

[Handwritten signature]

Збирен извештај за особините на лекот



[Handwritten signature]

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Valcyte филм-обложени таблети 450 mg

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 496,3 mg valganciclovir hydrochloride, што одговара на 450 mg valganciclovir (како слободна база).

За целосна листа на ексципиенси видете во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Розеви, конвексни, овални филм-обложени таблети со втисната ознака VGC на едната и 450 на другата страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Valcyte е индициран за воведна терапија и терапија на одржување кај цитомегаловирусен (CMV) ретинитис кај возрасни пациенти заболени од синдром на стекнат имунолошки дефицит (СИДА).

Valcyte е индициран за превенција на CMV болести кај CMV-негативни возрасни пациенти и деца (на возраст од раѓање па до 18 години) со пресаден солиден орган од CMV-позитивен дарител.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Внимание – За да се избегне предозирање, неопходно е строго да се придржувате до препорачаното дозирање (видете делови 4.4 и 4.9).

Valganciclovir после перорална употреба брзо и екстензивно се метаболизира во ganciclovir. Перорална доза на valganciclovir од 900 mg два пати дневно терапевтски е еквивалентна со интравенска доза на ganciclovir од 5 mg/kg администрирана два пати дневно.

Лекување на цитомегаловирусен (CMV) ретинис

Возрасни пациенти

Воведна терапија за CMV ретинитис

За пациенти со активен CMV ретинитис препорачана доза на valganciclovir изнесува 900 mg (две таблети Valcyte од 450 mg) два пати дневно во тек на 21 ден. Кога е можно, таблетите треба да се земаат со храна. Продолжена воведна терапија може да го зголеми ризикот од токсичност на коскената срцевина (видете дел 4.4).

Терапија на одржување за CMV ретинитис:

После воведна терапија или кај пациенти со неактивен CMV ретинитис препорачана доза на valganciclovir изнесува 900 mg (две Valcyte таблети од 450 mg) еднаш дневно. Кога е можно, таблетата треба да се зема со храна. Кај пациенти кај кои ќе дојде до влошување на ретинитисот може да се повтори воведната терапија. Меѓутоа, треба да се обрне внимание на можна резистенција на вирусот кон лекот.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на лекот Valcyte во лекувањето на CMV ретинитис не се докажани со соодветни и добро контролирани клинички студии кај педијатриски пациенти.

Превенција на CMV болест кај пациенти со трансплантација на солиден орган

Возрасни пациенти

Кај пациенти со трансплантиран бубрег препорачана доза изнесува 900 mg (две Valcyte таблети од 450 mg) еднаш дневно, а лекувањето треба да се започне во рок од 10 дена од пресадувањето и да се продолжи до 100 дена после трансплантацијата. Профилаксата може да се продолжи до 200 дена после трансплантацијата (видете делови 4.4, 4.8 и 5.1).

Кај пациенти со трансплантиран солиден орган, исклучувајќи го бубрегот, препорачана доза изнесува 900 mg (две Valcyte таблети од 450 mg) еднаш дневно, а лекувањето треба да започне во рок од 10 дена од пресадувањето и да се продолжи 100 дена после пресадувањето.

Секогаш кога е можно таблетата треба да се зема со храна.

Педијатриска популација

Кај педијатриски пациенти со пресаден солиден орган (од раѓање па нагоре) кај кои постои ризик од развој на CMV болест, препорачана доза на лекот Valcyte употребена еднаш дневно се одредува врз основа на телесната површина (BSA) и клиренсот на креатинин (CrCL) добиена со модифицирана Schwartz-ова формула (CrCLS), а се пресметува со помош на следнава равенка:

Педијатриска доза (mg) = 7 x BSA x CrCLS (видете формула за BSA според Mosteller и за креатинин клиренс според Schwartz, во продолжение).

Ако клиренсот на креатинин пресметан според Schwartz-ова формула е поголем од 150 ml/min/1,73 m², во равенката треба да се вметне најголема вредност од 150 ml/min/1,73 m²:

BSA според Mosteller (m²) = $\sqrt{\text{висина (cm)} \times \text{тежина (kg)}} / 3600$



Клиренс на креатинин според Schwartz (ml/min/1,73 m^2) = $k \times \text{висина (cm)} / \text{креатинин во серум (mg/dl)}$

каде $k = 0,45^*$ за пациенти помлади од 2 години, $0,55$ за момчиња од 2 до 13 години и девојчиња на возраст од 2 до 16 години, и $0,7$ за момчиња на возраст од 13 до 16 години. За пациенти постари од 16 години видете дозирање за возрасни пациенти.

Наведените k -вредности се пресметани врз основа на Jaffe-ов метод на мерење на креатинин во серум и може да е потребно да се изврши корекција при употреба на ензимска метода.

*Намалување на k -вредноста можеби ќе биде потребно и во одредени субпопулации (на пример кај педијатриски пациенти со мала родилна тежина).

Кај педијатриски пациенти со пресаден бубрег препорачана доза изразена во mg која се употребува еднаш дневно ($7 \times \text{BSA} \times \text{CrCLS}$) треба да почне да се употребува во рамки на 10 дена после пресадување, а употребата мора да продолжи до 200 дена после пресадувањето.

Кај педијатриски пациенти со трансплантација на солиден орган кој не е бубрег, препорачана доза изразена во mg која се употребува еднаш дневно ($7 \times \text{BSA} \times \text{CrCLS}$) треба да почне да се употребува во рамки на 10 дена после пресадувањето, а употребата мора да продолжи до 100 дена после пресадувањето.

Сите пресметани дози треба да се заокружат на најблискиот инкремент од 25 mg со цел да се добие дозата која ќе се администрира. Ако пресметаната доза е поголема од 900 mg , треба да се употребува максимална доза од 900 mg . Пожелно е да се употребува лек во облик на орален раствор затоа што овозможува употреба на доза пресметана според горе наведената формула, меѓутоа, може да се употребат и Valcyte филм-обложени таблети ако пресметаната доза не отстапува од дозата достапна во облик на таблета повеќе од 10% и ако пациентот може да ја проголта таблетата. На пример, ако пресметаната доза е помеѓу 405 mg и 495 mg , може да се зема една таблета од 450 mg .

Се препорачува редовно да се контролира нивото на креатинин во серум и да се земе во предвид промената на висината и телесната тежина и по потреба да се прилагоди дозата во текот на периодот на профилакса.

Упатство за посебно дозирање

Пациенти со оштетена функција на бубрези:

Потребно е внимателно да се следи нивото на креатинин во серумот или клиренсот на креатинин. Дозата треба да се прилагодува според клиренс на креатинин, како што е прикажано во следната табела (видете делови 4.4 и 5.2).

Проценката на нивото на клиренс на креатинин (ml/min) може да се поврзе со вредности на креатинин во серум според следнава формула:

За мажи = $(140 - \text{возраст [години]} \times (\text{телесна тежина [kg]})) / (72) \times (0,011 \times \text{серумски креатинин [микромол/L]})$

За жени = $0,85 \times \text{вредност за мажи}$

Клиренс на креатинин (ml/min)	Почетна доза на valganciclovir	Valganciclovir во доза за одржување/превенција
≥ 60	900 mg (2 таблети) два пати на ден	900 mg (2 таблети) еднаш дневно
40-59	450 mg (1 таблета) два пати на ден	450 mg (1 таблета) еднаш дневно
25-39	450 mg (1 таблета) еднаш дневно	450 mg (1 таблета) секој втор ден
10-24	450 mg (1 таблета) секој втор ден	450 mg (1 таблета) два пати неделно
< 10	Не е препорачано	Не е препорачано

Пациенти на хемодијализа:

За пациенти на хемодијализа (клиренс на креатинин < 10 ml/min) не може да се даде препорака за дозирање. Затоа Valcyte филм-обложениите таблети не смее да се употребуваат кај такви пациенти (видете делови 4.4 и 4.5).

