenia (9%), diarea (7%), gulisreva (6%), neutropenia (5%).

cxrili 4 კლინიკურ კვლევაში მონაწილე CMV retinitis მკვლელობის და ორალი გაცხიკლოვირის მკვლელობის შემთხვევების პროცენტული რაოდენობა, რომელთაც aReniSnaT გვერდით მოვლენები SemTxvevaTa $\geq 5\%$ -ში, და რომლებიც ითარებდნენ მკვლელობის ვალციკლოვირით ან გაცხიკლოვირით

	patientები CMV retinitiT	Ppatientები, რომლებსაც CauatardaT mTliani organoების გადანერგვა doziრეა transplantაციიდან მე-100 dRemde	
	valgancikloviri	valgancikloviri	oraluri gancikloviri

organoTa sistema	(n=370) %	(n=244) %	(n=126) %
kuWnawlavის სისტემის darRveები			
diarea	38	30	29
gulisreva	25	23	23
Rebineba	20	16	14
muclis tkivili	13	14	14
yabzoba	6	20	20
muclis epigastraluri tkivili	6	9	6
dispefsia	4	12	10
muclis Seberiloba	2	6	6
asciti	-	9	6
zogადი darRveები და gamoyenebis ადგილTan dakavSirebulი Civileბი			
hiperTermia	26	13	14
gadaRla	20	13	15
qveda kidureბი SeSupeba	5	21	16
tkivili	3	5	7
SeSupeba	1	11	9
periferiული SeSupeba	1	6	7
sisuste	4	6	6
sisxlisa და limfuri სისტემის darRveები			
neitropenia	24	8	3
anemia	22	12	15
Trombocitopenia	5	5	5
leikopenia	4	14	7
infeqციური და invaziური დაავადებები			
oralური kandidozeბი	20	3	3
faringiteბი/nazofaringiteბი	12	4	8
Sinusiteბი	10	3	-
zeda sasunTqi gzeბი	9	7	7
infeqციები			
Gრიპი	9		
Pnevmonia	7	4	2
Bronqiteბი	6	-	1
pnevმocistური pneვmonia	6	-	-
Sardgamomyofi gzeბი	5	11	9
infeqციები			
nervული სისტემის darRveები			
Tavis tkivili	18	22	27
uZiloba	14	20	16
periferiული neiropaTia	7	1	1
paresTezia	6	5	5
tremor	2	28	25
Tavbrusxveva	9	10	6
kanisa და kanqveSa qsovilis darRveები			
Dermatiteბი	18	4	5
Ramis oflianoba	7	3	4
Qavili	6	7	4
Aakne	<1	4	6
sasunTqi gzeბი, gულmkerdis და Suasayaris darRveები			

	pacientebi CMV retiniti T	Ppacientebi, romlebsac CauatardaT mTliani organoebis gadanergva dozireba transplantaciidan me-100 dRemde	
	valgancikloviri	valgancikloviri	oraluri gancikloviri
organoTa sistema	(n=370) %	(n=244) %	(n=126) %
Xvela	16	6	8
qoSini	9	11	10
produqtiuli xvela	5	2	2
rinorea	2	4	6
plevris eqsudati	<1	7	8
Tvalis darRvevebi			
baduris aSreveba	13	-	-
mxedvelobis daqveiTeba	6	1	4
fsiqiatriuli darRvevebi			
depresia	9	7	6
gamokvlebebi			
wonaSi dakleba	9	3	3
sisxlSi kreatininis maCvenebli momateba	1	10	14
Zval-kunTovani sistemis da SemaerTebeli qsovilis darRvevebi			
zurgis tkivili	8	20	15
arTralgia	6	7	7
kunTTa mtkivneuli daWimuloba (krampebi) tkivili kidurebSi	2	6	11
	3	5	7
Tirkmlisa da Sardgamomyofi sistemis darRvevebi			
Tirkmlis funqciis darRveva	1	7	12
dizuria	2	7	6
imunuri sistemis darRvevebi			
qsoviTa SeuTavsebloba	-	24	30
metabolizmis da nivTierebaTa cvlis darRvevebi			
anoreqsia	5	3	-
kaxeqsia	5	-	-
hiperkalemia	<1	14	14
hipokalemia	2	8	8
hipomagnemia	<1	8	8
hiperglikemia	1	6	7
madis daqveiTeba	8	4	5
gauwyloeba	6	5	6
hipofosfatemia	<1	9	6
hipokalcemia	<1	4	6
hepatobiliaruli darRvevebi			
RviZlis funqciis paTologia	3	9	11
qirurgiuli da samedicino procedurrebi			
postoperaciuli garTulebebi	1	12	8
postoperaciuli tkivili	2	13	7

	pacientebi CMV retinitiT	Ppacientebi, romlebsac CauatardaT mTliani organoebis gadanergva dozireba transplantaciidan me-100 dRemde	
	valgancikloviri	valgancikloviri	oraluri gancikloviri
organoTa sistema	(n=370) %	(n=244) %	(n=126) %
postoperaciuli Wrilobis infeqcia	1	11	6
dazianeba, mowamvla da proceduruli garTulebebi			
Wrilobis drenirebis gazrda	-	5	9
Wrilobis gaxsna	<1	5	6
sisxlZarRvTa sistemis darRvebebi			
hipotenzia	1	3	8
hipertenzia	3	18	15

seriozuli gverdiTi movlenebi, romlebic kompaniis mier CaiTvala valcitis gamoyenebasTan dakavSirebulad, sami klinikuri kvlevis (n=614) safuZvelze, da sixSiriT 5%-ze naklebia, ar aris naxsenebi zeda or cxriliSi da CamoTvllilia qvemoT:

