МИНЗДРАВ РОССИИ
П N015446/01-071118
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ВАЛЬЦИТ®

Регистрационный номер

П N015446/01

Торговое наименование

Вальцит®

Международное непатентованное наименование

Валганцикловир

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: валганцикловир – 450 мг (в виде валганцикловира гидрохлорида – 496.3 мг);

вспомогательные вещества: повидон К30 – 23.90 мг, кросповидон – 23.90 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 47.80 мг, стеариновая кислота – 6.00 мг;

оболочка – 18.00 мг (гипромеллоза 2910 – 3 сП, гипромеллоза 2910 – 6 сП, титана диоксид (Е171), макрогол 400, краситель железа оксид красный (Е172), полисорбат 80); может использоваться коммерчески доступная смесь для нанесения пленочной оболочки Opadry Pink 15B24005 идентичного состава.

Описание

Двояковыпуклые, овальной формы таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «VGC» на одной стороне таблетки и «450» на другой стороне.

Размеры: около 7.8 x 16.5 мм.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусное средство

Код АТХ

[J05AB14]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Валганцикловир представляет собой L-валиловый эфир (пролекарство) ганцикловира, после перорального приема быстро превращающийся в ганцикловир под действием кишечных и печеночных эстераз. Ганцикловир – синтетический аналог 2'-дезоксигуанозина, который подавляет репликацию вирусов герпес-группы *in vitro* и *in vivo*. К вирусам человека, чувствительным к ганцикловиру, относят цитомегаловирус (ЦМВ), вирусы простого герпеса 1 и 2, вирус герпеса человека типов 6, 7 и 8, вирус Эпштейна-Барр, вирус ветряной оспы и вирус гепатита В.

В ЦМВ-инфицированных клетках под действием вирусной протеинкиназы UL97 ганцикловир вначале фосфорилируется с образованием ганцикловирмонофосфата. Дальнейшее фосфорилирование происходит под действием клеточных киназ с образованием ганцикловиртрифосфата, который затем подвергается медленному внутриклеточному метаболизму. После исчезновения ганцикловира из внеклеточной жидкости период внутриклеточного полувыведения ганцикловиртрифосфата в клетках, инфицированных ЦМВ, составляет 18 часов; в клетках, инфицированных вирусом простого герпеса – 6-24 часа. Поскольку фосфорилирование ганцикловира в большей степени зависит от действия вирусной киназы, оно происходит преимущественно в инфицированных клетках.

Вирostатическая активность ганцикловира обусловлена подавлением синтеза вирусной ДНК посредством следующих механизмов: (1) конкурентное ингибирование встраивания дезоксигуанозинтрифосфата в ДНК под действием вирусной ДНК-полимеразы; (2) включение ганцикловиртрифосфата в вирусную ДНК, что приводит к сильному ограничению или полному прекращению элонгации вирусной ДНК. Согласно исследованиям *in vitro*, типичная ингибирующая концентрация, которая подавляет репликацию ЦМВ на 50% (IC_{50}), находится в диапазоне от 0.08 мкмоль/л (0.02 мкг/мл) до 14 мкмоль/л (3.5 мкг/мл).

Клинический противовирусный эффект препарата Вальцит® был доказан уменьшением выделения ЦМВ из организма пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита

(СПИДом) и впервые выявленным ЦМВ-ретинитом с исходного показателя 46% до 7% через 4 недели лечения препаратом Вальцит®.

Эффективность

Взрослые

Лечение ЦМВ-ретинита

Клинические исследования были проведены у пациентов со СПИДом и ЦМВ-ретинитом. Препарат Вальцит® продемонстрировал одинаковую клиническую эффективность в индукционной терапии ЦМВ-ретинита по сравнению с внутривенным ганцикловиром. Применение препарата Вальцит® позволяет получить такое же системное воздействие ганцикловира, как при использовании рекомендованных внутривенных доз ганцикловира, эффективных при лечении ЦМВ-ретинита. Показано, что площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) ганцикловира коррелирует с промежутком времени до прогрессирования ЦМВ-ретинита.

Профилактика ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации солидных органов

Частота развития ЦМВ-заболевания (ЦМВ-синдром + инвазивная инфекция тканей) в течение первых 6 месяцев после трансплантации сердца, печени, почки у пациентов с высоким риском ЦМВ-инфекции (ЦМВ-позитивный донор (D+)/ЦМВ-негативный реципиент (R-) (D+/R-)) составила 12.1% в группе пациентов, получавших препарат Вальцит® (900 мг в сутки), и 15.2% в группе пациентов, получавших ганцикловир перорально (1000 мг 3 раза в сутки) с 10 по 100 день после трансплантации. Большая часть случаев пришлась на период после отмены профилактической терапии (после 100-го дня посттрансплантационного периода). При этом случаи развития ЦМВ-инфекции в группе лечения валганцикловиром появлялись позже, чем в группе лечения ганцикловиром.

Частота острого отторжения трансплантата в первые 6 месяцев составила 29.7% в группе пациентов, получавших валганцикловир, и 36% в группе пациентов, получавших ганцикловир.

