

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Valcyte

1. ТЪРГОВСКО Наименование на лекарствения продукт

Valcyte™ 450 mg film-coated tablets
Валцит 450 мг филмирани таблетки

2. Качествен и количествен състав

Всяка таблетка съдържа 496.3 мг valganciclovir hydrochloride, еквивалентен на 450 мг valganciclovir (като свободна база).

За помощните вещества, виж раздел 6.1.

3. Лекарствена форма

Филмирана таблетка.

Розова, конвексна овална филмирана таблетка с релефен надпис "VGC" от едната страна и "450" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Valcyte е показан за въвеждащо и поддържащо лечение на цитомегаловирусен (CMV) ретинит при пациенти със синдром на придобита имунна недостатъчност (СПИН).

Valcyte е показан за профилактика на CMV заболяване при CMV-отрицателни пациенти, които са получили трансплантат на солиден орган от CMV-положителен донор.

4.2. Дозировка и метод на приложение

Внимание – Стриктното спазване на препоръките за дозиране е много важно, за да се избегне предозиране; виж раздел 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и раздел 4.9. Предозиране.

Valganciclovir бързо и в голяма степен се метаболизира до ganciclovir след перорален прием. Пероралното приложение на valganciclovir 900 mg два пъти дневно е терапевтично еквивалентно на интравенозно приложение на ganciclovir 5 mg/kg два пъти дневно.

Стандартна дозировка при възрастни

Въвеждащо лечение на CMV ретинит:

При пациенти с активен CMV ретинит препоръчваната доза е 900 mg valganciclovir (две таблетки Valcyte 450 mg) два пъти дневно в продължение на 21 ден, като, когато е възможно, трябва да се приема с храна. Продължителното въвеждащо лечение може да увеличи риска от костно-мозъчна токсичност (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Поддържащо лечение на CMV ретинит:

След въвеждащото лечение или при пациенти с неактивен CMV ретинит препоръчваната доза е 900 mg valganciclovir (две таблетки Valcyte 450 mg) веднъж дневно, като, когато е възможно, трябва да се приема с храна. Болни, при които ретинитът се влоши, може да повторят въвеждащото лечение. Трябва обаче да се помисли за възможността за наличие на резистентност на вируса към лекарството.

Профилактика на CMV заболяване при трансплантация на солиден орган:



При пациенти, които са получили трансплантат, препоръчаната доза е 900 мг valganciclovir (две таблетки Valcyte 450 mg) веднъж дневно, като лечението се започне до 10 дни от трансплантацията и се продължи до 100 дни след трансплантацията. Когато е възможно, таблетките трябва да се приемат с храна.

Специални инструкции за дозиране

Пациенти с бъбречно увреждане:

Трябва да се проследяват внимателно нивата на серумния креатинин или креатининовия клирънс. Необходимо е коригиране на дозата според креатининовия клирънс, както е показано на таблицата по-долу (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба и раздел 5.2. Фармакокинетични свойства).

Креатининовият клирънс (mL/min) може да се изчисли от серумния креатинин по следната формула:

При мъже:

$(140 - \text{възрастта [години]}) \times (\text{телесното тегло [kg]})$
 $(72) \times (0.011 \times \text{серумния креатинин [micromol/L]})$

При жени:

0.85 x стойността при мъже

CrCl (mL/min)	Въвеждаща доза valganciclovir	Поддържаща доза valganciclovir
≥ 60	900 мг (2 таблетки) 2 x дневно	900 мг (2 таблетки) 1 x дневно
40 - 59	450 мг (1 таблетка) 2 x дневно	450 мг (1 таблетка) 1 x дневно
25 - 39	450 мг (1 таблетка) 1 x дневно	450 мг (1 таблетка) през 2 дни
10 - 24	450 мг (1 таблетка) през 2 дни	450 мг (1 таблетка) 2x седмично

Пациенти, подложени на хемодиализа:

Не може да се дадат препоръки за дозиране при пациенти на хемодиализа (креатининов клирънс < 10 mL/min). Ето защо Valcyte не трябва да се прилага при тези пациенти (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба и раздел 5.2. Фармакокинетични свойства).

Пациенти с чернодробно увреждане:

Безопасността и ефективността на Valcyte таблетки при пациенти с чернодробно увреждане не са установени (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба и раздел 5.2. Фармакокинетични свойства).

Деца:

Безопасността и ефективността на продукта при тази група пациенти не са установени (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба и раздел 5.3. Предклинични данни за безопасност).

Пациенти в напреднала възраст:

Безопасността и ефективността на продукта при тази група пациенти не са установени.

Пациенти с тежка левкопения, неутропения, анемия, тромбоцитопения и панцитопения: виж раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба преди започване на лечението.