- _ sisxlisa da limfuri sistema: pancitopenia, Zvlis tvinis funqciis daTrgunva, aplaziuri anemia.
- _ Sardasqeso sistema: kreatininis renuli klirensis Semicreba;
- _ sisxldena: TrombocitopeniasTan dakavSirebuli potenciurad sicocxlisaTvis saSiSi sisxldena;
- _ centraluri da periferiuli nervuli sistema: krunCxva, fsiqiuri darRveva, halucinaciebi, gonebis dabindva, aJitireba;
- _ sxeuli mTlianobaSi: valganciklovirisadmi momatebuli mgrZnobeloba.

mZime neutropenia (ANC<500 / μ l) gacilebiT ufro xSiria pacientebSi CMV retinitiT (16%), valgancikloviriT mkurnalobisas, vidre organogadanergil pacientebSi, romlebic mkurnaloben valgancikloviriT (5%) an oraluri gancikloviriT (3%). Sratis kreatininis udidesi zrda aRiniSna mTlian organogadanergil pacientebSi, erTdroulad valgancikloviris da oraluri gancikloviris miRebisas, CMV retinitiT daavadebul pacientebTan SedarebiT. Cveulebriv, Tirkmlis funqciis darRveva, damaxasiaTebelia mTlian organogadanergili pacientebisTvis.

valcitis mTliani usafRtxoebis profili ar Secvlila profilaqtikis gaxangrZlivebiT 200 dRemde maRali riskis pacientebSi, romlebsac CautardaT Tirkmlis gadanergva..

ganciklovirTan dakavSirebuli gamocdileba:

valciti swrafad gardaiqmneba ganciklovirad. ganciklovirTan dakavSirebulი gverdiTi movlenebi, romlebic ar iyo naxsenebi zemoT, CamoTvllilia qvemoT:

- _ kuWnawlavის sistemis darRvebebi: muclis Seberiloba, qolangiti, dispefsia, disfagia, boyini, ezofagiti, fekaluri Seukavebloba, meteorizmi, gastriti, kuWnawlavის darRvebebi, sisxldena kuWnawlavidan, piris Rrus dawyluleba, pankreatiti, enis funqciis darRveva.
- _ sxeuli mTlianobaSi – zogadi darRvebebi: asciti, asTenia, baqteriული, sokovani da virusuli infeqciebi, sisxldena, zogadi sisuste, lorwovani garsis funqciis darRveva, tkivili, fotomgrZnobelobis reaqtia, Semicvneba, sefsisi.
- _ RviZlis funqciis darRvebebi: hepatiti, siyviTle.
- _ kanisa da misi danamatebis darRvebebi: Tmis cvena, kanis simSrale, Warbi oflianoba, urtikaria.
- _ centraluri da periferiული nervuli sistemis darRvebebi: anomalური სიზმრები, amnezia, SfoTva, ataqtia, koma, piris simSrale, emociuri darRveva, hiperkinetikური სინდრომი, hipertonia, libidos daqveiTeba, mioklonური krunCxvebi, nerviuloba, Zilianoba, paTologiური ფიგრები.
- _ ZvalkunTovani sistemis darRvebebi: tkivili Zvlebsa da kunTebSi, miasTeniური სინდრომი.
- _ Sardasqeso sistemis darRvebebi: hematuria, impotencia, Tirkmlis funqciis darRveva, xSiri Sardva.
- _metabolizმის da nivTierebaTa cvლის darRveva: sisxlSi tute fosfatazis momateba, sisxlSi kreatინოფოკინაზას momateba, sisxlSi glukozის donis Semicreba, sisxlSi rZemJava dehidrogenაზას momateba, Saqრიანი დიაბეტი, hipoproteinemia.
- _mgrZnobelobის organoTa darRvebebi: ambliopia, sibrმავე, yuris tkivili, sisxlCaqceva TvalSi, Tvalის tkivili, siyrue, glaukoma, gemovnebis darRveva, Suili yurebSi, mxdvelobის paTologia, minisebri sxeulis dazianeba.
- _ sisxlis da limfuri sistemis darRvebebi: eozinofilia, leukocitozi, limfadenopaTia, splenomegalia.

