

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АЛВАНОЦИТ 450 mg филмирани таблетки
ALVANOCYT 450 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 496,3 mg валганцикловир (като хидрохлорид) (valganciclovir (as hydrochloride)), еквивалентен на 450 mg валганцикловир (като свободна база).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Розови, овални, двойно изпъкнали филмирани таблетки с приблизителен размер 16,7 x 7,8 mm и с гравирани надпис „J” от едната страна и „156” от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

АЛВАНОЦИТ 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 начин на приложение

Дозировка

Внимание – стриктното спазване на препоръките за дозиране е много важно, за да се избегне предозиране (вж. точки 4.4 и 4.9).

Валганцикловир бързо и в голяма степен се метаболизира до ганцикловир след перорален прием. Пероралното приложение на валганцикловир 900 mg два пъти дневно е терапевтично еквивалентно на интравенозно приложен ганцикловир 5 mg/kg два пъти дневно.

Лечение на цитомегаловирусен (CMV) ретинит

Възрастни пациенти

Въвеждащо лечение при CMV ретинит:

При пациенти с активен CMV ретинит препоръчваната доза е 900 mg валганцикловир (две таблетки АЛВАНОЦИТ 450 mg) два пъти дневно в продължение на 21 дни, като, когато е възможно, трябва да се приема с храна. Продължителното въвеждащо лечение може да увеличи риска от костномозъчна токсичност (вж. точка 4.4).

Поддържащо лечение на CMV ретинит:

След въвеждащо лечение или при пациенти с неактивен CMV ретинит препоръчваната доза е 900 mg валганцикловир (две таблетки АЛВАНОЦИТ 450 mg) веднъж дневно, като, когато е възможно, трябва да се приема с храна. Пациенти, при които ретинитът се влошава, може да

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20650044
Разрешение № BG (LH) (P) 54566
20.05.2021
Одобрение №



повторят въвеждащото лечение. Трябва обаче да се има предвид възможността за наличие на резистентност на вируса към лекарството.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на валганцикловир при лечението на CMV ретинит не са установени в адекватни и добре контролирани клинични изпитвания при педиатрични пациенти.

Профилактика на CMV заболяване при трансплантация на солиден орган:

Възрастни пациенти

При пациенти с бъбречна трансплантация препоръчаната доза е 900 mg (две таблетки АЛВАНОЦИТ 450 mg) веднъж дневно, като започне да се прилага до 10 дни след трансплантацията и продължи до 100 дни след нея. Профилактиката може да продължи до 200 дни след трансплантацията (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

При пациенти, които са получили трансплантат на сериозен орган, различен от бъбрек, препоръчаната доза е 900 mg (две таблетки АЛВАНОЦИТ 450 mg) веднъж дневно, като започне да се прилага до 10 дни след трансплантацията и продължи до 100 дни след нея.

Когато е възможно, таблетките трябва да се приемат с храна.

Педиатрична популация

При педиатрични пациенти с трансплантация на солиден орган, на възраст след раждането, изложени на риск от развитие на CMV заболяване, препоръчаната доза валганцикловир веднъж дневно се основава на площта на телесната повърхност (BSA) и креатининов клирънс (CrCl), получен по формулата на Schwartz (CrCLS), и се изчислява с помощта на уравнението по-долу:

Педиатрична доза (mg) = 7 x BSA x CrCLS (вж. по-долу формулата на Mosteller за BSA и формулата на Schwartz за креатининовия клирънс).

Ако изчисленият по Schwartz креатининов клирънс надвишава 150 mL/min/1,73m², в уравнението трябва да се използва максимална стойност 150 mL/min/1,73m²:

$$\text{Mosteller BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{ръст(cm)} \times \text{тегло(kg)}}{3600}}$$

$$\text{Schwartz креатининов клирънс (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{ръст (cm)}}{\text{серумен креатинин (mg/dl)}}$$

където k = 0,45* при пациенти под 2 години; 0,55 за момчета от 2 до <13 години и момичета от 2 до 16 години; и 0,7 за момчета от 13 до 16 години. Вижте дозирането за възрастни при пациенти над 16 години.

Дадените стойности на k се основават на метода на Jaffe за измерване на серумния креатинин и може да се наложи корекция, когато се използват ензимни методи.

*За съответните субпопулации може да е необходимо също и понижаване на стойността на k (напр. при педиатрични пациенти с ниско тегло при раждането).



При педиатрични пациенти с бъбречна трансплантация препоръчаната доза веднъж дневно в mg ($7 \times \text{BSA} \times \text{CrCLS}$) трябва да започне да се прилага до 10 дни след трансплантацията и продължи до 200 дни след нея.