Увеличение продолжительности приема 900 мг препарата Вальцит® до 200-го дня после трансплантации почек у пациентов с высоким риском ЦМВ-инфекции (D+/R-) сопровождалось большей эффективностью предотвращения ЦМВ-инфекции в первые 12 месяцев после трансплантации по сравнению с приемом 900 мг препарата Вальцит® до 100-го дня после трансплантации.

Частота выживаемости трансплантата через 12 месяцев составила 98.2% в группе пациентов, получавших препарат Вальцит® до 100-го дня, и 98.1% в группе пациентов, получавших препарат Вальцит® до 200-го дня. Частота острого отторжения трансплантата, подтвержденного биопсией, в первые 12 месяцев составила 17.2% в группе

пациентов, получавших валганцикловир до 100-го дня, и 11.0% в группе пациентов, получавших валганцикловир до 200-го дня.

Вирусная резистентность

При длительном приеме валганцикловира могут появиться вирусы, устойчивые к ганцикловиру. Это может быть обусловлено либо селекцией мутаций гена вирусной киназы (UL97), отвечающей за монофосфорилирование ганцикловира, либо гена вирусной ДНК-полимеразы (UL54). Мутации гена UL97 возникают в более ранние сроки и встречаются чаще по сравнению с мутацией гена UL54. Вирус, имеющий только мутацию гена UL97, устойчив только к ганцикловиру; при этом наиболее часто встречающимися мутациями по типу замены, ассоциированными с возникновением устойчивости, являются M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W. Вирус с мутациями гена UL54 может обладать перекрестной резистентностью к другим противовирусным препаратам с аналогичным механизмом действия, и наоборот. Развитие перекрестной устойчивости к ганцикловиру и цидофовиру в большинстве случаев обусловлено мутациями по типу замены в экзонуклеазных доменах и регионе V вирусной ДНК-полимеразы. Развитие перекрестной устойчивости к фоскарнету обусловлено мутациями по типу замены в пределах регионов II (кодон 696-742) и III (кодон 805-845) вирусной ДНК-полимеразы или между ними.

Взрослые

Лечение ЦМВ-ретинита

Генотипирование ЦМВ в полиморфноядерных лейкоцитах показало, что через 3, 6, 12 и 18 месяцев лечения валганцикловиром соответственно в 2.2%, 6.5%, 12.8% и 15.3% лейкоцитов выявляются мутации UL97.

Профилактика ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации солидных органов

Генотипирование ЦМВ в полиморфноядерных лейкоцитах показало:

1) отсутствие мутаций, обуславливающих резистентность к ганцикловиру, в образцах, полученных на 100-ый день (конец профилактического приема валганцикловира) у пациентов из группы валганцикловира, и наличие мутаций в образцах, полученных у пациентов, принимавших ганцикловир перорально (1.9%);
2) отсутствие мутаций, обуславливающих резистентность, в образцах, полученных у пациентов, рандомизированных в группу валганцикловира с подозреваемой ЦМВ-инфекцией через 6 месяцев после трансплантации, и наличие мутаций у пациентов, получавших ганцикловир перорально, в 6.9%.

Среди пациентов, получавших валганцикловир до 100-го дня и до 200-го дня посттрансплантационного периода, в целом мутации по типу замены чаще встречались в

период проведения профилактической терапии, чем после ее завершения (5/12 [42%] по сравнению с 4/58 [7%]).

Вирусная резистентность может быть причиной недостаточного ответа на терапию и постоянного вирусовыделения в период терапии.

Доклинические данные по безопасности

Валганцикловир и ганцикловир оказывали мутагенное действие в клетках лимфомы мышей и кластогенный эффект в клетках млекопитающих, что соотносится с положительными результатами исследований канцерогенности ганцикловира у мышей. Ганцикловир является потенциальным канцерогеном.

У животных ганцикловир нарушает фертильность и оказывает тератогенный эффект. С учетом исследований у животных, у которых системное воздействие ганцикловира в концентрациях ниже терапевтических вызывало аспермию, весьма вероятно, что ганцикловир и валганцикловир могут вызывать временное или постоянное угнетение сперматогенеза у человека.

Ганцикловир оказывал тератогенное действие у животных. Исследования репродуктивной токсичности валганцикловира не проводились, так как валганцикловир быстро и в значительной степени превращается в ганцикловир. Репродуктивная токсичность является одинаковой для ганцикловира и для валганцикловира (см. раздел «Особые указания»).

Фармакокинетика

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

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

Пропорциональная зависимость AUC ганцикловира от дозы после приема от 450 до 2625 мг валганцикловира отмечалась только в случае приема препарата после еды.

Всасывание

Валганцикловир является пролекарством ганцикловира, хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, в стенке кишечника и в печени быстро метаболизируется с образованием ганцикловира. Биодоступность ганцикловира после перорального приема валганцикловира составляет около 60%. Системная экспозиция валганцикловира

невысокая и носит кратковременный характер. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC_{0-24}) и максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) составляют примерно 1% и 3% от таковых ганцикловира, соответственно.