- _ gulsixlZarRvTa sistemis darRvevebi: ariTmia (parkuWovani ariTmiis CaTvliT), Sakiki, flebiti, taqikardia, Rma venebis Tromboflebiti, vazodilatacia.
- _ sasunTqi sistemis darRvevebi: cxviriT sunTqvis gaZneleba.

pediatriuli pacientebi

valcitis moqmedeba Seswavlil iqna 109 mTlian organogadanergil bavSvSi (4 Tvidan- 16 wlamde asakis), romlebic imyofebodnen CMV daavadebis ganviTarebis riskis qveS, da simptomuri Tandayolili CMV daavadebis mqone 24 CvilSi (8-34 dRis asakis), romlebic iRebden ganciklovirs 2-100 dRis ganmavlobaSi. pediatriul pacientebSi usafRxoebis profili iseTive iyo, rogorc mozdilebSi. Tumca, zogierTi gverdiTi movlena, rogoricaa: zeda sasunTqi gzebis infeqciebi, pireqsia da nazofaringiti, romlebic isedac damaxasiaTebelia pediatriuli pacientebisaTvis, ufro maRali sixSiriT iyo moxsenebuli bavSvebSi mozdil pacientebTan SedarebiT (ixileT Tavi 3.1.2 klinikuri/usafRxoebis kvlevebi).

2.6.1.1 laboratoriuvi cvlilebebi

valgancikloviris moqmedebisas aRwerili laboratoriuvi paTologiuri cvlilebebi, CamoTvliilia me-5 cxrilSi :

cxrili 5 laboratoriuvi cvlilebebi

laboratoriuvi cvlilebebi	pacientebi retinitiT	CMV	organogadanergili pacientebi		
			valganci kloviri (n=370) %	valganci kloviri (n=244) %	oraluri gancikloviri(n=1 26) %
neutropenia(ANC/ μ l)					
<500	16		5		3
500 - <750	17		3		2
750 - <1000	17		5		2
anemia(hemoglobini g /dl)					
<6.5	7		1		2
6.5 - <8.0	10		5		7
8.0 - <9.5	14		31		25
Trombocitopenia(Trombocitebi/ μ l)					
<25000	3		0		2
25000 - <50000	5		1		3
50000 - <100000	21		18		21
Sratis kreatinini (mg/dl)					
>2.5	2		14		21
>1.5 – 2.5	11		45		47

2.6.2 postmarketinguli gamocdileba

gancikloviris gamoyenebasTan dakavSirebuli gamocdileba

postmarketinguli, spontanurad aRwerili gverdiTi movlenebi, intravenuri da oraluri gancikloviris fonze, ar aris aRwerili zemoTxsenebul arcerT TavSi. am gverdiTi movlenebis kauzaluri urTierTkavSiri valcitis gamoyenebasTan dakavSirebiT ar SeiZleba gamoiricxos. es gverdiTi movlenebi CamoTvliilia qvemoT:

- _ anafilaqsia
- _ fertiluri fuqnciis daqveiTeba mamakacebSi.

postmarketinguli periodis ganmavlobaSi aRwerili gverdiTi movlenebi, Seesabameba klinikuri kvlevebis dros, valcitis da gancikloviris fonze aRniSnul movlenebs.

2.7 dozis gadaWarbeba

valgancikloviris dozis gadaWarbebasTan dakavSirebuli gamocdileba

erT mozdil adamians ramdenime dRiani mkurnalobis Semdeg im doziT, romelic sul mcire 10-er aRemateboda Tirkmlis funqciis darRvevis mqone (Semcirebuli kreatininis klirensi) pacientebisTvis rekomendebul dozas, ganuviTarda Zvlis tvinis funqciis fataluri daTrgunva (medularuli aplazia).

mosalodnelia, rom valgancikloviris dozis gadaWarbebam, SeiZleba gamoiwvios nefrotoqsiurobis gazrda. (ixileT Tavi 2.4 gansakuTrebuli gafrTxilebebi da sifrTxilis zomebi da 2.2 dozireba da gamoyenebis meTodebi).

hemodializi da hidratacia SeiZleba sasargeblo iyos sisxlis Sratis maCveneblis donis Sesamcireblad im pacientebSi, romlebic Rebuloben valgancikloviris gadaWarbebul dozas. (ixileT 3.2.5. farmakokinetika specifiur populaciebSi).

intravenuri gancikloviris dozis gadaWarbebasTan dakavSirebuli gamocdileba

intravenuri gancikloviris dozis gadaWarbebis Sesaxeb monacemebi miRebulia klinikuri kvlevebis da postmarketinguli gamocdilebis Sedegad. zogierT SemTxvevaSi aranairi gverdiTi movlena ar aRniSnula. pacientebis umravlesობა aReniSna erTi an meti Semdegi gverdiTi movlena:

_ sisxlis toqsiuroba: pancitopenia, Zvlis tvinis funqciis daTrgunva, medularuli aplazia, leukopenia, neutropenia, granulocitopenia;

_ hepatotoqsiuroba: hepatiti, RviZlis funqciis darRveva;

_ nefrotoqsiuroba: hematuriis gauareseba pacientebSi, romlebsac Tirkmlis funqciis darRveva aReniSnebodaT, Tirkmlis mwvave ukmarisoba, kreatininis donis momateba.

_ kuWnawlavis sistemis toqsiuroba: muclis tkivili, diarea, Rebineba.