При педиатрични пациенти с трансплантация на солиден орган, различен от бъбрек, препоръчаната доза веднъж дневно mg ($7 \times \text{BSA} \times \text{CrCLS}$) трябва да започне да се прилага до 10 дни след трансплантацията и продължи до 100 дни след нея.

За да се получи действителната доза за приложение, всички изчислени дози трябва да се закръглят към най-близкото повишение с 25 mg. Ако изчислената доза надвишава 900 mg, трябва да се приложи максималната доза от 900 mg. Пероралният разтвор е предпочитаната лекарствена форма, тъй като позволява да се приложи доза, изчислена според горната формула. Може обаче да се използват валганцикловир филмирани таблетки, ако изчислените дози са в рамките на 10% от наличните таблетни дози и пациентът може да преглъща таблетки. Например, ако изчислената доза е между 405 mg и 495 mg, може да се приеме една таблетка от 450 mg.

Препоръчва се редовно да се проследяват нивата на серумния креатинин и да се имат предвид промените в ръста и телесното тегло, като дозата се адаптира съответно по време на периода на профилактика.

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 в таблицата по-долу (вж. точки 4.4 и 5.2).

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

$$\text{При мъже} = \frac{(140 - \text{възраст [години]}) \times (\text{телесно тегло [kg]})}{(72) \text{ h} (0,011 \times \text{серумен креатинин [micromol/l]})}$$

При жени = 0,85 x стойността при мъжете

<i>CrCl (ml/min)</i>	<i>Въвеждаща доза валганцикловир</i>	<i>Поддържаща доза/доза при профилактика валганцикловир</i>
≥60	900 mg (2 таблетки) два пъти дневно	900 mg (2 таблетки) веднъж дневно
40-59	450 mg (1 таблетка) два пъти дневно	450 mg (1 таблетка) веднъж дневно
25-39	450 mg (1 таблетка) веднъж дневно	450 mg (1 таблетка) през 2 дни
10-24	450 mg (1 таблетка) през 2 дни	450 mg (1 таблетка) два пъти седмично
<10	Не се препоръчва	Не се препоръчва

Пациенти, подложени на хемодиализа:

Не може да се дадат препоръки за дозиране при пациенти на хемодиализа (креатининов клирънс (CrCl) <10 ml/min). Ето защо валганцикловир не трябва да се използва при тези пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане:



Безопасността и ефикасността на валганцикловир таблетки не са установени при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация:

Дозирането на педиатрични пациенти със СОР е индивидуално въз основа на функцията на бъбреците на пациента, заедно с ръста и телесното му тегло.

Пациенти в старческа възраст:

Безопасността и ефикасността не са установени при тази популация пациенти.

Пациенти с тежка левкопения, неутропения, анемия, тромбоцитопения и панцитопения:

Вижте точка 4.4. преди започване на лечението.

Ако има значително влошаване на кръвната картина по време на лечение с валганцикловир, трябва да се обмисли лечение с хематопоеични растежни фактори и/или прекъсване на приема (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

АЛВАНОЦИТ се прилага перорално, и когато е възможно, трябва да се приема с храна (вж. точка 5.2).

При педиатрични пациенти, които не могат да преглъщат АЛВАНОЦИТ таблетки, може да се приложи валганцикловир перорален разтвор.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат преди работа с лекарствения продукт или при приложение на лекарствения продукт

Таблетките не трябва да се чупят или да се мачкат. Тъй като валганцикловир се счита за потенциален тератоген и карциноген при човека, трябва да се внимава при работа със счупени таблетки (вж. точка 4.4). Трябва да се избягва директен контакт на кожата или лигавиците със счупени или натрошени таблетки. В случай на такъв контакт, мястото трябва да се измие обилно със сапун и вода, а очите да се изплакнат със стерилна вода или с обикновена вода, ако няма стерилна.

4.3 Противопоказания

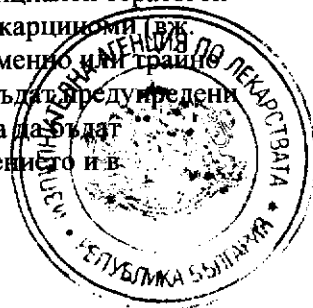
АЛВАНОЦИТ е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към валганцикловир, ганцикловир или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Поради сходство на химичната структура на валганцикловир (активното вещество на АЛВАНОЦИТ) с тази на ацикловир и валацикловир, е възможна реакция на кръстосана чувствителност между тези лекарства. Затова АЛВАНОЦИТ е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към ацикловир и валацикловир.