Если валганцикловир принимают во время еды в рекомендованной дозе 900 мг, возрастают как средний показатель AUC_{0-24} (примерно на 30%), так и средний показатель C_{max} (примерно на 14%) ганцикловира. Следовательно, препарат Вальцит® рекомендуется принимать во время еды (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Распределение

Из-за того, что валганцикловир быстро метаболизируется в ганцикловир, связывание валганцикловира с белками плазмы не определяли. Равновесный объем распределения ганцикловира после внутривенного введения составил 0.680±0.161 л/кг. Объем распределения ганцикловира при внутривенном введении коррелирует с массой тела и в равновесном состоянии составляет 0.54-0.87 л/кг. Ганцикловир проникает в цереброспинальную жидкость. Связывание ганцикловира с белками плазмы при концентрациях препарата от 0.5 до 51 мкг/мл составляло 1-2%.

Метаболизм

Валганцикловир быстро гидролизуется с образованием ганцикловира, других метаболитов не выявлено. Сам же ганцикловир в незначительной степени подвергается метаболизму.

Выведение

После перорального применения валганцикловир быстро гидролизуется до ганцикловира. Ганцикловир выводится из системного кровотока посредством клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. При внутривенном введении ганцикловира у пациентов с нормальной функцией почек более 90% неметаболизированного ганцикловира определялось в моче в течение 24 часов. После приема валганцикловира у пациентов с нормальной функцией почек его концентрация в плазме крови после достижения пика уменьшалась с периодом полувыведения от 0.4 часа до 2.0 часов, а концентрация ганцикловира – через 3.5-4.5 часа.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Нарушение функции почек приводило к снижению клиренса ганцикловира, образующегося из валганцикловира, с соответствующим увеличением периода полувыведения в терминальной фазе. Следовательно, пациентам с нарушением функции почек требуется коррекция дозы (см. подраздел «Особые указания по дозированию» раздела «Способ применения и дозы» и раздел «Особые указания»).

Фармакокинетические параметры ганцикловира после однократного перорального

применения препарата Вальцит® в дозе 900 мг у пациентов с различными степенями нарушений функции почек представлены ниже в таблице 1.

Таблица 1.

Расчетный клиренс креатинина (мл/мин)	Средний кажущийся клиренс (мл/мин) ± СО*	Средняя AUC (от t0 до последней определяемой концентрации) (AUC last) (мкг*ч/мл) ± СО	Средний период полувыведения (часы) ± СО
51-70	249 ± 99	50.5 ± 23	4.9 ± 1.4
21-50	136 ± 64	100 ± 54	10.2 ± 4.4
11-20	45 ± 11	252 ± 64	21.8 ± 5.2
≤10	12.8 ± 8	407 ± 83	68.1 ± 35

* СО – стандартное отклонение.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Ганцикловир быстро выводится при гемодиализе. Данные, полученные в ходе проведения гемодиализа по прерывистой схеме у пациентов, получавших валганцикловир, определяют расчетный клиренс 138 мл/мин ± 9.1% и период полураспада во время диализа 3.47 часа. В ходе 3-х часового сеанса диализа выводится 55% фракции ганцикловира.

Пациенты со стабильно функционирующим трансплантатом печени

Фармакокинетику ганцикловира, образующегося из валганцикловира, изучали у пациентов со стабильно функционирующим трансплантатом печени. Биодоступность ганцикловира, образующегося из валганцикловира (при однократном приеме препарата в дозе 900 мг после еды), составила примерно 60%. AUC_{0-24} ганцикловира была сопоставима с таковой после внутривенного введения ганцикловира в дозе 5 мг/кг пациентам, перенесшим пересадку печени.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени, получающих ганцикловир, исследования фармакокинетики и популяционной фармакокинетики не проводились.

Пациенты с муковисцидозом

В ходе фармакокинетического исследования было выявлено, что муковисцидоз не оказывал статистически значимого влияния на общую среднюю системную экспозицию ганцикловира (в дозе 900 мг в сутки) у реципиентов трансплантата легких (N=31). Экспозиция ганцикловира у реципиентов трансплантата легких была сопоставима с

таковой, являющейся эффективной при терапии ЦМВ-инфекции у других реципиентов трансплантата солидных органов.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет исследования фармакокинетики валганцикловира или ганцикловира не проводились. Однако учитывая то, что валганцикловир является пролекарством ганцикловира (который выводится в основном почками), а также скорость почечного клиренса снижается с возрастом, то у пациентов пожилого возраста можно ожидать снижение общего почечного клиренса и удлинение периода полувыведения ганцикловира (см. подраздел «Особые указания по дозированию» раздела «Способ применения и дозы»).

Показания к применению

Лечение ЦМВ-ретинита у взрослых пациентов со СПИДом.

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

Противопоказания

Повышенная чувствительность к валганцикловиру, ганцикловиру или любому вспомогательному веществу препарата.

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

Клиренс креатинина менее 10 мл/мин.

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

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

Период грудного вскармливания.

С осторожностью

Пожилой возраст (безопасность и эффективность препарата не установлены).