_ neurotoqsiuroba: generalizebuli tremori, krunCxva.

3. farmakologiuri Tvisebebi da efeqtebi

3.1 farmakodinamikuri Tvisebebi

3.1.1 moqmedebis meqanizmi

valgancikloviri aris gancikloviris L-valil eTeri (wamlis winamorbedi nivTiereba), romelic oraluri miRebisas nawlavis da RviZlis esTerazebiT swrafad gardaiqmneba ganciklovirad. gancikloviri aris 2-deoqsiguanozinis sinTezuri analogi, romelic Trgunavs herpes-virusis replikacias in vitro da in vivo. sensitiuri adamianis virusebi moicaven adamianis citomegalovirus (HCMV), martivi herpesis viruss _1 da _2 (HSV-1 da HSV-2), adamianis herpes viruss 6, 7 da 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), ebStein-baris viruss (EBV), varicela-zosteris viruss (VZV) da hepatiti B viruss.

CMV virusiT dazianebul ujredSi gancikloviri Tavdapirvelad fosforilirdeba gancikloviris monofosfatad virusis protein kinazას, UL97, meSveobiT. Semdgomi fosforilireba ujreduli kinazebiT xdeba gancikloviris trifosfatis warmoqmniT, romelic nela ganicdis ujredSida metabolizms. es naCvenebi iyo HSV- da HCMV-virusebiT dazianebul ujredSi naxevar daSlis periodebiT 18da 6-dan 24-sT.-mde ujredgare gancikloviris moSorebis Semdeg. radganac, gancikloviris fosforilireba didadaa damokidebuli virusis kinazeზე, amitomac fosforilireba upiratesad virusiT dazianebul ujredSi xdeba.

gancikloviris virostatikuri aqtivoba gulixmobs virusis dnm-s sinTezis daTrgunvas: a) konkurentulad Trgunavs deoqsiguanozin-trifosfatis dnm-is SemadgenlobaSi Seyvanas virusuli dnm polimerazას meSveobiT da b) ganciklovir-trifosfatis virusis dnm-Si inkorporireba sablood Trgunavs an Zalian zRudavs virusuli dnm-is warmoqmnas. tipiuri antivirუსული IC₅₀ CMV-s winaaRmdeg in vitro aris 0.08 μM (0.02 μg/ml)-dan 14 μM (3.5 μg/ml)-is farglebSi.

valcitis klinikuri antivirუსული efeqti naCvenebi iyo Sidsis mqone pacientebis mkurnalobisas, romelTac axali dasmulი hqondaT CMV retinitis diagnozi (klinikuri kvleva WV15376). 4 kviris manZilze valcitiT mkurnalobis Sedegad, CMV virusuli datvirTva Semcirდა patientTa 46%-dan(32/69), rac aRiniSna kvlevis dasawyisSi, patientTa 7%-mde (4/55).

3.1.2 klinikuri/efeqturobis kvlevebi

CMVretinitis mkurnaloba

valcitis klinikuri kvlevebi warmoebდა Sidsis da CMV retinitiT daavadebul pacientebSi. valcitma SedarebiT meti efeqturoba gamoavlina CMV retinitis sawyisi mkurnalobisas, vidre intravenurma ganciklovirma.

pacientebს axali dadgenili CMV retinitiT, erTi kvlevis ganmavlobaSi CautardaT sawyisi Terapiა valcitiT an intravenuri gancikloviriT. patientTa proporcია, progresirebuli CMV retinitiT, meoTxe kviras erTnairi iyo orive samkurnalo jgufSi.

sawyisi mkurnalobis dozirebis mixedviT, pacientebს kvlevis ganmavlobaSi CautardaT SemanarCunebeli mkurnaloba valcitiT, doza 900 mg/dReSi. CMV retinitis randomizaciidan progresirebamde arsebuli saSualo dro jgufSi, romelic iRebდა valcitiT sawyis da SemanarCunebel mkurnalobas, iyo 226 (160) dRe da jgufSi, romelic iRebდა sawyis mkurnalobas intravenuri gancikloviriT da SemanarCuneel mkurnalobas valcitiT, iyo 219 (125) dRe.

valciti gancikloviris sistemuri gamoyofis saSualebas iZleva, rac aseve miiRweva intravenuri gancikloviris rekomendebuli dozebisას, romlis efeqturoba gamovlinda CMV retinitis mkurnalobisas. naCvenebi iyo, rom gancikloviris AUC korelirebs CMV retinitis progresirebis drosTan.

CMV daavadebis prevencia transplantaciaSi

CMV-s genetikuri analizisas (PMNL), romlebic gamoyves erTi klinikuri kvlevis dros 148 CMV retinitiT daavadebuli pacientidan, gamovlinda, rom valgancikloviriT mkurnalobis 3, 6, 12 da 18 Tvis Semdeg 2,2%, 6,5%, 12,8% da 15,3% Seicavs UL97 mutaciebs, Sesabamisad.