Ако има значително влошаване на кръвната картина по време на лечение с Valcyte, трябва да се помисли за лечение с хематопоеични растежни фактори и/или прекъсване



на приема (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба и раздел 4.8. Нежелани ефекти).

Метод на приложение

Valcyte се прилага перорално и, когато е възможно, трябва да се взема с храната (виж раздел 5.2. Фармакокинетични свойства, Резорбция).

Таблетките не трябва да се чупят или да се мачкат. Тъй като Valcyte се счита за потенциален тератоген и канцероген при човека, трябва да се внимава при работа със счупени таблетки (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба). Трябва да се избягва директен контакт на кожата или лигавиците със счупени или смачкани таблетки. При възникване на такъв контакт, мястото трябва да се измие обилно със сапун и вода, очите да се промият със стерилна вода или с обикновена вода, ако няма стерилна.

4.3. Противопоказания

Valcyte е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към валганцикловир, ганцикловир или някое от помощните вещества.

Поради сходството на химичната структура на Valcyte с тази на ацикловир и валацикловир, възможна е кръстосана свръхчувствителност между тези лекарства. Поради това Valcyte е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към ацикловир и валацикловир.

Valcyte е противопоказан по време на кърмене, виж раздел 4.6. Бременност и кърмене.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Преди започване на лечение с валганцикловир пациентите трябва да бъдат уведомени за потенциалния риск за плода. При изследвания върху животни ганцикловир е показал мутагенен, тератогенен, асперматогенен и канцерогенен ефект и е установено, че той подтиска фертилността при жените. Поради това Valcyte трябва да се счита за потенциален тератоген и канцероген при хора с възможност за предизвикване на вродени малформации и рак (виж раздел 5.3. Предклинични данни за безопасност). Счита се също, че е вероятно Valcyte да предизвиква временно или трайно инхибиране на сперматогенезата. Жените в детеродна възраст трябва да се съветват да използват ефективна контрацепция по време на лечението. Мъжете трябва да се съветват да прилагат бариерен метод на контрацепция по време на лечението и в продължение на най-малко 90 дни след това, освен ако не е сигурно, че партньорката им не рискува да забременее (виж раздел 4.6. Бременност и кърмене, раздел 4.8. Нежелани ефекти и раздел 5.3. Предклинични данни за безопасност).

Употребата на Valcyte при деца и юноши не се препоръчва, тъй като не са установени фармакокинетичните собености при тази група пациенти (виж раздел 4.2. Дозировка и метод на приложение). Освен това валганцикловир има потенциал за предизвикване на канцерогенност и репродуктивна токсичност като късни ефекти.

При пациенти, лекувани с Valcyte (и ганцикловир), са наблюдавани тежка левкопения, неутропения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, подтискане на костния мозък и апластична анемия. Лечението не трябва да се започва, ако абсолютният брой на неутрофилите е под 500 клетки/ μL , броят на тромбоцитите е под 25000 / μL или нивото на хемоглобина е под 8 g/dL (виж раздел 4.2. Дозировка и метод на приложение и раздел 4.8. Нежелани ефекти).



Valcyte трябва да се прилага внимателно при пациенти с предшестваща хематологична цитопения или анамнеза за хематологична цитопения, свързана с приложение на лекарства, и при пациенти, подложени на лъчелечение.

Препоръчва се по време на лечението да се проследяват пълната кръвна картина и броя на тромбоцитите. При пациенти с бъбречно увреждане може да се наложи засилено мониториране на хематологичните показатели. При пациенти, развиващи тежка левкопения, неутропения, анемия и/или тромбоцитопения, се препоръчва да се обмисли лечение с хемопоеетични растежни фактори и/или прекъсване на лечението (виж раздел 4.2. Дозировка и метод на приложение, Специални указания за дозиране и раздел 4.8. Нежелани ефекти).

Бионаличността на ганцикловир след единична доза от 900 мг валганцикловир е приблизително 60% в сравнение с приблизително 6% след перорално приложение на 1000 мг ганцикловир (във вид на капсули). Прекомерната експозиция на ганцикловир може да бъде свързана с животозаплашващи нежелани реакции. Поради това се препоръчва стриктно спазване на препоръките за дозиране при започване на лечение, когато се преминава от въвеждаща към поддържаща терапия и при пациенти, преминаващи от перорален ганцикловир към валганцикловир, тъй като Valcyte не може да замести ганцикловир капсули на базата едно към едно. Пациентите, преминаващи от ганцикловир капсули, трябва да са предупредени за риска от предозиране, ако вземат повече от предписания брой таблетки Valcyte (виж раздел 4.2. Дозировка и метод на приложение и раздел 4.9. Предозиране).