Пациенти со оштетена функција на црн дроб:

Ефикасноста и безбедноста на Valcyte таблетите не е испитувана кај пациенти со оштетена функција на црниот дроб (видете дел 5.2).

Педијатриска популација:

Дозирање кај педијатриски пациенти со пресаден солиден орган е индивидуално, а се базира врз основа на бубрежната функција како и висината и тежината на пациентот.

Постари пациенти:

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста на лекот Valcyte кај оваа популација на пациенти.

Пациенти со тешка леукопенија, неутропенија, анемија, тромбоцитопенија и панцитопенија:

Пред почетокот на лекувањето видете дел 4.4.

Ако дојде до значаен пад на бројот на крвните клетки во текот на лекувањето со лекот Valcyte, потребно е да се размисли за лекување со хематопоеетски фактори на раст и/или прекинување на доза (видете дел 4.4).

Начин на употреба

Valcyte се употребува перорално и треба да се зема со храна секогаш кога тоа е можно (видете дел 5.2).

Кај педијатриските пациенти кои не се во можност да ја проголтаат Valcyte филм-обложена таблета може да се даде Valcyte прашок за орален раствор.



Мерки за претпазливост кои треба да се превземат пред ракување со лекот или употреба на лекот

Таблетите не смеат да се кршат ниту пак да се дробат. Бидејќи се смета дека Valcyte е потенцијално тератоген и канцероген за луѓе, при ракувањето со скршени таблети потребна е претпазливост (видете дел 4.4). Избегнувајте директен контакт со кожа или слезница со скршена или здробена таблета. Ако сепак дојде до контакт, кожата темелно да се измие со сапун и вода, а очите добро да се измијат со стерилна вода или, ако немате стерилна вода тогаш со обична вода.

4.3 Контраиндикации

Valcyte е контраиндициран кај пациенти со пречувствителност кон valganciclovir, ganciclovir или кон некоја од помошните супстанции наведени во делот 6.1.

Заради сличноста на хемиската структура на valganciclovir (активна компонента на лекот Valcyte) со онаа на aciclovir и valaciclovir, помеѓу тие лекови можна е вкрстена реакција на пречувствителност. Затоа Valcyte е контраиндициран кај пациенти со пречувствителност на aciclovir и valaciclovir.

Valcyte е контраиндициран во тек на доење (видете дел 4.6).

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Пред почетокот на лекувањето со valganciclovir пациентките треба да бидат предупредени за можни ризици за плодот. Во студиите на животни, ganciclovir се покажал мутаген, тератоген, асперматоген и канцероген, а делувал супресивно на женската плодност. Затоа Valcyte треба да се смета за потенцијално тератоген и канцероген за луѓето и може да биде причинител за вродени маани и карцином (видете дел 5.3). Исто така, се смета дека Valcyte привремено или трајно ја инхибира сперматогенезата. Жените во репродуктивен период треба да бидат предупредени да употребуваат ефикасна контрацепција додека се лекуваат. Мажите треба да се советуваат во текот на лекувањето и најмалку 90 дена после завршување на лекувањето да употребуваат механичка контрацептивна заштита, освен доколку е сигурно дека жената не може да забремени (видете делови 4.6, 4.8 и 5.3).

Valganciclovir долгорочно може да биде канцероген и репродуктивно токсичен.

Кај пациенти лекувани со лекот Valcyte (и ganciclovir) забележани се тешка леукопенија, неутропенија, анемија, тромбоцитопенија, панцитопенија, депресија на коскена срцевина и апластична анемија. Лекувањето не смее да започне ако апсолутниот број на неутрофили е помал од 500 клетки/ μl , број на тромбоцити е помал од 25 000 μl или ако нивото на хемоглобин е помало од 8 g/dl (видете делови 4.2 и 4.8).

Кога профилаксата трае подолго од 100 дена, треба да се земе во предвид можниот ризик за појава на леукопенија и неутропенија (видете делови 4.2, 4.8, и 5.1).

Valcyte треба внимателно да се употребува кај пациенти со претходно веќе постоечка хематолошка цитопенија или хематолошка цитопенија поврзана со употреба на лекови во анамнеза, и кај пациенти кои примаат терапија со зрачење.

Во текот на лекувањето потребно е редовно да се следи комплетна крвна слика и број на тромбоцити. Кај пациенти со оштетена функција на бубрезите и педијатриски пациенти потребен е интензивен хематолошки надзор, најмалку секој пат кога пациентот ќе дојде на контрола во клиниката за трансплатација. Кај пациенти кај кои ќе се јави тешка леукопенија, неутропенија, анемија и/или тромбоцитопенија се препорачува да се размисли за лекување со хематопоеетски фактор на раст и/или изоставување на доза (видете дел 4.2).

Биорасположливоста на ganciclovir после употреба на една доза од 900 mg valganciclovir изнесува приближно 60%, во споредба со приближно 6% после перорална употреба на 1000 mg ganciclovir (во облик на капсула). Прекумерна изложеност на ganciclovir може да се поврзе со несакани реакции опасни по живот. Затоа при воспоставување на терапија при преод од почетна терапија на терапија на одржување како и кај пациенти кои од перорален облик на ganciclovir можат да прејдат на valganciclovir се советува внимателно придржување на препорачаните дози затоа што Valcyte не ги заменува капсулите на ganciclovir по правилото еден за еден. Пациентите кои преоѓаат од капсули ganciclovir на Valcyte треба да бидат предупредени за ризик од предозирање ако земат повеќе Valcyte таблети отколку што е пропишано (видете делови 4.2 и 4.9).

Кај пациенти со оштетена функција на бубрезите потребно е да се изврши прилагодување на дозата врз основа на клиренсот на креатинин (видете делови 4.2 и 5.2).

Valcyte филм-обложени таблети не смеат да се употребуваат кај пациенти кои се на хемодијализа (видете делови 4.2 и 5.2).

Кај пациенти кои земале imipenem-cilastatin и ganciclovir пријавени се конвулзии. Valcyte не смее да се употребува истовремено со imipenem-cilastatin, освен ако можниот бенефит го надминува можниот ризик (видете дел 4.5).

Пациенти лекувани со лекот Valcyte и (а) didanosine, (б) лекови кои се познати како миелосупресиви (на пример zidovudine) или (в) лекови кои влијаат на функцијата на бубрезите треба внимателно да се следат за да се забележат знаци на додатна токсичност (видете делови 4.5).

Во контролирана клиничка студија за употреба на valganciclovir за профилакса на CMV болест при трансплантација, како што детално е опишано во делот 5.1, не опфаќала пациенти со пресадени бели дробови и црева. Затоа искуството кај овие пациенти е ограничено.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Интеракции на лековите со valganciclovir



Не се спроведени студии на интеракции *in vivo* на други лекови со Valcyte. Бидејќи valganciclovir обемно и брзо се метаболизира во ganciclovir, за valganciclovir може да се очекуваат интеракции типични за ganciclovir.

Интеракции на лековите со ganciclovir

Imipenem-cilastatin

Кај пациенти кои истовремено употребувале imipenem-cilastatin и ganciclovir пријавени се конвулзии. Овие лекови не смеат да се употребуваат истовремено, освен ако можниот бенефит не го надминува можниот ризик (видете дел 4.4).

Probenicid

Истовремена употреба на probenicid со перорален облик на ganciclovir резултирал со статистички значајно намалување на реналниот клиренс на ganciclovir (20%) што води до статистички значајно зголемување на изложеноста на лекот (40%). Овие промени се совпаѓаат со механизмот на интеракција кои вклучуваат конкуренција за бубрежна тубуларна екскреција. Затоа, пациентите кои земаат probenicid и Valcyte треба да бидат под внимателен надзор за да се забележат можни знаци на токсичност од лекот ganciclovir.