Гиперчувствительность к ацикловиру, пенцикловиру или их пролекарствам (валацикловиру и фамцикловиру, соответственно) в анамнезе, поскольку из-за сходного химического строения ганцикловира, ацикловира и валацикловира возможны реакции перекрестной гиперчувствительности к этим препаратам.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Фертильность

В ходе исследований у животных применение ганцикловира вызывало нарушение фертильности (см. подраздел «Доклинические данные по безопасности» раздела «Фармакологические свойства»). У пациентов, получающих препарат Вальцит® для профилактики ЦМВ-инфекции на протяжении 200 дней после трансплантации почки, отмечалось угнетение сперматогенеза (по сравнению с контрольной группой, не получающей лечения). По прошествии примерно 6-ти месяцев после прекращения терапии средняя плотность спермы у пролеченных пациентов была сопоставима с таковой у контрольной группы пациентов, не получающих терапию. При этом у всех пролеченных пациентов с нормальной плотностью спермы и у 8 из 13 пациентов со сниженной плотностью спермы на исходном уровне после прекращения лечения отмечалась нормальная плотность спермы. При последующем наблюдении в контрольной группе у всех пациентов с нормальной плотностью спермы и у 2 из 4 пациентов со сниженной плотностью спермы на исходном уровне после прекращения лечения отмечалась нормальная плотность спермы.

Контрацепция у мужчин и женщин

Во время лечения и в течение минимум 30 дней после окончания лечения препаратом Вальцит® женщинам с репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использовать надежные методы контрацепции. Во время лечения и в течение минимум 90 дней после его окончания мужчинам, ведущим половую жизнь, рекомендуется использовать барьерный метод контрацепции, за исключением случаев отсутствия риска возникновения беременности у партнерши (см. подраздел «Доклинические данные по безопасности» раздела «Фармакологические свойства» и раздел «Особые указания»).

Беременность

Безопасность применения препарата Вальцит® при беременности у человека не установлена. Однако ганцикловир быстро проникает через человеческую плаценту. При беременности назначения препарата Вальцит® следует избегать, за исключением случаев, когда потенциальный положительный эффект лечения для матери оправдывает возможный риск для плода.

Дополнительные исследования репродуктивной токсичности валганцикловира не проводились ввиду его быстрого и значительного превращения в ганцикловир. В исследованиях у животных применение ганцикловира ассоциировалось с тератогенностью и токсичностью в отношении репродуктивной системы.

Безопасность применения препарата Вальцит® в ходе родов и родоразрешения не изучалась.

Грудное вскармливание

Исследований влияния валганцикловира и ганцикловира на пери- и постнатальное развитие не проводилось, при этом нельзя исключить возможность выделения ганцикловира с грудным молоком и развития серьезных побочных реакций у грудного ребенка. Результаты исследований у человека отсутствуют, но результаты исследований у животных показывают, что ганцикловир выводится с грудным молоком у крыс. В случае необходимости применения препарата в период лактации необходимо прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Во избежание передозировки необходимо строго соблюдать рекомендации по режиму дозирования.

Стандартный режим дозирования

Препарат Вальцит® следует принимать внутрь во время еды (см. подразделы «Всасывание» и «Фармакокинетика у особых групп пациентов» раздела «Фармакологические свойства»). Валганцикловир быстро и в значительной степени метаболизируется с образованием ганцикловира. Биодоступность ганцикловира в случае приема таблеток препарата Вальцит® в 10 раз выше, чем в случае перорального приема ганцикловира (см. разделы «Особые указания» и «Передозировка»).

Необходимо строго придерживаться рекомендаций по дозированию, указанных ниже.

Терапия ЦМВ-ретинита

Взрослые

Индукционная терапия ЦМВ-ретинита

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

Поддерживающая терапия ЦМВ-ретинита

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

Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов

Взрослые

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

Пациентам, перенесшим трансплантацию *других солидных органов*, необходимо начать терапию препаратом Вальцит® в течение первых 10 дней после трансплантации в дозе 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 1 раз в сутки и продолжать терапию до 100-го дня посттрансплантационного периода.

Особые указания по дозированию

Пациенты детского возраста

Терапия ЦМВ-ретинита

Противопоказано применять таблетки препарата Вальцит® у детей до 18 лет с целью терапии ЦМВ-ретинита, так как эффективность и безопасность применения препарата Вальцит® у данной возрастной группы по данному показанию не установлена.

Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов

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

Пациенты пожилого возраста

Эффективность и безопасность в данной популяции пациентов не установлены. Клинические исследования у пациентов в возрасте >65 лет не проводились. Поскольку почечный клиренс с возрастом снижается, пациентам пожилого возраста препарат Вальцит® следует назначать строго с учетом показателей функции почек (см. ниже Таблицу 2 и подраздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов» раздела «Фармакологические свойства»).

Пациенты с нарушением функции почек

Необходимо проводить тщательный контроль концентрации креатинина в сыворотке крови или расчетного клиренса креатинина. Коррекцию дозы у взрослых пациентов проводят в зависимости от клиренса креатинина, как это показано в таблице 2,

представленной ниже (см. подраздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов» раздела «Фармакологические свойства» и раздел «Особые указания»).