При пациенти с увредена бъбречна функция се налага коригиране на дозата въз основа на креатининовия клирънс (виж раздел 4.2. Дозировка и метод на приложение, Специални указания за дозиране и раздел 5.2. Фармакокинетични свойства, Фармакокинетика при специални групи от населението).

Valcyte не трябва да се използва при пациенти на хемодиализа (виж раздел 4.2. Дозировка и метод на приложение, Специални указания за дозиране и раздел 5.2. Фармакокинетични свойства, Фармакокинетика при специални групи от населението).

Съобщава се за гърчове при пациенти, приемащи имипенем-циластатин и ганцикловир. Valcyte не трябва да се прилага едновременно с имипенем-циластатин, освен ако потенциалната полза не надхвърли потенциалния риск (виж раздел 4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Пациенти, лекувани с Valcyte и (а) диданозин, (б) лекарства, за които се знае, че притежават миелосупресивно действие (напр. зидовудин), или (в) вещества, повлияващи бъбречната функция, трябва стриктно да се проследяват за признаци на адитивна токсичност (виж раздел 4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Контролираните клинични изпитвания с приложение на валганцикловир като профилактично лечение на CMV заболяване след трансплантация, както подробно е описано в раздел 5.1. Фармакодинамични свойства, клинична ефективност, не са включвали пациенти с трансплантация на бял дроб и черва. Поради това опитът с болни с такъв вид трансплантация е ограничен.

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени взаимодействия с валганцикловир
Проучвания на лекарствените взаимодействия с Valcyte in vivo не са провеждани. Тъй като валганцикловир се метаболизира бързо и в голяма степен до ганцикловир, очаква се при валганцикловир да се наблюдават лекарствените взаимодействия, свързани с ганцикловир.



Лекарствени взаимодействия с ганцикловир

Импипенем-циластатин

Съобщава се за гърчове при пациенти, приемащи едновременно ганцикловир и импипенем-циластатин. Тези лекарства не трябва да се използват едновременно, освен ако потенциалната полза не надхвърля потенциалния риск (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Пробенецид

Приложение на пробенецид с ганцикловир перорално е предизвикало статистически значимо намаление на бъбречния клирънс на ганцикловир (20%), водещо до статистически значимо увеличение на експозицията (40%). Тези промени съответстват на механизма на взаимодействие, който включва конкуриране за тубулната екскреция в бъбреците. Поради това пациенти, които вземат пробенецид и Valcyte, трябва внимателно да се проследяват за токсичност на ганцикловир.

Зидовудин

Когато зидовудин е даван едновременно с ганцикловир перорално, е наблюдавано леко (17%), но статистически значимо увеличение на AUC на зидовудин. Имало е и тенденция за понижаване на концентрацията на ганцикловир при приложение със зидовудин, въпреки че то не е било статистически значимо. Тъй като обаче зидовудин, както и ганцикловир, може потенциално да предизвика неутропения и анемия, някои пациенти може да не понесат едновременно лечение с пълни дози (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Диданозин

Наблюдавано е подчертано увеличение на плазмените концентрации на диданозин при едновременна употреба с ганцикловир (както след интравенозно, така и след перорално приложение). При перорално приложение на ганцикловир в дози от 3 и 6 г дневно е наблюдавано увеличение на AUC на диданозин от 84 до 124%, а при интравенозни дози от 5 до 10 mg/kg дневно увеличението на AUC на диданозина е било от 38 до 67%. Не са наблюдавани клинично значими ефекти върху концентрациите на ганцикловира. Пациентите трябва стриктно да се проследяват за токсичност на диданозин (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Микофенолат мофетил

Въз основа на резултатите от проучване с приложение на еднократна доза с препоръчаните перорални дози на микофенолат мофетил (MMF) и ганцикловир интравенозно и известния ефект от бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на MMF и ганцикловир, очаква се, че едновременното приложение на тези две лекарства (които могат да се конкурират за бъбречната тубулна секреция) ще доведе до повишаване на феноловия глюкуронид на микофеноловата киселина (MPAG) и на концентрацията на ганцикловир. Не се очаква значителна промяна на фармакокинетиката на микофеноловата киселина (MPA) и не се налага коригиране на дозата на MMF. При пациенти с бъбречно увреждане, на които се прилагат едновременно MMF и ганцикловир, препоръчаната доза на ганцикловир трябва да се спазва и пациентите да се проследяват внимателно. Тъй като MMF и ганцикловир потенциално могат да предизвикат неутропения и левкопения, пациентите трябва да се наблюдават за адитивна токсичност.

Залцитабин

Не са наблюдавани статистически значими фармакокинетични промени при едновременно приложение на ганцикловир и залцитабин. Валганцикловир и залцитабин могат да предизвикат периферна невропатия и пациентите трябва да се наблюдават за такива събития.