Trimethoprim

Не се забележани клинички значајни фармакокинетски интеракции кога орален ganciclovir се употребувал во комбинација со trimethoprim. Сепак постои можност за зголемена токсичност затоа што двата лека се познати миеолсупресиви, па затоа може да се употребуваат истовремено само ако можниот бенефит го надминува можниот ризик.

Mycophenolate Mofetil

Бидејќи и mycophenolate mofetil (ММФ) и ganciclovir можат да предизвикаат неутропенија и леукопенија, пациентите треба да се следат за да се забележат можни знаци на додатна токсичност.

Stavudine

Не се забележани клинички значајни интеракции за време на истовремена употреба на stavudine и орален облик на ganciclovir.

Zidovudine

Кога zidovudine се употребува истовремено со орален ganciclovir, забележано е мало (17%), но статистички значајно зголемување на AUC на zidovudine. Забележан е тренд на пониски концентрации на ganciclovir кога се употребувал заедно со zidovudine, и покрај тоа што ова не било статистички значајно. Меѓутоа, со оглед на тоа што и zidovudine и ganciclovir имаат потенцијал да предизвикаат неутропенија и анемија, некои пациенти можеби нема да можат да поднесат истовремена терапија со цела доза (види дел 4.4).

Didanosine

Утврдено е дека концентрациите на didanosine во плазмата соодветно се зголемуваат кога се администрира заедно со ganciclovir (и при интравенска и при перорална употреба). При перорални дози на ganciclovir од 3 и 6 g/ден, забележано е зголемување на AUC на didanosine во опсег од 84 до 124% и исто така при интравенски дози од 5 и 10mg/kg/дневно забележано е зголемување на AUC на didanosine во опсег од 38 до 67%. Немало клинички

значаен ефект врз концентрацијата на ganciclovir. Сепак, пациентите треба да бидат внимателно следени за да се забележат можни знаци на токсичност на didanosine.

Останати антиретровирусни лекови (вклучувајќи терапија за HIV, HBV/HCV)

При клинички релевантни плазматски концентрации на ganciclovir и други антивирусни лекови за инхибиција на вирусот на хумана имунодефициенција (HIV) или HBV/HCV, малку е веројатно дека ќе дојде до синергистички или антагонистички ефект на активноста на ganciclovir или на другите антивирусни лекови.

Потенцијалот за метаболички интеракции на valganciclovir или ganciclovir е мал бидејќи цитохром P450 не е вклучен во метаболизмот на valganciclovir ниту на ganciclovir. Освен тоа, ganciclovir не е супстрат на Р-гликопротеин ниту пак делува на UDP-глукуронозилтрансфераза (ензим UGT). Затоа се смета дека малку се веројатни метаболички интеракции и интеракции при транспорт на лековите помеѓу valganciclovir или ganciclovir и следните групи на антивирусни лекови:

- Не-нуклеозидни инхибитори на реверзна транскриптаза (NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors), на пример rilpivirine, etravirine, efavirenz
- Инхибитори на протеаза, на пример darunavir, bosceprevir и telaprevir
- Инхибитори на влез (инхибитори на фузија и антагонисти на CCR5 корецептори), на пример enfuvirtide и maraviroc
- Инхибитори на трансфер на обвивка на HIV интеграза (INSTI, integrase strand transfer inhibitor), на пример raltegravir

Со оглед на тоа што ganciclovir се елиминира преку бубрезите по пат на гломеруларна филтрација и активна тубуларна секреција (види дел 5.2), истовремена употреба на valganciclovir со антиретровирални лекови кои имаат ист пат на елиминација преку тубуларна секреција, може да се промени плазматската концентрација на valganciclovir и/или истовремено употребениот лек. Некои примери се нуклеозидни и нукелотидни аналог инхибитори на реверзна транскриптаза (NRTIs - nucleos(t)ide analogue reverse-transcriptase inhibitors) (вклучувајќи ги и оние кои се употребуваат за лекување на HBV), на пример lamivudine, emtricitabine, tenofovir, adefovir и entecavir. Бубрежниот клиренс на ganciclovir може да биде инхибиран и заради нефротоксичноста предизвикана од лекови како што се cidofovir, foscarnet и NRTIs (на пример tenofovir, adefovir). Истовремена употреба на valganciclovir со било кој од тие лекови може да се примени само ако можниот бенефит го надминува можниот ризик (видете дел 4.4).

Останати можни интеракции со лековите

Токсичноста може да се зголеми ако valganciclovir се дава истовремено или непосредно пред или после други лекови кои инхибираат репликација на популација на клетки кои брзо се делат, како што се оние од коскената срцевина, тестиси, епидермис на кожа и слuzница на дигестивниот систем. Примери за такви видови на лекови се dapsone, pentamidine, flucytosine, vincristine, vinblastine, adriamycin, amphotericin B, trimethoprim/сулфа комбинации, аналози на нуклеозиди, hidroxyurea и пегилиран интерферон/ribavirin (со или без bosceprevir или telaprevir).



Истовремена употреба на valganciclovir со сите тие лекови може да се примени само ако можниот бенефит го надминува можниот ризик (видете дел 4.4).

4.6 Плодност, бременост и доење

Контрацепција кај мажи и жени

Жените во репродуктивен период мора да бидат предупредени дека во текот на лекувањето треба да употребуваат ефикасна контрацепција. Мажите мораат да се советуваат да во текот на лекувањето со лекот Valcyte и барем 90 дена после завршување на лекувањето да употребуваат механичка заштита, освен ако е сигурно дека партнерката не може да забремене (видете дел 5.3).

Бременост

Нема податоци за употреба на лекот Valcyte кај бремени жени. Неговиот активен метаболит ganciclovir лесно проаѓа низ хуманата плацента. Врз основа на фармаколошкиот механизам на делување и репродуктивната токсичност забележана во студии за ganciclovir врз животни (видете дел 5.3) постои теоретски ризик од тератогеност кај луѓето. Valcyte не смее да се употребува во тек на бременост освен ако терапевтскиот бенефит за мајката го надминува можниот тератоген ефект за детето.

Доење

Не е познато дали ganciclovir се излучува во мајчиното млеко и затоа не смее да се отфрли таа можност и можноста за предизвикување на сериозни несакани реакции кај доенчето. Затоа доењето мора да се прекине (видете дел 4.3).

Плодност

Податоци за делување на valganciclovir врз плодната на луѓето не се достапни. Заради брза и обемна конверзија на valganciclovir во ganciclovir во телото, студиите за плодност со valganciclovir не биле повторувани. Врз основа на студии врз животни ganciclovir се поврзува со намалена плодност (видете дел 5.3).

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Не се спроведени студии за влијание на овој лек врз способноста за управување на возила и ракување со машини.

За време на употреба на лекот Valcyte и/или ganciclovir пријавени се конвулзии, седација, зашеметеност, атаксија и/или конфузија. Ако дојде до овие појави, тие можат да влијаат на задачи кои бараат внимателност, вклучувајќи ја способноста на пациентот да управува со возило или да ракува со машини.

4.8 Несакани дејства

а. Краток опис на безбедносниот профил

Valganciclovir е пролек на ganciclovir и после перорална примена брзо и екстензивно се метаболизира во ganciclovir. Познати несакани реакции поврзани со употреба на

ganciclovir можат да се очекуваат и при употреба на valganciclovir. Сите несакани реакции забележани во клиничките студии за valganciclovir веќе биле забележани и при употреба на ganciclovir.

Најчести пријавени несакани реакции после употреба на valganciclovir кај возрасни се неутропенија, анемија и дијареа.