Расчетный клиренс креатинина вычисляется в зависимости от концентрации креатинина в сыворотке крови по следующей формуле:

$$\text{для мужчин} = \frac{(140 - \text{возраст [лет]}) \times (\text{масса тела [кг]})}{(72) \times (0.011 \times \text{концентрация креатинина в сыворотке крови [мкмоль/л]})}$$

для женщин = 0.85 х показатель для мужчин

Таблица 2.

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

Пациенты с нарушением функции печени

Эффективность и безопасность не установлены (см. подраздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов» раздела «Фармакологические свойства»).

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

У пациентов, получающих препарат Вальцит® (и ганцикловир), отмечались случаи тяжелой лейкопении, нейтропении, анемии, тромбоцитопении, панцитопении, недостаточности костного мозга и апластической анемии. Лечение не следует начинать, если абсолютное число нейтрофилов меньше 500 клеток в 1 мкл или число тромбоцитов меньше 25000 клеток в 1 мкл, а также в случае, если гемоглобин ниже 80 г/л (см. раздел «Побочное действие»).

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

У пациентов, находящихся на гемодиализе (клиренс креатинина <10 мл/мин), рекомендации по дозированию препарата Вальцит® отсутствуют. Таким пациентам применение препарата Вальцит® противопоказано.

Побочное действие

Валганцикловир представляет собой пролекарство ганцикловира, которое после перорального приема быстро превращается в ганцикловир, поэтому все известные нежелательные эффекты, связанные с приемом ганцикловира, являются ожидаемыми для препарата Вальцит®. Все нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях препарата Вальцит®, раньше наблюдались при лечении ганцикловиром. Нежелательные реакции, возникавшие при применении ганцикловира или валганцикловира, включены в таблицу 3.

Наиболее серьезными и частыми нежелательными реакциями у пациентов, получавших валганцикловир/ганцикловир, являются нарушения со стороны крови, в частности, нейтропения, анемия и тромбоцитопения.

Общий профиль безопасности ганцикловира/валганцикловира сопоставим в популяциях пациентов после трансплантации и с ВИЧ. Исключение составляет нежелательная реакция «отслойка сетчатки», наблюдавшаяся только у пациентов с ЦМВ-ретинитом. Тем не менее, имеются различия в частотах некоторых нежелательных реакций. Применение валганцикловира ассоциировалось с повышенным риском диареи по сравнению с применением ганцикловира внутривенно. Лихорадка, кандидоз, депрессия, тяжелая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов (АЧН) <500/мкл) и кожные реакции чаще отмечались у пациентов со СПИДом. Нарушение функций почек и печени чаще наблюдались у пациентов после трансплантации.

Частоты возникновения нежелательных реакций, указанные в таблице 3, определены на основе анализа объединенной популяции пациентов, получавших поддерживающую терапию ганцикловиром или валганцикловиром в клинических исследованиях у пациентов с ВИЧ. Исключение составляют частоты анафилактических реакций, агранулоцитоза и гранулоцитопении, определенные на основе данных пострегистрационного наблюдения.

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень частые (≥1/10), частые (≥1/100 и <1/10), нечастые (≥1/1000 и <1/100), редкие (≥1/10000 и <1/1000) и очень редкие (<1/10000).

Таблица 3. Частота развития нежелательных лекарственных реакций у пациентов с ВИЧ, получающих поддерживающую терапию ганцикловиром/валганцикловиром.

Нежелательная лекарственная реакция **Класс систем органов**	**Частота**
Инфекционные и паразитарные заболевания	

Кандидоз, включая кандидоз слизистой оболочки полости рта	Очень часто
Инфекции верхних дыхательных путей	Очень часто
Сепсис	Часто
Грипп	Часто
Инфекции мочевыводящих путей	Часто
Воспаление подкожно-жировой клетчатки	Часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Нейтропения	Очень часто
Анемия	Очень часто
Тромбоцитопения	Часто
Лейкопения	Часто
Панцитопения	Часто
Нарушение функции костного мозга	Нечасто
Апластическая анемия	Редко
Агранулоцитоз**	Редко
Гранулоцитопения**	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы	
Гиперчувствительность	Часто
Анафилактическая реакция**	Редко
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Снижение аппетита	Очень часто
Снижение массы тела	Часто
Нарушения психики	
Депрессия	Часто
Состояние спутанности сознания	Часто
Тревога	Часто
Возбуждение	Нечасто
Психотическое расстройство	Нечасто
Расстройства мышления	Нечасто
Галлюцинации	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	
Головная боль	Очень часто
Бессонница	Часто
Периферическая нейропатия	Часто