CMV daavadebis prevencia transplantaciaSi

rezistentoba Seiswavlebodya CMV-s genotipuri analizis meSveobiT polimorfulbirTvian leukocitebis (PMNL) nimuSebSi, romlebic Seagroves 1) me-100 dRes (sakvlevi wamlis profilaqtikis damTavreba) da 2) CMV daavadebis saeWvo SemTxvevebSi, transplantaciidan 6 Tvis manZilze. 245 pacientidan, romelic valganciklovirs iRebda, 198-e dRes 100 nimuSi iyo xelmisawvdomi gamokvlevisTvis da ar dafiqsirebula arcerTi, ganciklovirisadmi rezistentuli mutacia. es Seadares 2 ganciklovirisadmi rezistentul mutacias, gamovlenils 103 nimuSis gamokvlevisas (1,9%), meore jgufis pacientebidan, romlebic oralur ganciklovirs Rebulobdnen.

245 randomizebuli pacientidan, romlebic valganciklovirs Rebulobdnen, da maTgan savaraudod, CMV daavadebis mqone 50 pacientidan gamoyofili nimuSebis gamokvlevisas, ar iqna nanaxi arcerTi rezistentuli mutacia. meore jgufis 125 pacientis, romlebic ganciklovirs Rebulobdnen da maTgan savaraudod, CMV daavadebis mqone 29 pacientidan gamoyofili nimuSebis gamokvlevisas, 2 rezistentuli mutacia iqna nanaxi, rac Seadgens rezistentobis sixSires - 6,9%.

gamoyeneba pediatriaSi

valcitis usafrTxoeba da efeqturoba bavSvebSi ar Seswavlila adeqvatur kontrolirebad klinikur kvlevebSi.

valgancikloviris dasalevi xsnaris dasamzadabeli fvxnilis farmakokinetika da usafrTxoeba pediatriul pacientebSi Seswavlil iqna oTx I/II fazis Ria multicentრul klinikur kvlevebSi. sam kvlevaSi CarTuli iyo 109 mTlian organogadanergili (guli: 12; Tirkmeli: 59; Tirkmeli + RviZli: 1; RviZli 37) bavSvi, romelic saWiroebda anti-CMV profilaqtikas; xolo meoTxe kvlevaSi CarTuli iyo 24 simptomuri Tandayolili CMV daavadebis mqone Cvili. 8-dan 16 wlis asakamde pacientebi iRebdnen valgancikloviris erTxelad an mravaljerad dozebs. kvlevaSi CarTuli pacientebis mkurnalobis xangrZlivoba, romlebic iRebdnen valgancikloviris mravaljerad dozebs, iyo 100 dRemde.

erTerT kvlevaSi CarTuli iyo 20 RviZlgadanergili pacienti, romelTa saSualo asaki Seadgenda 2 wels (6 Tvidan 16 wlamde); maT CautardaT mkurnaloba valgancikloviris doziT, romelsac iRebdnen DdReSi erTxel ori Tanmimdevruli dRis ganmavlobaSi. meore kvlevaSi CarTuli iyo 26 Tirkmelgadanergili pacienti, romelTa saSualo asaki Seadgenda 12 wels (1-dan 16 wlamde); maT CautardaT mkurnaloba valgancikloviris mravaljeradi doziT, romelsac iRebdnen ori Tanmimdevruli dRis ganmavlobaSi. am ori kvlevis ganmavlobaSi yvelaze xSirad moxsenebuli gverdiTi movlena iyo gastrointestinalური sistemis: pirRebineba (RviZl- da TirkmelgadanergilebSi), diarea (TirkmelgadanergilebSi) da gulisreva (Tirkmelgadanergil pacientebSi).

mesame kvlevaSi CarTuli iyo 63 Tirkmel-, RviZl- da gulgadanergili pacienti, romelTa saSualo asaki Seadgenda 9 wels (4 Tvidan 16 wlamde); maT CautardaT mkurnaloba valgancikloviris mravaljeradi doziT 100 dRemde periodis ganmavlobaSi. am kvlevaSi moxsenebulი yvelaze xSiri gverdiTi movlenebi iyo: diarea, pireqsia, hipertenzia, zeda sasunTqi gzebis infeqcia, pirRebineba, anemia, neutropenia, yabzoba, gulisreva, transplantantis mocileba. am kvlevis ganmavlobaSi ar aRniSnula CMV daavadeba. Tumca, kvlevis ganmavlobaSi moxsenebuli iyo 7 CMV SemTxvevis Sesaxeb, magram arcerTi maTgani ar akmayofilebda srulad CMV daavadebis ganmartebas. Cvilebis monawileobiT Catarebul kvlevaSi, 24 pacients saSualo asakiT 16,5 dRe (8-dan - 34 dRemde) utardeboda antivirusuli mkurnaloba 6 kviris ganmavlobaSi. am kvlevaSi moxsenebulი yvelaze xSiri gverdiTi movlena iyo neutropenia და ანემია.