Valganciclovir се поврзува со зголемен ризик од дијареа во однос на интравенски администриран ganciclovir. Освен тоа, во споредба со орален ganciclovir, valganciclovir се поврзува со зголемен ризик од неутропенија и леукопенија.

Тешка неутропенија (АБН < 500 клетки/ μ l) често е забележана кај пациенти со СИДА и CMV ретинитис кои се лекуваат со valganciclovir во споредба со пациенти со пресаден солиден орган кои употребуваат valganciclovir (видете дел 4.4).

Во следната табела прикажана е зачестеноста на несакани реакции пријавени во клиничките студии за valganciclovir, орален ganciclovir или интравенски ganciclovir. Наведените несакани реакции пријавени се во клиничките студии за воведно лекување или терапија на одржување за CMV ретинитис кај пациенти со СИДА, односно студии на профилакса за CMV болести кај пациенти со пресаден црн дроб, бубрег или срце. Изразот (тежок, тешка) во загради во табелата го означува интензитетот на одредени несакани реакции во наведената категорија на зачестеност пријавен и како благ/умерен и како тежок/живото-загрозувачки.

Кога кај возрасни пациенти со пресаден бубрег и висок ризик од CMV болести (D+/P-) профилаксата е продолжена на 200 дена, вкупниот безбедносен профил на лекот Valcyte не се променил. Инциденцата на пријавени случаи на леукопенија била нешто поголема во групата која лекот го употребувала во тек на 200 дена, додека инциденцата на неутропенија, анемија и тромбоцитопенија била слична во двете групи.

6. Табеларен приказ на несакани реакции

Во рамките на секоја група на зачестеност, несаканите реакции се прикажани според тоа како се намалува сериозноста.

Органски систем	Многу често ($\geq 1/10$)	Често ($\geq 1/100$ до <1/10)	Невообичаено ($\geq 1/1000$ до <1/100)	Ретко ($\geq 1/10\ 000$ до <1/1000)
Инфекции и инфестации		Орална кандидијаза, сепса (бактериемија, виремија), целулитис, инфекција на уринарен систем		
Нарушување на крвта и лимфниот систем	(Тешка) неутропенија, анемија	(Тешка) анемија, (тешка) тромбоцитопенија, (тешка) леукопенија, (тешка)	Слабост на коскената срцевина	Апластична анемија



		панцитопенија		
Нарушување на имунолошки систем			Анафилактичка реакција	
Нарушување на метаболизмот и исхраната		Намален апетит, анорексија		
Психијатриски нарушувања		Депресија, анксиозност, конфузија, нарушено размислување	Агитација, психички нарушувања, халуцинации	
Нарушување на нервен систем		Главоболка, несоница, дисгеузија (нарушување на чувство за вкус), хипоестезија, парестезија, периферна невропатија, зашеметеност, конвулзии	Тремор	
Нарушување на очите		Макуларен едем, одвојување на ретина, скотоми заради опациетет на стаклесто тело, болка во око	Нарушување на видот, коњуктивитис	
Нарушување на увото и лабиринтот		Болка во уво	Глувост	
Нарушување на срцето			Аритмија	
Нарушување на крвните садови			Хипотензија	
Нарушување на респираторниот систем, гради и средоградие	Диспнеа	Кашлица		
Нарушување на дигестивниот систем	Дијареа	Мачнина, повраќање, болка во абдомен, болка во горниот дел од абдоменот, диспепсија, констипација, флатуленција, дисфагија	Дистензија на абдомен, улцери во уста, панкреатитис	
Нарушување на црниот дроб и жолчката		(Тешко) нарушување на функцијата на црниот дроб, зголемено ниво на алкална фосфатаза во крвта, зголемено	Зголемено ниво на аланин аминотрансфераза	

		ниво на аспартат аминотрансфераза		
Нарушување на кожата и поткожното ткиво		Дерматитис, ноќно потење, пруритис	Алопеција, уртикарија, сува кожа	
Нарушување на мускуло-скелетно ткиво и сврзно ткиво		Болка во грбот, мијалгија, атралгија, спазам на мускули		
Нарушување на бубрезите и уринарниот систем		Намален бубрежен клиренс на креатинин, нарушување на бубрежната функција	Хематурија, слабост на бубрези	
Нарушување на репродуктивниот систем и дојки			Машка неплодност	
Општи нарушувања и реакција на место на употреба		Замор, треска, зголемена телесна температура, болка, болка во гради, омалаксаност, астенија		
Анализи		Намалена телесна тежина, зголемено ниво на креатинин во крвта		

Тешка тромбоцитопенија може да биде поврзана со крварење кое може да биде опасно по живот.

Одвојување на ретината е пријавено само кај пациенти со СИДА кои примале Valcyte за лекување на CMV ретинитис.

в. Педијатриска популација

Valcyte е испитуван кај 179 педијатриски пациенти со пресаден солиден орган кај кои постоело ризик за развој на CMV болест (на возраст од 3 недели до 16 години) и кај 133 новороденчиња со симптоматска конгенитална CMV болест (на возраст од 2 до 31 ден), при што изложеноста на ganciclovir се движела во интервал од 2 до 200 дена.

Најчести пријавени несакани реакции на лекувањето кај педијатриски клинички студии биле дијареа, мачнина, неутропенија, леукопенија и анемија.

Помеѓу пациентите кои имале трансплантација на солиден орган, вкупниот безбедносен профил бил сличен кај педијатриските и возрасните пациенти. Меѓутоа, зачестеноста на одредени несакани реакции, како што се инфекција на горните респираторни патишта, треска, болка во абдомен и дизурија, кои се карактеристични за педијатриска популација, била поголема кај педијатриските пациенти во однос на возрасните пациенти.



Инциденцата на пријавени случаи на неутропенија исто така била нешто поголема во двете студии спроведени со педијатриски пациенти кои примиле пресаден солиден орган во однос на возрасни пациенти, но не постоела корелација помеѓу неутропенија и инфективни несакани реакции кај педијатриски пациенти.

Кај педијатриски пациенти со пресаден бубрег продолжување на изложеноста на valganciclovir на 200 дена не било поврзано со вкупното зголемување на инциденцата на несакани реакции. Инциденца на тешка неутропенија (ABN $<500/\mu\text{l}$) била поголема кај педијатриски пациенти со пресаден бубрег кои се лекувани до 200 дена отколку кај педијатриски пациенти со пресаден бубрег кои се лекувани до 100 дена и возрасни пациенти со пресаден бубрег лекувани 100 или 200 дена (видете дел 4.4).

Достапни се само ограничени податоци кај новороденчиња и доенчиња со симптоматска конгенитална CMV инфекција третирани со лекот Valcyte, но се чини дека безбедносниот профил е во согласност со познатиот безбедносен профил на valganciclovir/ganciclovir.

Пријавување на сомнеж за несакани реакции

После добивање на одобрение за ставање на лек во промет, значајно е да се пријавуваат сомнежи за несакани реакции. На овој начин се овозможува континуирано следење на односот бенефит/ризик од употребата на лекот. Здравствените работници се повикуваат да пријавуваат секаков сомнеж за несакана реакција на лекот до Агенцијата за лекови и медицински средства на Р.Македонија.

4.9 Предозирање

Искуство со предозирање на valganciclovir

Кај еден возрасен пациент се развила депресија на коскената срцевина со фатален исход (медуларна аплазија) неколку дена после администрирање на доза која била најмалку 10 пати поголема од препорачаната за степенот на оштетување на бубрезите кај тој пациент (намален клиренс на креатинин).

Се претпоставува дека предозирање со valganciclovir би можело исто така да резултира со зголемена бубрежна токсичност (види делови 4.2 и 4.4).