Головокружение	Часто
Парестезия	Часто
Гипестезия	Часто
Судороги	Часто
Дисгевзия (нарушение вкуса)	Часто
Тремор	Нечасто
Нарушения со стороны органа зрения	
Ухудшение зрения	Часто
Отслойка сетчатки*	Часто
Плавающие помутнения стекловидного тела	Часто
Боль в глазах	Часто
Конъюнктивит	Часто
Отек макулы	Часто
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	
Боль в ухе	Часто
Глухота	Нечасто
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	
Нарушения сердечного ритма	Нечасто
Понижение артериального давления	Часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Кашель	Очень часто
Одышка	Очень часто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Диарея	Очень часто
Тошнота	Очень часто
Рвота	Очень часто
Боль в животе	Очень часто
Диспепсия	Часто
Метеоризм	Часто
Боль в верхней части живота	Часто
Запор	Часто
Изъязвление слизистой оболочки полости рта	Часто
Дисфагия	Часто
Вздутие живота	Часто

Панкреатит	Часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Повышение активности щелочной фосфатазы в крови	Часто
Нарушение функции печени	Часто
Повышение активности аспартатаминотрансферазы	Часто
Повышение активности аланинаминотрансферазы	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Дерматит	Очень часто
Ночная потливость	Часто
Зуд	Часто
Сыпь	Часто
Алопеция	Часто
Сухость кожи	Нечасто
Крапивница	Нечасто
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
Боль в спине	Часто
Миалгия	Часто
Артралгия	Часто
Мышечные спазмы	Часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Нарушение функции почек	Часто
Снижение почечного клиренса креатинина	Часто
Повышение концентрации креатинина в крови	Часто
Почечная недостаточность	Нечасто
Гематурия	Нечасто
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	
Мужское бесплодие	Нечасто
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Лихорадка	Очень часто
Повышенная утомляемость	Очень часто
Боль	Часто
Озноб	Часто
Общее недомогание	Часто
Астения	Часто

Боль в груди	Нечасто

* Отслойка сетчатки наблюдалась только у пациентов со СПИДом при терапии ЦМВ-ретинита.

** Частота данных нежелательных реакций определялась на основании данных пострегистрационного применения.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нейтропения

Риск развития нейтропении нельзя предсказать, исходя из числа нейтрофилов, до начала лечения. Возникновение нейтропении является типичным для первой или второй недели индукционной терапии. Число нейтрофилов, как правило, нормализуется в течение 2-5 дней после прекращения приема препарата или снижения дозы (см. раздел «Особые указания»).

Тромбоцитопения

У пациентов с исходным низким числом тромбоцитов (<100000/мкл) повышен риск развития тромбоцитопении. У пациентов с ятрогенной супрессией иммунитета вследствие терапии иммуносупрессантами риск развития тромбоцитопении выше, чем у пациентов со СПИДом (см. раздел «Особые указания»). Тяжелая тромбоцитопения может сопровождаться потенциально жизнеугрожающими кровотечениями.

Влияние длительности терапии/показания к применению на развитие нежелательных реакций

Тяжелая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов (АЧН) <500/мкл) чаще наблюдалась у пациентов с ЦМВ-ретинитом (16%), получавших валганцикловир, по сравнению с пациентами после трансплантации солидных органов, получавших валганцикловир или ганцикловир (перорально). У пациентов, получавших валганцикловир или ганцикловир (перорально) в течение 100 дней после трансплантации, частота развития тяжелой нейтропении составляла 5% и 3%, соответственно. У пациентов, получающих валганцикловир в течение 200 дней после трансплантации, частота развития тяжелой нейтропении составляла 10%. У пациентов после трансплантации солидных органов, получавших валганцикловир и ганцикловир (перорально) в течение 100 или 200 дней, наблюдалось более выраженное увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови по сравнению с пациентами с ЦМВ-ретинитом. Однако важно отметить, что нарушение функции почек является характерным симптомом, чаще наблюдающимся у пациентов после трансплантации солидных органов.

Общий профиль безопасности препарата Вальцит® не изменяется при продлении периода профилактического применения у пациентов с высоким риском развития ЦМВ-инфекции после пересадки почки до 200 дней.

У пациентов, получающих валганцикловир до 200-го дня посттрансплантационного периода, по сравнению с пациентами, получающих валганцикловир до 100-го дня посттрансплантационного периода, наблюдается некоторое увеличение частоты лейкопении.

Частоты развития нейтропении, анемии и тромбоцитопении были сходными у пациентов, получающих лечение до 100-го дня и 200-го дня посттрансплантационного периода.

Пациенты детского возраста

Общий профиль безопасности препарата Вальцит® у детей не отличается от профиля безопасности препарата у взрослых.

В детской популяции наблюдалось некоторое увеличение частоты нейтропении, однако это не приводило к увеличению частоты инфекций.

У детей, перенесших трансплантацию почки, увеличение периода профилактического применения до 200 дней не приводит к увеличению частоты нежелательных явлений.

Врожденная ЦМВ-инфекция

Терапия врожденной ЦМВ-инфекции не является одобренным показанием к применению препарата Вальцит®. Тем не менее, исследования, проведенные у новорожденных и детей раннего возраста с врожденной ЦМВ-инфекцией, предоставляют данные о профиле безопасности препарата в данных популяциях пациентов. Профиль безопасности препарата Вальцит® сопоставим с известным профилем безопасности валганцикловира/ганцикловира.