Ставудин



Не са намерени клинически значими взаимодействия при едновременно прилагане на ставудин и перорален ганцикловир.

Триметоприм

Не са били наблюдавани значими фармакокинетични взаимодействия при едновременно приложение на триметоприм с перорален ганцикловир. Съществува обаче вероятност за засилена токсичност, тъй като и двете лекарства са известни с миелосупресивния си ефект и поради това трябва да се прилагат едновременно само ако потенциалната полза надхвърля риска.

Други антиретровирусни средства

Малко е вероятно при клинично значими концентрации да се наблюдава синергичен или антагонистичен ефект върху инхибирането на Н²V при наличие на ганцикловир или върху инхибирането на CMV при наличие на различни антиретровирусни лекарства. Малко вероятно е да възникнат метаболитни взаимодействия например с протеазните инхибитори или нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза, тъй като P450 не участва в метаболизма на валганцикловир или ганцикловир.

Други потенциални лекарствени взаимодействия

Може да се засили токсичността, когато ганцикловир се прилага едновременно с други лекарства или се дава непосредствено преди или след прилагането на други лекарства, които инхибират репликацията на бързо делящи се клетъчни популации, като клетките в костния мозък, тестисите и герминалните слоеве на кожата и стомашно-чревната лигавица. Примери за този тип лекарства са дапсон, пентамидин, флуцитозин, винкристин, винбластин, адриамицин, амфотерицин В, комбинации триметоприм/сулфонамиди, нуклеозидни аналози и хидроксиурея.

Тъй като ганцикловир се екскретира през бъбреците (раздел 5.2.) токсичността може да бъде засилена при едновременно приложение на валганцикловир с лекарства, които могат да намалят бъбречния клирънс на ганцикловир и по този начин да увеличат експозицията му. Бъбречният клирънс на ганцикловир може да се инхибира по два механизма: (а) нефротоксичност, предизвикана от лекарства като цидофовир и фоскарнет и (б) конкурентно инхибиране на активната тубулна секреция в бъбреците от напр. други нуклеозидни аналози.

Поради това едновременното приложение на всички тези лекарства с валганцикловир трябва да се има предвид, само ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

4.6. Бременност и кърмене

Няма данни от употребата на Valcyte при бременни жени. Активният му метаболит ганцикловир лесно преминава през плацентата при човека. Въз основа на фармакологичния му механизъм на действие и репродуктивната токсичност, наблюдавана при проучванията върху животни с ганцикловир (виж раздел 5.3. Предклинични данни за безопасност), може да се приеме, че има теоретичен риск от тератогенност при хора.

Valcyte не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако терапевтичната полза за майката надхвърля потенциалния риск от тератогенно увреждане на детето.

Жени в детородна възраст трябва да се съветват да използват ефективно контрацептивно средство по време на лечение. Мъжете трябва да се съветват да прилагат бариерен метод на контрацепция по време и в продължение на най-малко 90 дни след лечение с Valcyte, освен ако не са сигурни, че партньорката им не е изложена на риск от забременяване (виж раздел 5.2. Предклинични данни за безопасност).



Не е известно дали ганцикловир се екскретира в кърмата, но възможността ганцикловир да се екскретира в млякото и да предизвика сериозни нежелани лекарствени реакции в кърмачето не може да се отхвърли. Поради това кърменето трябва да бъде прекъснато.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания на ефектите върху способността да се шофира и да се работи с машини.

При употребата на Valcyte и/или ганцикловир се съобщава за гърчове, седация, замаяване, атаксия и/или объркване. Ако възникнат, тези ефекти може да повлияят изпълнението на задачи, изискващи бдителност, включително способността на пациентите за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани реакции

Валганцикловир е прекурсор на ганцикловир, който след перорално приложение бързо и в голяма степен се метаболизира до ганцикловир. Поради това може да се очакват нежеланите ефекти, свързани с употребата на ганцикловир, да се появят при валганцикловир. Всички нежелани ефекти, наблюдавани по време на клиничните изпитвания с валганцикловир, преди това са били наблюдавани с ганцикловир. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции след приложение на валганцикловир са неутропения, анемия и диария.

Пероралните лекарствени форми на валганцикловир и ганцикловир са свързани с по-висок риск от диария в сравнение с интравенозното приложение на ганцикловир. Освен това приложението на валганцикловир е свързано с по-висок риск от неутропения и левкопения в сравнение с перорално приложението на ганцикловир.