Кај пациенти кои примиле прекумерна доза на valganciclovir може да помогне хемодијализа и хидратација за да се намали нивото на лекот во крвната плазма (видете дел 5.2).

Искуство со предозирање на интравенски употребен ganciclovir

Извештаите од предозирање со интравенски администриран ganciclovir се добиени од клинички испитувања и искуство после ставање на лекот во промет. Во некои од овие случаи не се пријавени несакани дејства. Најголем дел од пациентите доживеале еден или повеќе од следниве несакани дејства:

- *Хематолошка токсичност:* панцитопенија, депресија на коскената срцевина, медуларна аплазија, леукопенија, неутропенија, гранулоцитопенија
- *Хепатотоксичност:* хепатитис, нарушување на функцијата на црниот дроб

- *бубрежна токсичност*: влошување на хематурија кај пациенти со претходно постоечко оштетување на бубрезите, акутна слабост на бубрезите, зголемено ниво на креатинин.
- *Гастроинтестинална токсичност*: абдоминална болка, дијареа, повраќање.
- *Невротоксичност*: општ тремор, конвулзија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: антивирални лекови за системска употреба, нуклеозиди и нуклеотиди, исклучувајќи ги инхибиторите на реверзна транскриптаза, АТС код: J05A B14

Механизам на дејство

Valganciclovir е L-валил естер (пролек) на ganciclovir. После перорална администрација брзо и екстензивно се метаболизира во ganciclovir со помош на интестиналните и хепаталните естерази. Ganciclovir е синтетски аналог на 2'-deoxyguanosine кој *in vitro* и *in vivo* ја инхибира репликацијата на херпес вирусите. Сензитивните хумани вируси ги вклучуваат хуманиот цитомегаловирус (HCMV), херпес симплекс вирусот-1 и -2 (HSV-1 и HSV-2), хуман херпес вирусот 6, 7 и 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barr вирусот (EBV), varicella-zoster вирусот (VZV) и хепатитис Б вирусот (HBV).

Кај клетките инфицирани со CMV, ganciclovir прво се фосфорилира до ganciclovir монофосфат со помош на вирална протеин киназа, pUL97. Понатамошната фосфорилација се изведува со помош на клеточните кинази за да се добие ganciclovir трифосфат, кој потоа интраклеточно бавно се метаболизира. За метаболизмот на трифосфатот докажано е дека полувреме на трифосфат кај клетките заразени со HSV изнесува 18 часа, а во клетките заразени со HCMV 6 до 24 часа после отстранување на екстраклеточниот ganciclovir. Бидејќи фосфорилацијата во голема мера зависи од виралната киназа, фосфорилацијата на ganciclovir се одвива првенствено во клетките инфицирани со вирус.

Виростатската активност на ganciclovir е последица на инхибирањето на синтезата на вирална ДНК преку: (а) компетитивна инхибиција на инкорпорирање на deoxyguanosine-triphosphate во ДНК преку виралната ДНК дехидрогеназа и (б) инкорпорирање на ganciclovir трифосфат во вирална ДНК предизвикувајќи прекин, или во голема мера ограничувајќи ја натамошната елонгација на виралната ДНК.

Антивирусна активност

Антивирусната активност *in vitro*, измерена како IC₅₀ ganciclovir за делување на CMV се движи во интервал од 0,08 µM (0,02 µg/ml) до 14 µM (3,5 µg/ml).

Клиничкото антивирусно делување на Valcyte потврдено е кај лекување на пациенти заболени од СИДА со неодамна дијагностициран CMV ретинитис. Присуството на CMV во урина бил намален од 46% (32/69) кај пациентите на почетокот на студијата на 7% (4/55) од пациентите после четири недели од лекувањето со Valcyte.



Клиничка ефикасност и безбедна употреба

Возрасни пациенти

Во една студија пациентите со новодијагностициран CMV ретинитис рандомизирани се на воведна терапија со лекот Valcyte во дози од 900 mg два пати дневно или интравенски администриран ganciclovir во доза од 5mg/kg два пати дневно. Уделот на пациенти со фотографски потврдена прогресија на CMV ретинитис после четири недели бил подеднаков во двете групи: 7/70 од пациенти кои примале интравенски ganciclovir и 7/71 од пациентите кои примале valganciclovir.

После воведна терапија сите пациенти од оваа студија примале терапија на одржување со лекот Valcyte во доза од 900 mg еднаш дневно. Просечното време од рандомизирање до прогресија на CMV ретинитис во групата која примала и воведна терапија и терапија за одржување со лекот Valcyte изнесувало 226 (160) дена, додека за групата која примала почетна терапија во вид на интравенски администриран ganciclovir и Valcyte како терапија на одржување било 219 (125) дена.

Превенција на CMV болести кај пациенти со трансплатација:

Двојно слепа, двојно маскирана, клиничка студија со активен компаратор била изведена на пациенти на кои им било трансплантирано срце, црн дроб и бубрег (во студијата не биле вклучени пациенти со трансплатација на бели дробови или гастроинтестинална трансплатација) кои имале висок ризик за развој на CMV заболување (D+/R-) кои примале или Valcyte (900 mg еднаш дневно) или перорално администриран ganciclovir (1000 mg трипати дневно) започнувајќи од десеттиот ден после трансплантацијата се до стотиот ден после трансплантацијата. Инциденцата на CMV заболувањето (CMV синдром и инвазивно заболување на ткивата), за време на првите 6 месеци после трансплантација била 12,1% во групата лекувана со Valcyte (n=239) споредено со 15,2% во групата третирана со перорално администриран ganciclovir (n=125). Најголем број на случаи на болести се јавиле после прекилот на профилаксата (после 100-тиот ден) со тоа што во групата лекувана со valganciclovir се јавуваат во просек подоцна отколку во групата третирана со перорално администриран ganciclovir. Инциденцата на акутно отфрлање во првите 6 месеци била 29,7% кај пациентите лекувани со valganciclovir во споредба со 36,0% во групата со перорално администриран ganciclovir, додека инциденцата на губење на трансплантиран орган била еднаква во двете групи и изнесувала 0,8%.

Двојно слепа, плацебо контролирана студија била спроведена кај 326 пациенти со висок ризик од развој на CMV заболување (D+/R-) на кои им бил трансплантиран бубрег за да се постигне ефикасност и безбедност на продолжувањето на CMV профилаксата со Valcyte од стотиот до двестотиот ден после трансплантацијата. Пациентите биле рандомизирани (1:1) да примаат Valcyte таблети (900 mg еднаш дневно) почнувајќи од десеттиот ден после трансплантацијата до двестотиот ден после трансплантацијата или во група која Valcyte примале до стотиот ден после трансплантацијата, следено со 100 дена употреба на плацебо.

Уделот на пациентите кај кои се развила CMV болест во тек на првите 12 месеци после пресадување прикажан е во табелата во продолжение.

Удел на пациенти со пресаден бубрег и CMV болест¹, ITT популација^A во тек на 12 месеци

	Valganciclovir 900 mg еднаш дневно 100 денови (N=163)	Valganciclovir 900 mg еднаш дневно 200 денови (N=155)	Разлика помеѓу лекуваните групи
Пациенти со потврдена CMV болест ² или сомнеж за CMV болест	71 (43,6%) (35,8%; 51,5%)	36 (23,2%) (16,8%;30,7%)	20,3 % (9,9%; 30,8%)
Пациенти со потврдена CMV болест	60 (36,8%) (29,4%; 44,7)	25 (16,1%) (10,7%; 22,9%)	20,7% (10,9%; 30,4%)

¹CMV болест се дефинира како CMV синдром или инвазивна CMV болест на ткивата. ²Потврден CMV е клинички потврден случај на CMV болест. Се претпоставува дека пациентите имаат CMV болест ако проценката не е спроведена во 52 недела и CMV болест не е потврдена пред таа временска точка.