Основным проявлением токсичности ганцикловира является нейтропения (у 38% пациентов отмечалась нейтропения 3 или 4 стадии, 1 пациенту потребовалось прекращение терапии). Большинство явлений поддавались коррекции, при одновременной возможности продолжать противовирусную терапию. У всех новорожденных наблюдалось увеличение показателей, характеризующих рост и развитие (рост, масса тела, средняя окружность головы). При пероральном применении валганцикловира наиболее частыми нежелательными реакциями были нейтропения, анемия, нарушение функции печени и диарея. Перечисленные нежелательные явления наблюдались чаще у пациентов при 6-недельной терапии валганцикловиром, по сравнению с пациентами, получавшими валганцикловир в течение 6 месяцев. Серьезными нежелательными явлениями, связанными с лечением, были нейтропения и анемия, которые также чаще наблюдались при терапии длительностью 6 недель. Не наблюдалось статистически или

клинически значимых различий между пациентами, получавшими валганцикловир в течение 6 недель и в течение 6 месяцев, в показателях, характеризующих рост и развитие, таких как масса тела, рост, средняя окружность головы.

Лабораторные показатели

При продлении периода профилактики у взрослых пациентов с высоким риском развития ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов частота нарушений лабораторных показателей до 200-т дней оставалась сходной.

Тяжелая нейтропения более часто наблюдалась у детей, перенесших трансплантацию почки и получавших валганцикловир до 200-го дня посттрансплантационного периода, по сравнению с детьми, получавшими валганцикловир до 100-го дня посттрансплантационного периода, а также по сравнению с взрослыми, перенесшими трансплантацию почки и получавшими валганцикловир до 100-го и 200-го дня посттрансплантационного периода.

Таблица 4. Изменения лабораторных показателей, сообщавшихся при приеме препарата Вальцит® у взрослых.

Изменения лабораторных показателей	Пациенты с ЦМВ-ретинитом	Пациенты после трансплантации солидных органов, получавшие лечение до 100-го дня посттрансплантационного периода	
	Валганцикловир (n=370)	Валганцикловир (n=244)	Ганцикловир перорально (n=126)
	%	%	%
Нейтропения (абсолютное число нейтрофилов/мкл)			
<500	16	5	3
500 - <750	17	3	2
750 - <1000	17	5	2
Анемия (гемоглобин г/л)			
<65	7	1	2
65 - <80	10	5	7
80 - <95	14	31	25
Тромбоцитопения (число тромбоцитов/мкл)			
<25000	3	0	2
25000 - <50000	5	1	3

50000 - <100000	21	18	21
Концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл)			
>2.5	2	14	21
>1.5-2.5	11	45	47

Таблица 5. Изменения лабораторных показателей при применении препарата Вальцит® у детей.

Изменения лабораторных показателей	Пациенты детского возраста после трансплантации солидных органов	
	Лечение валганцикловиром до 100-го дня посттрансплантационного периода (n=63)	Лечение валганцикловиром до 200-го дня посттрансплантационного периода (n=56)
	%	%
Нейтропения (абсолютное число нейтрофилов/мкл)		
<500	5	30
500 - <750	8	7
750 - <1000	5	11
Анемия (гемоглобин г/л)		
<65	0	0
65 - <80	14	5
80 - <95	38	29
Тромбоцитопения (число тромбоцитов/мкл)		
<25000	0	0
25000 - <50000	10	0
50000 - <100000	3	4
Концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл)		
>2.5	2	5
>1.5-2.5	11	20

Пострегистрационное применение

При пострегистрационном применении валганцикловира и ганцикловира профиль безопасности был сопоставим с таковым в ходе клинических исследований.

Передозировка

Передозировка валганцикловира и внутривенно вводимого ганцикловира

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

В ходе клинических исследований и пострегистрационного применения препарата были описаны случаи передозировки ганцикловира при внутривенном введении, в том числе с фатальным исходом. Некоторые из них не сопровождались нежелательными явлениями. У большинства же пациентов отмечалось одно или несколько из следующих нежелательных явлений:

гематотоксичность: миелосупрессия, включая панцитопению, недостаточность костного мозга, лейкопению, нейтропению, гранулоцитопению;

гепатотоксичность: гепатит, нарушение функции печени;

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

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

нейротоксичность: генерализованный тремор, судороги.

Снизить концентрации валганцикловира в плазме у пациентов с передозировкой можно путем гемодиализа и гидратации (см. подраздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов» раздела «Фармакологические свойства»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственные взаимодействия препарата Вальцит®

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

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

Потенциальные лекарственные взаимодействия

Усиление токсического действия ганцикловира/валганцикловира возможно при одновременном применении с другими препаратами, оказывающими миелосупрессивный

или нефротоксический эффект. К таким препаратам относятся аналоги нуклеозидов (зидовудин, диданозин, ставудин), иммуносупрессанты (циклоспорин, такролимус, микофенолата мофетил), противоопухолевые препараты (доксорубицин, винбластин, винкристин, гидроксимочевина), противоинфекционные препараты (триметоприм/сульфонамид, дапсон, амфотерицин В, флуцитозин, пентамидин). Указанные препараты можно применять одновременно с валганцикловиром только в том случае, если ожидаемая польза от проводимого лечения превышает возможный риск (см. раздел «Особые указания»).