Тежка неутропения ($< 500 \text{ ANC}/\mu\text{L}$) е наблюдавана по-често при пациенти с CMV ретинит, лекувани с валганцикловир, отколкото при болни с трансплантация на солиден орган, получавали валганцикловир или ганцикловир перорално.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, съобщени по време на клиничните изпитвания с валганцикловир, ганцикловир, приложен перорално, или ганцикловир, приложен интравенозно, е представена в таблицата по-долу. Изброените нежелани реакции са съобщени по време на клиничните изпитвания при пациенти със СПИН за въвеждащо или поддържащо лечение на CMV ретинит или при болни с трансплантация на черен дроб, бъбрек или сърце, за профилактика на CMV заболяване. Терминът (тежки) в скобите в таблицата показва, че нежеланата реакция е била съобщена при пациенти с лек/умерен интензитет и като тежка/животозастрашаваща при тази специфична честота.

Инфекции и паразитози: Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Орална кандидоза, сепсис (бактериемия, вирусемия), целулит, инфекции на пикочните пътища
Кръв и лимфни нарушения: Много чести ($\geq 1/10$): Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Не чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	(тежка) неутропения, анемия. тежка анемия, (тежка) тромбоцитопения, (тежка) левкопения, (тежка) панцитопения Подтискане на костния мозък
Нарушения на имунната система: Не чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	анафилактична реакция
Метаболитни и хранителни нарушения: Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Намален апетит, анорексия



Психиатрични нарушения: Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Не чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Депресия, тревожност, объркване, абнормно мислене ажитация, психотични нарушения
Нарушения на нервната система: Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Не чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Главоболие, безсъние, (дисгеузия) нарушение на вкуса, хипоестезия, парестезия, периферна невропатия, замайване (с изключение на вертиго), гърчове тремор
Нарушения на очите: Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Не чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Макуларен оток, отлепване на ретината, плуващи обекти в стъкловидното тяло, очна болка абнормно зрение, конюнктивит
Нарушения на ушите и лабиринта: Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Не чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	болка в ушите глухота
Сърдечни нарушения: Не чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	аритмия
Съдови нарушения: Не чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	хипотензия
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения: Много чести ($\geq 1/10$): Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	диспнея кашлица
Стомашно-чревни нарушения: Много чести ($\geq 1/10$): Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Не чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Диария Гадене, повръщане, коремна болка, болка в горните отдели на корема, диспепсия, запек, метеоризъм, дисфагия опъване на корема, разязвявания в устата, панкреатит
Хепато-билиарни нарушения: Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Не чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	(тежка) абнормна чернодробна функция, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена аспартат аминотрансфераза повишена аланин аминотрансфераза
Кожа и подкожна тъкан: Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Не чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Дерматит, нощно изпотяване, сърбеж алопеция, уртикария, сухота на кожата
Мускулно-скелетни, съединително-тъканни и костни нарушения: Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Болка в гърба, миалгия, артралгия, мускулни спазми
Бъбречни и пикочни нарушения: Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Не чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	намален бъбречен креатининов клирънс, бъбречно увреждане хематурия, бъбречна недостатъчност
Нарушения на репродуктивната система и гърдите: Не чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	инфертилитет при мъжете
Общи нарушения и състояния на мястото на въвеждане: Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Умора, пирексия, ригор, болка, болка в гърдите, неразположение, астения



Изследвания:

Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

намаление на теглото, увеличение на креатинина в кръвта

4.9. Предозиране

Опит с предозиране на валганцикловир

Един възрастен пациент е развил фатално подтискане на костния мозък (медуларна аплазия) след няколко дни прилагане в дози, които са били най-малко 10 пъти по-големи от препоръчаните за степента на бъбречно увреждане, което е имал пациента (намален креатининов клирънс).

Очаква се, че предозиране на валганцикловир също би могло да доведе до повишена бъбречна токсичност (виж раздел 4.2. Дозирание и метод на приложение и раздел 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Хемодиализата или хидратирането на пациента може да бъдат от полза за намаляване на плазмените нива при предозиране на валганцикловир (виж раздел 5.2. Фармакокинетични свойства, Пациенти, подложени на хемодиализа).

Опит с предозиране на ганцикловир интравенозно

Съобщения за предозиране на ганцикловир след интравенозно приложение са получени от клинични изпитвания и от опита след пускането на продукта на пазара. В някои от тези случаи не се съобщават нежелани събития. Повечето от пациентите са имали едно или повече от следните нежелани събития:

Хематологична токсичност: панцитопения, подтискане на костния мозък, медуларна аплазия, левкопения, неутропения, гранулоцитопения.

Хепатотоксичност: хепатит, функционални чернодробни нарушения.

Бъбречна токсичност: влошаване на хематурия при пациент с предшестващо бъбречно увреждане, остра бъбречна недостатъчност, повишен креатинин.