^AРезултати добиени за 24 месеци во согласност со резултати добиени за 12 месеци: Потврдена CMV болест или сомнеж за CMV болест во групата лекувана до 100 ден после пресадување изнесува 48,5% односно 34,2% во групата лекувана 200 дена после пресадување, разликата помеѓу групите изнесувала 14,3% (3,2%, 25,3%).

(ITT популација= популација на пациенти предвидена за лекување)

CMV болест се развила во значајно помал број на високоризични пациенти со пресаден бубрег после CMV профилакса со лекот Valcyte до 200 дена после пресадување, во споредба со пациенти кои CMV профилакса со лекот Valcyte примале 100 дена после пресадување.

Степенот на преживување на пресаден орган и инциденцата на акутно отфрлање на пресаден орган докажан со биопсија биле слични кај двете лекувани групи. Стапката на преживување на графтоот на дванаесетиот месец после трансплантацијата бил 98,2% (160/163) за профилактичка терапијата во траење од 100 дена и 98,2% (152/155) за профилактичка терапијата која траела 200 дена. Во период од 24 месеци после пресадување пријавени се четири додатни случаи на губење на трансплантат, и тоа во групата лекувана 100 дена после пресадување. Инциденцата на акутно отфрлање на трансплантот потврдено со биопсија 12 месеци после пресадување била 17,2% (28/163) за профилактичка терапијата во траење од 100 дена и 11,0% (17/155) за профилактичка терапијата која траела 200 дена. Во период до 24 месеци после пресадување пријавен е еден додатен случај на акутно отфрлање на пресаден орган докажан со биопсија во групата која е лекувана 200 денови после пресадување.

Резистентност на вирус

Виралната резистенција на ganciclovir може да се јави после долгорочно дозирање со valganciclovir преку селекција на мутации на генот на виралната киназа (UL97) која овозможува монофосфорилација на ganciclovir и/или на генот на виралната полимераза (UL54). Во клинички изолати, седум законични супституции на генот UL97: M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W представуваат најчесто пријавени супституции поврзани со резистентноста на ganciclovir. Вирусите со мутации во генот UL97 отпорни се само на ganciclovir, додека вирусите со мутација на генот UL54 отпорни се на valganciclovir,



но можат да покажат вкрстена резистенција на други антивирусни лекови кои делуваат на вирусна полимераза.

Лекување на CMV ретинитис

Анализата на генотипот на CMV кај изолати на полиморфнонуклеарни леукоцити (PMNL) од 148 пациенти заболени од CMV ретинитис вклучени во една клиничка студија покажала присутност на мутација на генот UL97 кај 2,2% изолати после три месеци од лекување со valganciclovir, кај 6,5% од нив после 6 месеци од лекувањето, кај 12,8% после 12 месеци од лекувањето и 15,3% после 18 месеци од лекувањето со valganciclovir.

Превенција на CMV болести кај пациенти со трансплатација:

Студија со активен компаратор

Резистентноста била истражувана со анализа на генотипот на примероци на CMV и PMNL собрани на стотиот ден (крај на студијата за профилакса со лекот) и во случаи на суспектно CMV заболување до 6 месеци после трансплантацијата. Од 245 рандомизирани пациенти за терапија со valganciclovir, тестирани биле 198 примероци земени на 100 ден и не биле најдени мутации на резистентност на ganciclovir. Ова се споредува со 2 утврдени мутации на резистентност на ganciclovir детектирани после тестирање на 103 примероци (1,9%) од контролната група на пациенти под терапија со перорално администриран ganciclovir.

Од 245 рандомизирани пациенти за терапија со valganciclovir, тестирани биле примероци од 50 пациенти со суспектно CMV заболување и не биле најдени мутации одговорни за резистентност. Од 127 пациенти од групата која примала терапија со ganciclovir како спореден лек, биле тестирани 29 примероци од пациенти со суспектно CMV заболување, од кои биле утврдени 2 мутации на резистентност што дава инциденца на резистентност од 6,9%.

Студии на продолжена профилакса од 100 на 200 дена после трансплатација

Генотипска анализа е спроведена на вирусни гени UL54 и UL97 на вируси изолирани од 72 пациенти кои ги задоволите критериумите за анализа на резистенција: имале позитивно вирусно оптеретување (> 600 копии/ml) на крајот од профилакса и/или потврдена CMV болест до 12 месеци (52 недели) после пресадување. Три пациенти во секоја лекувана група имале утврдена мутација која предизвикува резистенција на ganciclovir.

Педијатриска популација

Лекување на CMV ретинитис

Европската агенција за лекови ја откажала обврската за спроведување на студии за лекот Valcyte во сите подгрупи на педијатриска популација за лекување на инфекции предизвикани од CMV кај имунокомпромитирани пациенти (видете дел 4.2 за информации за педијатриска употреба).

Превенција на CMV болест кај пациенти со трансплатација

Во клиничките студии фаза 2 во кои се истражувале фармакокинетиката и безбедна употреба кај деца со пресаден солиден орган (на возраст од 4 месеци до 16 години, n=63) кои примале valganciclovir еднаш дневно најдолго 100 дена во согласност со алгоритмот за

дозирање на педијатриски пациенти (видете дел 4.2), постигнатата изложеност на лекот била слична со онаа кај возрасни пациенти (видете дел 5.2). Интервалот на набљудување после лекување изнесувал 12 недели. Почетниот серолошки статус на дарителот (D) и примателот (P) во однос на CMV бил D+/P- кај 40% од случаите, D+/P+ кај 38% од случаите, D-/P+ кај 19% од случаите и D-/P- кај 3% од случаите. Присутноста на CMV е пријавена кај 7 пациенти. Забележаните несакани реакции на лекот биле слични по природа како и тие кај возрасни пациенти (видете дел 4.8).

Во студијата за подносливост фаза 4 кај педијатриски пациенти со пресаден бубрег (на возраст од 1 до 16 години, n=57) кои примале valganciclovir еднаш дневно во тек на најмногу 200 дена според алгоритмот за дозирање (видете дел 4.2) утврдена е ниска концентрација на CMV. Времетраењето на интервалот на набљудување после лекување изнесувал 24 недели. Почетен серолошки статус на дарителот (D) и примателот (P) во однос на CMV бил D+/P+ кај 45% од случаите, D+/P- кај 39% од случаите, D-/P+ кај 7% од случаите и D-/P- кај 7% од случаите и ND/P+ кај 2% од случаите. CMV виремија е пријавена кај 3 пациенти, додека кај еден пациент постоел сомнеж за CMV синдром, но тој не потврден со тест на полимеразна верижна реакција (PCR) на CMV во централна лабораторија. Забележаните несакани реакции од лекот биле со слична природа како и тие кај возрасните пациенти (видете дел 4.8).

Овие податоци ја поддржуваат екстраполацијата на податоците за ефикасност кај возрасни пациенти на деца и овозможува давање на препорака за дозирање кај педијатриски пациенти.

Во студијата фаза 1, кај која се испитувала фармакокинетика и безбедност на лекот кај пациенти со трансплатација на срце (на возраст од 3 недели до 125 дена, n=14) кои примале една дневна доза на valganciclovir во согласност со алгоритмот за дозирање за педијатриски пациенти (видете дел 4.2) 2 дена еднопосредно, постигната е експозиција на лекот која била слична со онаа кај возрасни пациенти (видете дел 5.2). Интервалот на следење после лекување изнесувал 7 дена. Безбедносниот профил бил во согласност со останатите студии спроведени кај педијатриски и возрасни пациенти, иако кај овие студии бројот на пациенти и експозицијата со valganciclovir биле ограничени.