Зидовудин: при одновременном применении с ганцикловиром возможно фармакодинамическое взаимодействие. Поскольку как зидовудин, так и ганцикловир могут вызывать нейтропению и анемию, у некоторых пациентов может отмечаться непереносимость при одновременном приеме валганцикловира и зидовудина в полных дозах (см. раздел «Особые указания»).

Диданозин: было выявлено стойкое увеличение концентрации диданозина в плазме при одновременном применении с ганцикловиром внутривенно. При внутривенном введении ганцикловира в дозах 5-10 мг/кг/сутки AUC диданозина увеличивалась на 38-67%, что подтверждает фармакокинетическое взаимодействие данных препаратов при одновременном применении. Значимого влияния на концентрации ганцикловира не отмечалось. Однако следует тщательно наблюдать пациентов на предмет возникновения симптомов токсического действия диданозина (например, панкреатита) при применении препарата Вальцит® (см. раздел «Особые указания»).

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

Особые указания

Перекрестная гиперчувствительность

Из-за сходного химического строения ганцикловира, ацикловира и валацикловира возможны реакции перекрестной гиперчувствительности к этим препаратам. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Вальцит® пациентам с гиперчувствительностью к ацикловиру, пенцикловиру или их пролекарствам (валацикловиру и фамцикловиру, соответственно) в анамнезе.

Мутагенность, тератогенность, канцерогенность, фертильность и контрацепция

В экспериментах на животных было выявлено мутагенное, тератогенное и канцерогенное действие, а также негативное влияние ганцикловира на фертильность. Препарат Вальцит® следует считать потенциальным тератогеном и канцерогеном для человека, применение которого может вызывать врожденные пороки развития и рак. Перед началом лечения валганцикловиром пациентов следует проинформировать о способах контрацепции и возможных рисках для плода. Кроме того, препарат Вальцит® может временно или необратимо подавлять сперматогенез у человека (см. разделы «Побочное действие», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания», подраздел «Доклинические данные по безопасности» раздела «Фармакологические свойства» и «Правила обращения с препаратом» раздела «Особые указания»).

Миелосупрессия

Длительная индукционная терапия препаратом Вальцит® повышает риск миелотоксичности.

Препарат Вальцит® следует применять с осторожностью у пациентов с гематологической цитопенией (в том числе при наличии гематологической цитопении, вызванной лекарственными средствами в анамнезе), а также у пациентов, получающих лучевую терапию (см. подраздел «Особые указания по дозированию» раздела «Способ применения и дозы»).

В ходе лечения рекомендуется регулярно проводить контроль развернутой формулы крови и тромбоцитов у всех пациентов.

Пациентам с тяжелой лейкопенией, нейтропенией, анемией и/или тромбоцитопенией рекомендуется назначать гемопоэтические факторы роста и/или прерывать прием препарата (см. раздел «Побочное действие»).

Нарушение функции почек

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

Применение с другими лекарственными средствами

При одновременном применении ганцикловира и имипенема/циластатина у пациентов отмечались судороги. Следует избегать одновременного применения валганцикловира и имипенема/циластатина в случаях, если потенциальные преимущества лечения не

превышают возможный риск (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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

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

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

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

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

Правила обращения с препаратом

Таблетки нельзя разламывать или размельчать. Поскольку препарат 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 стерильной водой, а при ее отсутствии - простой водой.

Попадание лекарственных препаратов в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

При лечении препаратом Вальцит® и/или ганцикловиром возможно возникновение таких нежелательных реакций как судороги, головокружение и спутанность сознания, что может отрицательно повлиять на деятельность, требующую повышенной концентрации внимания, включая управление транспортными средствами и работу с машинами и механизмами. В связи с этим в период лечения препаратом Вальцит® следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с машинами и механизмами. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска и упаковка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 450 мг

По 60 таблеток во флакон из полиэтилена высокого давления с завинчивающейся крышкой из полипропилена, открывающейся при нажатии. Способ открывания флакона приведен на крышке в виде схемы с пояснительными надписями. Свободное пространство во флаконе заполняют ватой или другим уплотняющим материалом; горловина флакона для обеспечения контроля вскрытия герметично укупорена фольгой алюминиевой с ПВХ покрытием. Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре не выше 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель

Патеон Инк., Канада

Patheon Inc, 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N 7K9, Canada

Претензии потребителей направлять в компанию ЗАО «Рош-Москва» по адресу:
107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2
тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99
или через форму обратной связи на сайте:
www.roche.ru

В случае упаковки на АО «ОРТАТ» претензии потребителей направлять по адресу:
157092, Россия, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново
тел./факс (4942) 650-806

Н.Н. Назарова
Руководитель отдела регистрации и обеспечения качества ЛС