Стомашно-чревна токсичност: коремна болка, диария, повръщане.

Невротоксичност: генерализиран тремор, гърчове.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармако-терапевтична група: АТС код: J05AB14 (анти-инфекциозни средства за системна употреба, антивирусни средства за системна употреба, антивирусни средства с пряко действие).

Механизъм на действие:

Валганцикловир е L-валилов естер (прекурсор) на ганцикловир. След перорално приложение валганцикловир бързо и в голяма степен се метаболизира до ганцикловир с помощта на чревните и чернодробните естерази. Ганцикловир е синтетичен аналог на 2'-дезоксигуанозин, който инхибира репликацията на херпес вирусите *in vitro* и *in vivo*. Чувствителните вируси при човека включват човешки цитомегаловирус (HCMV), херпес симплекс вирус-1 и -2 (HSV-1 и HSV-2), човешки херпес вирус -6, -7 и -8 (HHV-6, HHV-7 и HHV-8), Epstein-Barr вирус (EBV), варицела зостер вирус (VZV) и вируса на хепатит В.

В клетките, инфектирани с CMV, ганцикловир първоначално се фосфорилира от вирусната протеин киназа pUL97 до ганцикловир монофосфат. След това фосфорилирането се извършва от клетъчните кинази, като се получава ганцикловир трифосфат, който после бавно се метаболизира интрацелуларно. Доказано е, че трифосфатният метаболизъм се наблюдава в клетки, инфектирани с HSV- и HCMV, като времето на полуелиминиране е било съответно 18 и от 6 до 24 часа след елиминирането на екстрацелуларния ганцикловир. Тъй като



фосфорилирането зависи в голяма степен от вирусната киназа, фосфорилирането на ганцикловир се извършва преференциално в инфектираните с вирус клетки.

Вирустатичната активност на ганцикловир се дължи на инхибирането на синтеза на вирусната ДНК чрез: (а) конкурентно инхибиране на инкорпорирането на дезоксигуанозин трифосфат в ДНК от вирусната ДНК полимераза и (б) инкорпориране на ганцикловир трифосфат във вирусната ДНК, което предизвиква прекъсване или силно ограничаване на по-нататъшното удължаване на вирусната ДНК.

Антивирусна активност

Антивирусната активност на ганцикловир срещу CMV *in vitro*, измерена чрез IC₅₀, е в границите на 0.08 μM (0.02 μg/ml) до 14 μM (3.5 μg/ml).

Клиничният антивирусен ефект на Valcyte е доказан при лечение на пациенти със СПИН с новодиагностициран CMV ретинит (клинично изпитване WV15376). Отделянето на CMV в урината е намаляло от 46% (32/69) пациенти в началото на изпитването на 7% (4/55) болни след четири седмици лечение с Valcyte.

Клинична ефективност

Лечение на CMV ретинит:

Пациенти с новодиагностициран CMV ретинит са били рандомизирани за участие в едно проучване с въвеждащо лечение с Valcyte 900 мг два пъти дневно или с ганцикловир венозно 5 мг/кг два пъти дневно. Процентът на болни с прогресиране на CMV ретинита на 4-та седмица е бил сравним в двете групи – 7/70 и 7/71 пациенти с прогресиране на заболяването съответно в групите с ганцикловир венозно и валганцикловир.

След дозирането при въвеждащото лечение всички пациенти в това проучване са получавали поддържащо лечение с Valcyte в доза 900 мг дневно. Средното време от рандомизирането до прогресирането на CMV ретинита в групата, получаваща въвеждащо и поддържащо лечение с Valcyte, е било 226 (160) дни, а в групата с въвеждащо лечение с ганцикловир венозно и поддържащо лечение с Valcyte е било 219 (125) дни.

Профилактика на CMV заболяване при трансплантация:

Двойно-сляпо клинично изпитване с активен компаратор и двойна имитация е проведено при пациенти с трансплантация на сърце, черен дроб и бъбреци (болни с белодробна и стомашно-чревна трансплантация не са били включени в проучването) с висок риск от CMV заболяване (D+/R-), които са получавали Valcyte (900 мг веднъж дневно) или ганцикловир перорално (1000 мг три пъти дневно) с начало до 10 дни от трансплантацията до ден 100 след трансплантацията. Честотата на CMV заболяване (CMV синдром + заболяване с тъканна инвазия) през първите 6 месеца след трансплантацията е била 12.1% в групата с Valcyte (n = 239) в сравнение с 15.2% в групата с перорален ганцикловир (n = 125). В голямото мнозинство от случаите заболяването се е появило след прекратяване на профилактиката (след ден 100), като заболяването в групата с валганцикловир се е появило средно по-късно отколкото в групата с пероралния ганцикловир. Честотата на остро отхвърляне през първите 6 месеца е била 29.7% при пациентите, рандомизирани за лечение с валганцикловир, в сравнение с 36.0% в групата с перорално приложение ганцикловир, като честотата на загуба на присадката (0.8%) е била еквивалентна при пациентите във всяка група.