3.2 farmakokinetikuri Tvisebebi

valgancikloviris farmakokinetikuri Tvisebebi Seafases aid- da CMV-seropozitiur pirebSi; SidsiT, CMV retinitiT daavadebul da mTlian organogadanergil pacientebSi.

parametrebs, romlebic akontroleben valgancikloviridan gancikloviris gamoyofas, miekuTvnebian bioSeRwevadoba da Tirkmlis funqciebi. valgancikloviridan warmoqmნili gancikloviris bioSeRwevadoba Sedarebadia mTeli Seswavlili pacientTa populaciisTvis. gancikloviris sistemuri gamoyofa recipientebidan gulis, Tirkmlis da RviZlis transplantantiT, msgavsi iyo valgancikloviris oraluri gamoyenebisa, da efuZneboda Tirkmlis funqciis mixedviT SerCeul dozirebis algoriTms gavlenis Tanaxmad.

3.2.1 absorbcia

valgancikloviri aris gancikloviris wamlis winamorbedi, romelic kuWnawlavის traqtSi kargad Seiwoveba da swrafad metabolizდება nawlavის kedelsa da RviZlSi ganciklovirad. valgancikloviridan warmoqmნili gancikloviris absolutური bioSeRwevadoba daaxloebiT 60%-ია. valgancikloviris sistemuri gamoyofa xanmokle da sustia, saTanadod, gancikloviris AUC₂₄ da C_{max} sidide daaxloebiT 1% da 3%-ია.

dozis proporციuloba, gancikloviris AUC-ის mxedvelobaSi მიReბiT da valgancikloviris gamoyenebis gaTvalისwineბiT 450-დან 2625 mg-მდე dozis farglebSi, naCvenეbi iyo mxolod naWam mdgomareobaSi. valgancikloviris micემისა rekomendებული doziT 900 mg sakveბTan erTad, aRინისna orives, gancikloviris AUC₂₄ (daaxloebiT 30%) da

gancikloviris C_{max} (daaxloebiT 14%) sidideebis zrda. amitomac, rekomendebulia valcitis miReba sakvebTan erTad. (ixileT Tavi 2.2 dozireba da gamoyenebis meTodebi).

3.2.2 ganawileba

valgancikloviris ganciklovirad swrafad gardaqmnis gamo, proteini, romelsac ukavSirdeba valgancikloviri, ar gansazRvrula. gancikloviris SemboWveli plazmis cila Seadgenda 1%-2%-s koncentraciaSi 0,5 da 51 μ g/ml. gancikloviris ganawilebis stabiluri moculoba iyo 0,680 \pm 0,161 l/kg, misi intravenuri gamoyenebis Semdeg.

3.2.3 metabolizmi

valgancikloviri swrafad hidrolizdeba ganciklovirad, metabolizmis sxva produqtebi ar aRmoCenila. radioniSandebuli gancikloviris (1000 mg erTxeladi doza) oralurad miRebisas ganavalsa da SardSi aranairi metaboliti ar aRwerila 1-2%-ze meti radioaqtiurobiT.

3.2.4 gamoyofa

valcitis dozirebis mixedviT, Tirkmlidan eqskrecia ganciklovirad glomeruli filtraciis da aqtiuri milakovani sekreciis gzis aris valcitis gamoyofis ZiriTadi gza. Tirkmlis klirensi Seadgens gancikloviris sistemuri klirensis 81.5% \pm 22%-s.

3.2.5 farmakokinetika specifiur populaciebSi

Ppacientebi Tirkmlis ukmarisobiT

Tirkmlis funqciis daqveiTeba ganapirobebs valgancikloviridan warmoqmnili gancikloviris klirensis Semcirebas sabooo naxevar-daSlis periodis Sesabamisi gazrdiT. amitom, Tirkmlis funqciis darRvevis mqone pacientebisTvis saWiroa dozis koreqcia (ixileT Tavebi 2.2.1 dozireba gansakuTrebul SemTxvevebSi da 2.4 gansakuTrebuli gafrTxilebebi da sifrTxilis zomebi).

RviZlis funqciis darRvevis mqone pacientebi

valgancikloviris farmakokinetika stabiluri RviZlis transplantantis mqone recipientebSi gamoikvlies Ria 4-nawilian jvaredin kvlevaSi (N=28). valgancikloviridan warmoqmnili gancikloviris absoluturi bioSeRwevadoba, valgancikloviris erTeuli dozis 900 mg SemTxvevaSi naWam mdgomareobaSi, daaxloebiT 60%-ia, patienta sxva populaciebSi miRebuli Sefasebebis Sesabamisad. gancikloviris AUC₀₋₂₄ savsebiT Sedarebadi maCveneblTan, romelic miRebul iqna recipientebSi RviZlis transplantantiT 5 mg/kg intravenuri gancikloviris gamoyenebis Semdeg.

pediatriuli pacientebi

sam kvlevaSi, valgancikloviris miRebis Semdeg, Seiswavles gancikloviris farmakokinetika. aRniSnul sam kvlevaSi, saerTo jamSi CarTuli iyo 109 mTlian organogadanergili patienti, romelTa saSualo asaki iyo 4 Tvidan 16 wlamde (109 patientidan 106-Si Seiswavles farmakokinetikuri Tvisebebi). kvlebebSi CarTuli pacientebi yoveldRiurad iRebden intravenur ganciklovirs, romlis dozac eqivalentური iyo mozrdilTa intravenuri miRebis dozisa – 5mg/kg (sazomis erTeulad miCneuli iyo mozrdilTa wona - 70 kg) da/an per os irebdne valgancikloviris dozas, romelic eqivalentური iyo mozrdilTa mier miRebuli dozisa - 900 mg.