Конгенитален CMV:

Ефикасноста и безбедноста на ganciclovir и/или valganciclovir испитувани се во две студии кај новороденчиња и доенчиња со конгенитална симптоматска инфекција со CMV.

Во првата студија, фармакокинетиката и безбедна употреба на една доза на valganciclovir (во интервал од 14-16-20 mg/kg/доза) испитувани се кај 24 новороденчиња (на возраст од 8 до 34 дена) со симптоматска конгенитална CMV болест (видете дел 5.2). Новороденчињата 6 недели примале антивирусно лекување, при што 19 од 24 пациенти примале valganciclovir по перорален пат најдолго четири недели, додека во текот на преостанатите две недели примале ganciclovir по интравенски пат. Преостанатите 5 пациенти во тек на најголемиот дел од студискиот период по интравенски пат примале ganciclovir. Кај другите испитувани се ефикасноста и безбедноста на лекувањето со valganciclovir во времетраење од шест недели во однос на лекување со ganciclovir во



времетраење од 6 месеци кај 109 новороденчиња на возраст од 2 до 30 дена со симптоматска конгенитална CMV болест. Сите новороденчиња перорално примале valganciclovir во доза од 16 mg/kg два пати дневно во тек на 6 недели. После 6 недели лекување новороденчињата биле рандомизирани во однос 1:1 за продолжување на лекување со valganciclovir со иста доза или за употреба на иста доза на плацебо до вкупно 6 месеци од лекувањето.

Моментално не се препорачува употреба на valganciclovir за оваа индикација. Дизајнот на студијата и добиените резултати не се доволни за да може да се донесе соодветен заклучок за ефикасна и безбедна употреба на valganciclovir.

5.2 Фармакокинетски својства

Фармакокинетските својства на valganciclovir испитувани се кај HIV и CMV серопозитивни пациенти, кај пациенти заболени од СИДА и CMV ретинитис и кај пациенти со пресаден солиден орган.

Апсорпција

Valganciclovir е пролек на ganciclovir. Добро се апсорбира од дигестивниот систем и брзо и екстензивно се метаболизира во ganciclovir во сидот на цревата и црниот дроб. Системската експозиција на valganciclovir е транзитна и мала. Биорасположливоста на ganciclovir од перорално употребен valganciclovir приближно изнесува 60% кај сите испитувани групи на пациенти, а резултантната експозиција на valganciclovir е слична со онаа после интравенска употреба на истиот лек (видете во продолжение).

Valganciclovir кај HIV позитивни и CMV позитивни пациенти:

Системската експозиција кај HIV позитивни и CMV позитивни пациенти после употреба на ganciclovir и valganciclovir двапати дневно во тек на една недела изнесува:

Параметар	Ganciclovir (5 mg/kg i.v) n=18	Valganciclovir (900 mg, перорално) n=25	
		Ganciclovir	Valganciclovir
AUC (0-12 часа) (µg.час/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

Се покажало дека ефикасноста на ganciclovir во однос на продолжување на времето до прогресија на CMV ретинитис е во корелација со системската експозиција на лекот (AUC).

Valganciclovir кај пациенти со пресаден солиден орган:

Во состојба на динамичка рамнотежа, системската експозиција на ganciclovir кај пациенти со пресаден солиден орган после секојдневна перорална употреба на ganciclovir и valganciclovir изнесува:

Параметар	Ganciclovir (1000 mg три пати дневно) n=82	Valganciclovir 900 mg еднаш дневно n=161
-----------	--	--

		Ganciclovir
AUC (0-12 часа) (µg.час/ml)	28,0±10,9	46,3 ± 15,2
C _{max} (µg/ml)	1,4 ± 0,5	5,3 ± 1,5

Системска експозиција на ganciclovir кај пациенти со пресадено срце, бубрег или црн дроб била подеднаква после перорална употреба на valganciclovir според алгоритам за дозирање прилагоден на функцијата на бубрезите.

Влијание на храната:

Пропорционалноста на дозата и AUC на ganciclovir после употреба на valganciclovir во интервал на дози од 450 до 2625 mg докажана е само кога лекот е употребуван со храна. При употреба на valganciclovir во препорачана доза од 900 mg со храна забележани се поголеми просечни вредности на AUC на ganciclovir (околу 30%) и поголеми средни вредности за C_{max} на ganciclovir (околу 14%) за разлика кога се употребува на гладно. Исто така, кога Valcyte се употребува со храна, се намалуваат интериндивидуалните варијации за експозиција на ganciclovir. Во клиничките студии Valcyte секогаш се употребувал со храна. Затоа се препорачува употреба на лекот Valcyte со храна (видете дел 4.2).

Дистрибуција:

Заради брза конверзија на valganciclovir во ganciclovir не е забележано врзување на valganciclovir за протеини. Врзувањето на ganciclovir за протеините на плазмата изнесувало 1-2% во концентрации од 0,5 и 51 µg/ml. Волумен на дистрибуција (V_d) на ganciclovir во состојба на динамичка рамнотежа после интравенска употреба изнесувало 0,680 ± 0,161 l/kg (n=114).

Биотрансформација:

Valganciclovir брзо и екстензивно се метаболизира во ganciclovir, притоа не се откриени други метаболити. Кај ниту еден метаболит на перорално употребен и радиоактивно означен ganciclovir (една доза од 1000 mg) во фецес или во урина измерената радиоактивност немала поголем удел од 1 до 2% .

Елиминација:

После употреба на лекот Valcyte, главен пат на елиминација на valganciclovir е излучување преку бубрези во облик на ganciclovir, гломеруларна филтрација и активна тубуларна секреција. Во системскиот клиренс на ganciclovir бубрежниот клиренс има удел од 81,5% ± 22% (n=70). Кај пациентите чиј што клиренс на креатинин изнесува (CrCl) > 60 ml/min, *post-hoc* Баесова проценка за просечен популациски привиден клиренс на ganciclovir изнесува 14,05 ± 4,13 l/h. Кај пациенти со оштетена функција на бубрезите просечниот привиден клиренс на ganciclovir изнесува 8,46 ± 1,67 l/h (CrCl помеѓу 40 и 60 ml/min) односно 7,00 ± 1,08 l/h (CrCl помеѓу 25 и 40 ml/min).

Полуживот на ganciclovir од valganciclovir кај HIV и CMV серопозитивни пациенти изнесува 4,1 ± 0,9 часа.

Фармакокинетика во посебни клинички состојби

Пациенти со оштетена функција на бубрези



Намалена функција на бубрезите резултира со намален клиренс на ganciclovir од valganciclovir, со соодветно зголемување на терминалниот полуживот. Затоа за пациенти со оштетени бубрези потребно е прилагодување на дозирањето (видете делови 4.2 и 4.4).

Пациенти на хемодијализа

Не може да се даде препорака за дозирање на Valcyte 450 mg филм-обложени таблети за пациенти на хемодијализа затоа што поединечната доза на лекот Valcyte потребна на такви пациенти е помала од таблетите со јачина од 450 mg. Затоа, Valcyte филм-обложените таблети не смеат да се употребуваат кај такви пациенти (видете делови 4.2 и 4.4).

Пациенти со оштетена функција на црниот дроб

Безбедноста и ефикасноста на Valcyte филм-обложени таблети не се испитани кај пациенти со оштетена функција на црниот дроб. Оштетувањето на црниот дроб не би требало да влијае врз фармакокинетиката на ganciclovir затоа што тој се излачува по пат на бубрезите, па затоа нема ни посебни препораки за дозирање.