Вирусна резистентност

Вирусната резистентност към ганцикловир може да се повиши след хронично приложение на валганцикловир чрез селекция на мутации на някои от гените на вирусната киназа (UL97), отговорни за монофосфорилирането на ганцикловира, и/или гена на вирусната полимераза (UL54). Вирусите, съдържащи мутации на ген UL97, са резистентни само към ганцикловир, докато вирусите с мутации в ген UL54 са



резистентни към ганцикловир, но може да покажат кръстосана резистентност към други антивирусни средства, които също имат за мишена вирусната полимераза.

Лечение на CMV ретинит:

Генотипният анализ на CMV в изолати на полиморфонуклеарни левкоцити (PMNL) от 148 пациенти с CMV ретинит, включени в едно клинично изпитване, е показал, че 2.2%, 6.5%, 12.8% и 15.3% съдържат мутации на UL97 след съответно 3, 6, 12 и 18 месеца на лечение с валганцикловир.

Профилактика на CMV заболяване при трансплантация:

Резистентността е била проучена чрез генотипен анализ на CMV в проби на PMNL, събрани 1) в ден 100 (в края на проучването с лекарствената профилактика) и 2) в случаи, суспектни за CMV заболяване до 6 месеца след трансплантацията. От 245-те пациенти, рандомизирани да получават валганцикловир, са били анализирани 198 проби на ден 100 и не са били открити мутации на резистентност към ганцикловир. Това се сравнява с 2 мутации на резистентност към ганцикловир, открити в 103 изследвани проби (1.9%) при пациентите в групата с компаратора ганцикловир.

От 245-те пациенти, рандомизирани да получават валганцикловир, са били изследвани проби от 50 пациенти с подозрение за CMV заболяване и не са били открити мутации на резистентност. От 127-те пациенти, рандомизирани в групата с компаратора ганцикловир, са били изследвани проби от 29 пациенти с подозрение за CMV заболяване, при които са били наблюдавани две мутации на резистентност, представляващи честота на резистентност 6.9%.

5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на валганцикловир са били оценявани при HIV- и CMV-серопозитивни пациенти и при пациенти със СПИН и CMV ретинит и при болни с трансплантация на солидни органи.

Резорбция

Валганцикловир е прекурсор на ганцикловир. Той се резорбира добре от стомашно-чревния тракт и бързо и в голяма степен се метаболизира в чревната стена и черния дроб до ганцикловир. Системната експозиция на валганцикловир и преходна и ниска. Абсолютната бионаличност на ганцикловир, получен от валганцикловир, е приблизително 60% при всички изследвани популации пациенти и получената експозиция на валганцикловир е подобна на тази след интравенозно приложение (моля виж по-долу). За сравнение бионаличността на ганцикловир след перорално приложение на ганцикловир (под формата на капсули) е 6-8%.

Валганцикловир при HIV+, CMV+ пациенти:

Системната експозиция на HIV-положителни и CMV-положителни пациенти след приложение на ганцикловир и валганцикловир два пъти дневно в продължение на една седмица е:

Показател	Ганцикловир (5 мг/кг, i.v.) n = 18	Валганцикловир (900 мг, p.o.) N = 25	
		Ганцикловир	Валганцикловир
AUC _{0-12h} (µg.h/ml)	28.6 ± 9.0	32.8 ± 10.1	0.37 ± 0.22
C _{max} (µg/ml)	10.4 ± 4.9	6.7 ± 2.1	0.18 ± 0.06

Доказано е, че ефективността на ганцикловир по отношение на удължаването на времето до прогресиране на CMV ретинита корелира със системната експозиция (AUC).

Валганцикловир при пациенти с трансплантация на солидни органи:



Системната експозиция в равновесно състояние на ганцикловир при пациентите с трансплантация на солидни органи след ежедневно перорално приложение на ганцикловир и валганцикловир е:

Показател	Ганцикловир (1000 мг 3 x дн.) n = 82	Валганцикловир (900 мг, веднъж дн.) N = 161
		Ганцикловир
AUC _{0-24h} (µg.h/ml)	28.0 ± 10.9	46.3 ± 15.2
C _{max} (µg/ml)	1.4 ± 0.5	5.3 ± 1.5

Ефекти на храната:

Пропорционалност на дозата по отношение на AUC на ганцикловир след прилагане на валганцикловир в дозови граници 450 до 2625 мг е доказана само след нахранване. Когато валганцикловир е даван с храната в препоръчаната доза от 900 мг, е наблюдавано повишение както на средната AUC на ганцикловир (приблизително 30%), така и на средните стойности на C_{max} на ганцикловир (приблизително 14%) в сравнение със стойностите на гладно. Освен това интериндивидуалните разлики в експозицията на ганцикловир намаляват при приемане на Valcyte с храната. Поради това се препоръчва Valcyte да се прилага с храната (виж раздел 4.2. Дозировка и метод на приложение).