faramakokinetikuri Tvisebebi erTnairi iyo sxvadsxva organogadanergil da sxvadsxva asakis pacientebSi. farmakokinetikis polulaciuri modelis mixedviT bioSerwevadobam, daaxloebiT, 60%Seadgina. sxეulis zedapiri farTobma da Tirkmlis funqciam dadebiTi gavlena moaxdines klirensze. pacientebSi, romelTa kreatინის klirensi iyo 70.4 ml/wT, saerTo klirensis saSualo maCveneblma Seadgina 5.3 l/sT (88.3 ml/wT). C_{max} -is da AUC- is saSualo maCveneblebi asakis da gadanergili organos mixedviT mocemuli cxrils 7

cxrili 7. gancikloviris faramakokinetikuri parametrebis saSualo (\pm SD) maCveneblebi pediatriul pacientebSi asakis mixedviT (kvleva WV16726)

	faramakokinetikuri parametrebi	asakobrivi jgufi (wlebi)		
		≤ 2 (n=2)	$>2 - <12$ (n=12)*	≥ 12 (n=19)
Tirkmeli (N=33)	AUC _{0-24sT} (μ g-sT/ml)	65.2 (16.6)	55.0 (11.9)	50.0 (11.6)
	C_{max} (μ g-sT/ml)	10.0 (0.04)	8.74 (2.49)	7.85 (2.10)

	$t_{1/2}$ (sT)	3.10 (0.59)	4.40 (1.41)	5.67 (1.06)
		≤ 2 (n=9)	$>2 - <12$ (n=6)	≥ 12 (n=2)
RviZli (N=17)	AUC _{0-24sT} ($\mu\text{g-sT/ml}$)	69.4 (35.4)	58.4 (6.18)	35.6 (2.76)
	C _{max} ($\mu\text{g-sT/ml}$)	11.7 (3.59)	9.35 (2.33)	5.55 (1.34)
	$t_{1/2}$ (sT)	2.72 (1.32)	3.61 (0.80)	4.50 (0.25)
		≤ 2 (n=6)	$>2 - <12$ (n=2)	≥ 12 (n=4)
guli (N=12)	AUC _{0-24sT} ($\mu\text{g-sT/ml}$)	56.3 (2.32)	60.0 (1.93)	61.2 (26.0)
	C _{max} ($\mu\text{g-sT/ml}$)	8.22 (2.44)	12.5 (1.02)	9.50 (3.34)
	$t_{1/2}$ (sT)	3.60 (1.73)	2.62 (0.65)	5.05 (0.70)

* kvlevaSi monawileobda erTi pacienti, romelsac erTdroulad Cautarda Tirkmlis da RviZlis gadanergva. am pacientis farmakokinetikuri profili ar aris asaxuli cxrlSi, vinaidan ver moxerxda imis dadgena, Tu romeli organos (RviZlis Tu Tirkmlis) gadanergvis Sedegi iyo miRebuli parametrebi.

ganciklovis farmakokinetika aseve Seiswavles simptomuri Tandayolili CMV daavadebis mqone 8-34 dRis asakis 24 CvilSi. yvela pacienti iebda 6 mg/kg ganciklovis intravenurad dReSi orjer. amis Semdeg mkurnaloba gagrZelda valganciklovis per os, da dasalevi xsnaris dasamzadebeli fxvnilis dozireba meryeobda 14mg/kg-dan 20 mg/kg-mde dReSi orjer. valganciklovis fxvnilis doza 16mg/kg dReSi orjer Seesabameba CvilebSi dReSi orjer miRebul intravenuri ganciklovis dozas 6mg/kg da, aseve Seesatyviseba da iseTive efeqturia, rogorc intravenuri ganciklovis doza 5mg/kg mozdilebSi.

farmakokinetikuri modelis mixedviT, CvilebSi ganciklovis klirensis (l/sT), ganawilebis moculobis (l) da biSeRwevadobis tipiuri maCveneblebi Seadgenda 0.146 X wonaze^{1.68}, 1.15 X wonaze da 54 %-s Sesabamisad.

3.3 prelinikuri usafrTxoeba

3.3.1 kancerogenoba

ganciklovis kvlevisas TagvebSi nanaxi iqna pozitiur kancerogenoba. valganciklovis ganciklovis msgavsad, potenciuri kancerogenia.

3.3.2 mutagenoba

valganciklovis da ganciklovis mutagenoba gamoavlina Tagvis limfomas ujredbSi da klastogenობა ZuZumwovarTa ujredbSi.