Пациенти со цистична фиброза

Во фармакокинетската студија фаза 1 кај пациенти со пресадени бели дробови, од кои некои имаат цистична фиброза (CF), а некои не, 31 пациент (16 со CF/ 15 без CF) после трансплатација примал профилакса со лекот Valcyte во дози од 900 mg/ден. Студијата покажала дека цистичната фиброза значајно не влијаела на системската експозиција на ganciclovir приматели на пресадени бели дробови. Експозицијата на ganciclovir кај приматели на пресадени бели дробови била споредлива со онаа која се покажала ефикасна во превенција на CMV болести кај приматели на пресадени други солидни органи.

Педијатриска популација

Во клиничка студија од фаза 2, во која се испитувале фармакокинетиката и безбедната употреба кај деца со пресаден солиден орган (на возраст од 4 месеци до 16 години, n=63), valganciclovir се употребувал еднаш дневно во времетраење од 100 дена. Фармакокинетските параметри биле подеднакви за сите видови на органи и за сите возрастни групи и споредливи со оние кај возрастни пациенти. Биорасположливоста на лекот според моделот на популациска фармакокинетика изнесувал околу 60%. На клиренсот поволно влијаеле и телесната површина и бубрежната функција.

Во студијата фаза 1, во која се испитувале фармакокинетиката и безбедноста на лекот кај педијатриски пациенти со пресадено срце (на возраст од 3 недели до 125 дена, n=14), valganciclovir се употребувал еднаш дневно во тек на два студиски дена. Популациската фармакокинетика проценила дека просечната биорасположливост изнесува 64%.

Споредбата на резултатите од тие две студии и фармакокинетските резултати кај студии со возрастна популација покажале дека интервалите на вредностите за AUC_{0-24h} биле многу слични кај сите возрастни групи, вклучувајќи ги и возрастните пациенти. Средните вредности на AUC_{0-24h} и C_{max} исто така биле слични кај сите педијатриски возрастни групи помлади од 12 години, но забележан е и тренд на намалување на просечните вредности на AUC_{0-24h} и C_{max} во сите педијатриски возрастни групи, кои се чини дека се во корелација со

зголемување на возраста. Тој тренд бил изразен кај средните вредности на клиренсот и полуживот на лекот ($T_{1/2}$); иако таа појава е очекувана затоа што на клиренсот влијаат промената на телесната тежина, висината и бубрежната функција поврзани со раст на пациентот, на што укажува популацискиот фармакокинетски модел.

Во следната табела збирно се прикажани вредностите на AUC_{0-24h} ganciclovir од наведените две студии проценет врз основа на модел, како и просечна и стандардна вредност на девијација за AUC_{0-24h} , C_{max} , клиренс и полувреме на елиминација, во релевантни педијатриски возрасни групи во споредба со вредности кај возрасни пациенти:

Фармакокинетски параметар	Возрасни*	Деца			
		< 4 месеци (n=14)	4 месеци - ≤ 2 години (n=17)	>2 - <12 години (n=21)	≥12 - 16 години (n=25)
AUC_{0-24h} (µg·h/ml)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
Интервал AUC_{0-24h}	15,4 – 116,1	34 - 124	34 - 152	36 - 108	22 - 93
C_{max} (µg/ml)	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
Клиренс (l/h)	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
$t_{1/2}$ (h)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

*издвоено од извештај за клиничка студија PV 16000

Дозата на лекот Valcyte кој се употребувал еднаш дневно во двете претходно опишани студии одредена е врз основа на телесна површина и клиренс на креатинин (CrCl) добиена со модифицирана Шварцова формула, а се пресметува со помош на алгоритам за дозирање кој е прикажан во делот 4.2.

Фармакокинетиката на ganciclovir после употреба на valganciclovir испитувана е во две студии кај новороденчиња и доенчиња со симптоматска конгенитална CMV болест. Во првата студија биле испитувани 24 новородени деца на возраст од 8 до 34 дена кои примале ganciclovir во интравенска доза од 6 mg/kg два пати дневно. Потоа пациентите примале valganciclovir преку перорален пат, а дозата на valganciclovir прашок за орален раствор се движела помеѓу 14 mg/kg и 20 mg/kg два пати дневно, лекувањето вкупно траело 6 недели. При дози од 16 mg/kg valganciclovir прашок за перорален раствор кај новороденчиња постигната е експозиција на ganciclovir слична со онаа при употреба на интравенски ganciclovir во дози од 6 mg/kg два пати дневно, односно слична експозиција која се постигнува со ефикасна интравенска доза за возрасни од -5 mg/kg.

Во другата студија испитувани се 109 новороденчиња на возраст од 2 до 30 дена кои примале valganciclovir во облик на прашок за орален раствор во дози од 16 mg/kg два пати дневно во тек на 6 недели, а подоцна 96 од 109 пациенти вклучени во студијата биле рандомизирани за продолжување на лекувањето со valganciclovir или за употреба на плацебо во тек на 6 месеци. Меѓутоа, просечната AUC_{0-12h} била пониска во споредба со средните вредности на AUC_{0-12h} од првата студија. Во следната табела прикажани се средните вредности на AUC, C_{max} и $t_{1/2}$, вклучувајќи стандардна девијација, во споредба со вредностите кај возрасни пациенти:



Фармакокинетски параметар	Возрасни	Деца (новороденчиња и доенчиња)		
	5 mg/kg GAN Еднократна доза (n=8)	5 mg/kg GAN Два пати ден (n=19)	16 mg/kg VAL Два пати ден (n=19)	16 mg/kg VAL Два пати ден (n=100)
AUC _{0-∞} (µg·h/ml)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC _{0-12h} (µg·h/ml)	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C _{max} (µg/ml)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	-
t _{1/2}	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0,55	2,98 ± 1,26	2,98 ± 1,12

GAN= ganciclovir, i.v

VAL = valganciclovir, перорално

Овие податоци не се доволни за било каков заклучок за ефикасноста на лекот односно за донесување на препорака за дозирање на лекот кај деца со конгенитална CMV инфекција.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Valganciclovir е пролек на ganciclovir, според тоа ефектите забележани при употреба на ganciclovir важат подеднакво и за valganciclovir. Токсичноста на valganciclovir во претклиничките студии за безбедност била еднаква со онаа забележана за ganciclovir, а се јавувала при ниво на изложеност на ganciclovir слично или пониско од она кое се постигнува кај луѓе за употреба на доза за воведна терапија.

Забележана е и гонадотоксичност (губење на клетки на тестиси) и нефротоксичност (уремија, дегенерација на клетки), кои биле иреверзибилни, миелотоксичност (анемија, неутропенија, лимфоцитопенија) и гастроинтестинална токсичност (некроза на мукозните клетки), кои биле реверзибилни.

Додатни студии покажале дека valganciclovir бил мутаген, канцероген, тератоген, ембриотоксичен, аспермоген (односно штети на плодноста на мажите) и ја намалува плодноста на жената.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата

Повидон К30

Кросповидон

Микрокристална целулоза

Стеаратна киселина

Филм обвивка

Opadry ping 15B24005 содржи:

Хипромелоза

Титаниум диоксид (E171)

Макрогол 400

Железо оксид црвен (E172)

Полисорбат 80

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо

6.3 Рок на траење

3 години

6.4 Начин на чување

Нема посебни мерки за чување.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Шише од полиетилен со висока густина (HDPE) со полипропиленски безбедносен затварач за деца наполнето со памучна вата.

Големина на пакување: едно шише содржи 60 таблети.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за употреба и ракување со лек

Неупотребениот лек или отпадниот материјал треба да се отстранат во согласност со националните прописи.

7. Носител на одобрението за ставање на лек во промет

ХОФФМАНН-ЛА РОШЕ ЛТД од Швајцарија - ПРЕТСТАВНИШТВО во Р.Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

11-809/3

**9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И
ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

Датум на прво одобрение: 18.05.2005

Датум на последно обновено одобрение: 19.04.2016

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Мај 2017 година