Разпределение

Поради бързото превръщане на валганцикловир в ганцикловир, свързването на валганцикловир с протеините не е определяно. Свързването на ганцикловир с плазмените протеини е било 1% - 2% при концентрации 0.5 и 51 µg/mL. Обемът на разпределение в равновесно състояние на ганцикловир след интравенозно приложение е бил 0.680 ± 0.161 L/kg (n = 114).

Метаболизъм

Валганцикловир се метаболизира бързо и в голяма степен до ганцикловир; не са открити други метаболити. При перорално приложение на белязан ганцикловир (1000 мг еднократна доза) не са открити метаболити, които да дават повече от 1% - 2% от радиоактивността във фекалиите или урината.

Елиминиране

След прилагане на Valcyte бъбречната екскреция във вид на ганцикловир чрез гломерулна филтрация и активна тубулна секреция е основният път на елиминирането на валганцикловир. Бъбречният клирънс представлява 81.5% ± 22% (n = 70) от системния клирънс на ганцикловир. Времето на полуживот на ганцикловир от валганцикловир е 4.1 ± 0.9 часа при HIV- и CMV-серопозитивни пациенти.

Фармакокинетика при специални клинични ситуации

Пациенти с бъбречно увреждане

Намалената бъбречна функция е довела до намален клирънс на ганцикловир, получен от валганцикловир, със съответното увеличение на терминалното време на полуживот. Поради това необходимо е коригиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция (виж раздел 4.2. Дозировка и метод на приложение и раздел 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Пациенти, подложени на хемодиализа

При пациенти на хемодиализа не могат да се дадат препоръки за дозиране на Valcyte 450 мг филмирани таблетки. Това е така, защото индивидуалната доза на Valcyte, необходима при тези пациенти, е по-малка от 450 мг таблетка (виж раздел 4.2. Дозировка и метод на приложение и раздел 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).



Пациенти с чернодробно увреждане

Безопасността и ефективността на Valcyte таблетки не са изследвани при пациенти с чернодробно увреждане. Чернодробното увреждане не би трябвало да повлиява фармакокинетиката на ганцикловир, тъй като той се екскретира през бъбреците и поради това не се направени специфични препоръки за дозиране.

Предклинични данни за безопасност

Валганцикловир е прекурсор на ганцикловир и поради това ефектите, наблюдавани с ганцикловир, се отнасят и за валганцикловир. Токсичността на валганцикловир в предклиничните проучвания за безопасност е била същата като наблюдаваната при ганцикловир и е била индуцирана при експозиция на нива на ганцикловир, сравними или по-ниски от тези при човека след приложение на въвеждаща доза.

Тези находки са били гонадотоксичност (загуба на клетки от тестисите) и нефротоксичност (уремия, клетъчна дегенерация), които са били необратими; миелотоксичност (анемия, неутропения, лимфоцитопения) и стомашно-чревна токсичност (клетъчна некроза на лигавицата), които са били обратими.

Другите изследвания са показали, че ганцикловир има мутагенен, канцерогенен, тератогенен, ембриотоксичен, асперматогенен (т.е. уврежда фертилността при мъжа) ефект и подтиска фертилитета при жената.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката
Povidone K30, crospovidone, microcrystalline cellulose, stearic acid.

Филмиращо покритие на таблетката
Opadry Pink YS-1-14519A, съдържащо: hypromellose, titanium dioxide (E171), macrogol 400, red iron oxide (E172), polysorbate 80

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Няма специални мерки при съхранение.

6.5. Естество и съдържание на опаковката

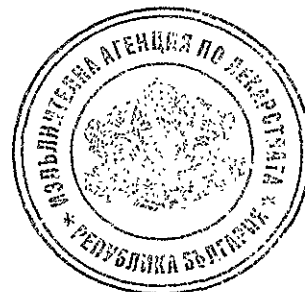
Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова капачка, устойчива на отваряне от деца, и памучен тампон.

60 таблетки.

6.6. Инструкции за употреба / работа с продукта

Всеки неизползван продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Рош България ЕООД, ул."Бяло поле" 16, 1618 София, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА в България

20040580

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА / ПОДНОВЯВАНЕ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20.12.2004 г.

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

м. юни, 2003 г.