АЛВАНОЦИТ е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди започване на лечение с валганцикловир пациентите трябва да бъдат уведомени за потенциалните рискове за фетуса. При изпитвания върху животни ганцикловир е показал мутагенен, тератогенен, асперматогенен и карциногенен ефект, както и че той потиска фертилността при жените. Затова валганцикловир трябва да се счита за потенциален тератоген и карциноген при хора с потенциал да предизвиква вродени малформации и карциноми (вж. точка 5.3). Счита се също, че е вероятно валганцикловир да предизвиква временно или трайно инхибиране на сперматогенезата. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат предупредени да използват ефективна контрацепция по време на лечението. Мъжете трябва да бъдат предупредени да прилагат бариерен метод на контрацепция по време на лечението и в



продължение на минимум 90 дни след това, освен ако не са сигурни, че няма риск партньорката им да забременее (вж. точки 4.6, 4.8 и 5.3).

Валганцикловир има потенциал да предизвиква карциногенност и репродуктивна токсичност като късни ефекти.

При пациенти лекувани с валганцикловир (и ганцикловир) се наблюдават случаи на тежка левкопения, неутропения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, костномозъчна депресия 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 (вж. точки 4.2 и 4.8).

Когато профилактиката се удължава над 100 дни, трябва да се вземе предвид възможният риск от развитие на левкопения и неутропения (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.1).

АЛВАНОЦИТ трябва да се използва внимателно при пациенти с предшестваща хематологична цитопения или анамнеза за лекарствено-свързана хематологична цитопения и при пациенти, подложени на лъчетерапия.

Препоръчва се по време на лечението да се проследяват пълната кръвна картина и броят на тромбоцитите. Може да се наложи засилено мониториране на хематологичните показатели при пациенти с бъбречно увреждане и в педиатрията, най-малко всеки път, когато пациент посети клиниката по трансплантация. При пациенти, развиващи тежка левкопения, неутропения, анемия и/или тромбоцитопения, се препоръчва да се обмисли лечение с хематопоетични растежни фактори и/или прекъсване на приложението (вж. точка 4.2).

Бионаличността на ганцикловир след еднократна доза от 900 mg валганцикловир е около 60% в сравнение с около 6% след перорално приложение на 1000 mg ганцикловир (във вид на капсули). Прекомерната експозиция на ганцикловир може да бъде свързана с животозастрашаващи нежелани реакции. Затова се препоръчва стриктно спазване на препоръчаните дози при започване на лечение, когато се преминава от въвеждаща към поддържаща терапия и при пациенти, преминаващи от перорален ганцикловир към валганцикловир, тъй като АЛВАНОЦИТ не може да замени ганцикловир капсули едно към едно. Пациентите, преминаващи от ганцикловир капсули, трябва да бъдат предупредени за риска от предозиране, ако приемат повече от предписания брой АЛВАНОЦИТ таблетки (вж. точки 4.2 и 4.9).

При пациенти с увредена бъбречна функция се налага коригиране на дозата въз основа на креатининовия клирънс (вж. точки 4.2 и 5.2).

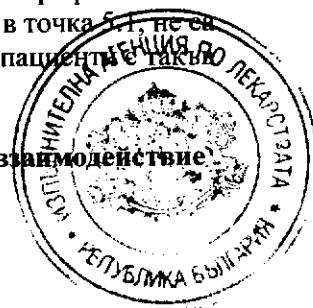
АЛВАНОЦИТ не трябва да се използва при пациенти на хемодиализа (вж. точки 4.2 и 5.2).

Съобщава се за гърчове при пациенти, приемащи имипенем-циластатин и ганцикловир. Валганцикловир не трябва да се използва едновременно с имипенем-циластатин, освен ако потенциалните ползи не надхвърлят евентуалните рискове (вж. точка 4.5).

Пациенти, лекувани с валганцикловир 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 (вж. точка 4.5).

Контролираните клинични изпитвания с приложение на валганцикловир като профилактично лечение на CMV заболяване при трансплантация, както подробно е описано в точка 5.1, не са включвали пациенти с трансплантация на бял дроб и черва. Затова опитът с пациенти с такъв вид трансплантация е ограничен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Лекарствени взаимодействия с валганцикловир

Не са провеждани *in vivo* изпитвания за лекарствени взаимодействия с валганцикловир. Тъй като валганцикловир се метаболизира бързо и в голяма степен до ганцикловир, при валганцикловир се очакват лекарствени 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 потенциалните ползи не надхвърлят евентуалните рискове (вж. точка 4.4).