3.3.3 fertiluri funqciis darRveva

cxovelebSi ganciklovis iwvevs fertiluri funqciis darRvevas da teratogenობა.

reprotoqsiurobis kvlevis valganciklovis monawileobiT ar ganmeorebula, radgan is swrafad da mTlianad gardaiqmneba ganciklovis. gansakuTrebuli gafrTxilebebi reprotoqsiuroბაTan dakavSirebiT erTnairia orive wamlis SemTxvevaSi. (ixileT Tavi 2.4 gansakuTrebuli gafrTxilebebi da sifrTxilis zomebi).

cxovelebSi Catarebul kvlevis dayrdnobiT, sadac aspermatogenezi gamoiwvia ganciklovis sistemurma gamoyenebam Terapiuli dozaze naklebi doziT, miCneulia, rom ganciklovis (da valganciklovis) SeuZlia spermatogenezi daTrgunvis gamowveva adamianebSi.

3.3.4 teratogenoba

cxovelebSi ganciklovis iwvevs teratogenობა.

reprotoqsiurobis kvlevis valganciklovis monawileobiT ar ganmeorebula, radgan is swrafad da mTlianad gardaiqmneba ganciklovis. gansakuTrebuli gafrTxilebebi reprotoqsiuroბაTan dakavSirebiT erTnairia orive wamlis SemTxvevaSi. (ixileT Tavi 2.4 gansakuTrebuli gafrTxilebebi da sifrTxilis zomebi).

adamianis placentis modelis ex vivo gamoyenebiT miRebulma monacemebma aCvena, rom ganciklovis gadis placentas da gadatanis meqanizmi, umetesad, martivi difuziaa. transplacentaruli gadatana ganciklovis 1-10 mg/ml koncentraciis farglebSi pasiuri difuziis gziT moxda.

3.3.5 sxva

sxva damatebiTi informacia ar aris xelmisawvdomi.

4. farmaceutuli maxasia Teblebi

4.1 Senaxva tablebi

tablebi unda Seinaxos oTaxis temperaturis porobebSi (15-30C°).

dasalevi xsnaris dasamzadebeli fxvnili

damzadebuli xsnari:

damzadebuli xsnari gamoyenebuli unda iyos 49 dRis ganmavlobaSi. damzadebuli xsnari unda Seinaxos macivarSi (2-8C°).

4.2 gamoyenebis, Senaxvis da ganadgurebis gansakuTrebuli wesebi stabiluroba

ar SeiZleba tablebis gatexva an damsxvrevi. radgan valciti miCneulia adamianisTvis potenciu teratogenad da kancerogenad, sifrTxilea saWiro gatexil tabletTan Sexebisas (ixileT Tavi 2.4 gansakuTrebuli gafrTxilebebi da sifrTxilis zomebi). Tavidan unda aviciloT gatexili da damsxvreuli tablebis, fxvnili da damzadebuli xsnaris uSualod kanTan an lorwovan garsebTan Sexeba; Tu aseTi kontakti moxdeba, kargad davibanoT sapniT da wyliT, guldasmiT amovirecxoT Tvali steriluri wyliT an Cveulebrivi wyliT, Tuki steriluri wyalu miuwvdomelia. amitom rekomendebulia, rom dasalevi xsnari fxvnilisgan daamzados farmaceutma vidre pacienti mas miiRebs.

xsnaris damzadeba:

1. graduirebul cilindrSi mozomeT 91 ml sasmeli wyalu

2. flakons moxseniT damcavi TavsaXuri da CaasxiT wyalu. Tavdaxuruli flakoni SeanjRrieT vidre fxvnili srulad ar gaixsneba wyalSi.

3. flakons moxseniT damcavi TavsaXuri da daaweqiT flakonis adapters, rom adapteri Cavides flakonis yelSi.

4. FmWidro daaxureT flakons damcavi TavsaXuri. es mogvcems saSualebas davrwmundeT, rom flakonis adapteri swor poziciaSia da Tavdaxuruli flakoni usafrTxo iqneba bavSvebisatvis.

5. damzadebuli xsnaris Semcvel flakons daawereT damzadebis TariRi. [damzadebuli xsnaris Senaxvis vada Seadgens 49 dRes. damzadebuli xsnari unda Seinaxos macivarSi (2-8C°)].

es medikamenti ar unda iqnas gamoyenebuli SefuTvaze miniSnebuli vadis (EXP) gasvlis Semdeg.

gamoyenebeli/vadagasuli medikamentebis ganadgureba

wamlebis garemoSi gadayra minimizebuli unda iyos. Mmedikamentebi ar unda ganadgurdes gamoyenebuli wylis da nagvis meSveobiT. gamoiyeneT dawesebuli "Segrovebis sistema", Tu es xelmisawvdomia TqvenTan.

4.3 SefuTva

450 mg-iani garsiT dafaruli tablebi

60

erTi flakoni, romelic Seicavs xsnaris dasamzadebel 12 g fxvnils, flakonis adapteri da 2 oraluri dispenseru.

preparati: SeinaxeT bavSvebisagan dacul adgilas

agvisto 2010

mwarmoebeli: damzadebulia F.Hoffmann-La Roche Ltd-sTvis, bazeli, Sveicaria

Patheon Inc-is mier, misisauga, kanada 10106766 FE 0903.1072