Пробенецид

Приложението на пробенецид с перорален ганцикловир предизвиква статистически значимо намаление на бъбречния клирънс на ганцикловир (20%), което води до статистически значимо увеличение на експозицията (40%). Тези промени съответстват на механизма на взаимодействие, който включва конкуриране за тубулната екскреция в бъбреците. Затова пациенти, които вземат пробенецид и АЛВАНОЦИТ, трябва внимателно да бъдат проследявани за токсичност на ганцикловир.

Триметоприм

Не са наблюдавани клинично 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 затова и двете лекарства трябва да се прилагат едновременно, само ако потенциалните ползи надхвърлят рисковете.

Микофенолат мофетил

Тъй като микофенолат мофетил (MMF) и ганцикловир могат потенциално да предизвикат неутропения и левкопения, пациентите трябва да се наблюдават за адитивна токсичност.

Ставудин

Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия при едновременно прилагане на ставудин и перорален ганцикловир.

Зидовудин

Когато зидовудин се прилага заедно с перорален ганцикловир, се наблюдава леко (17%), но статистически значимо увеличение на AUC на зидовудин. При едновременно приложение със зидовудин съществува и тенденция за понижаване на концентрацията на ганцикловир, въпреки че това не е статистически значимо. Тъй като обаче зидовудин, както и ганцикловир, могат потенциално да предизвикат неутропения и анемия, някои пациенти може да не понесат едновременно лечение с пълни дози (вж. точка 4.4).

Диданозин

Наблюдава се подчертано повишаване на плазмените концентрации на диданозин при едновременна употреба с ганцикловир (интравенозно и перорално приложение). При перорално приложение на ганцикловир в дози от 3 и 6 g дневно се наблюдава увеличение на AUC на диданозин от 84 до 124%, а при интравенозни дози от 5 и 10 mg/kg се наблюдава увеличение на AUC на диданозин от 38 до 67%. Не се наблюдават клинично значими ефекти върху концентрациите на ганцикловир. Пациентите трябва внимателно да бъдат проследявани за токсичност на диданозин (вж. точка 4.4).

Други антиретровирусни средства (включително лечение на HIV, HBV/HCV)

При клинично значими плазмени концентрации на ганцикловир и други противовирусни средства за инхибиране на човешки имунодефицитен вирус (HIV) или хепатит В (HBV)/хепатит С (HCV).



C (HCV), малко вероятно е да се наблюдава синергичен или антагонистичен ефект върху активността на ганцикловир или другите противовирусни средства.

Потенциалът за метабилитни взаимодействия на валганцикловир или ганцикловир е нисък поради липса на участие на цитохром P450 в метаболизма им. Освен това ганцикловир не е субстрат на P-гликопротеина и не повлиява UDP-глюкуронозилтрансферазата (UGT-ензим). Затова се счита, че метаболитните взаимодействия и взаимодействията при лекарствения транспорт на валганцикловир или ганцикловир със следните класове противовирусни средства са малко вероятни:

- Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI), напр. рилпивирин, етравирин, ефавиренц;
- Протеазни инхибитори (PI), напр. дарунавир, боцепревир и телапревир;
- Инхибитори на навлизането (инхибитор на сливането и CCR5 ко-рецепторни антагонисти), напр. енфувиртид и маравирок;
- Инхибитор на прехвърлянето на нишки чрез HIV интегразата (INSTI), напр. ралтегравир.

Тъй като ганцикловир се екскретира през бъбреците чрез гломерулна филтрация и активна тубулна секреция (точка 5.2), едновременното приложение на валганцикловир с противовирусни средства, които също се екскретират по пътя на тубулната секреция, може да промени плазмените концентрации на валганцикловир и/или на едновременно прилаганото лекарство. Някои примери включват нуклеоз(т)идните аналози инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI) (включително тези, използвани за терапия на HBV), напр. ламивудин, емтрицитабин, тенофовир, адефовир и ентекавир. Бъбречният клирънс на ганцикловир може да се инхибира също и поради нефротоксичност, предизвиквана от лекарства като цидофовир, фоскарнет, NRTI (напр. тенофовир, адефовир). Едновременната употреба на вакганцикловир с всички тези лекарства трябва да се има предвид, само ако потенциалните ползи надвхърлят евентуалните рискове (вж. точка 4.4).

Други потенциални лекарствени взаимодействия

Може да се засили токсичността, когато валганцикловир 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 терминалните 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, хидроксиурея и пегилираните интерферони/рибавирин (със или без боцепревир или телапревир).

Едновременното приложение на валганцикловир с всички тези лекарства трябва да се има предвид, само ако потенциалните ползи надвхърлят евентуалните рискове (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни от употребата на валганцикловир 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 (вж. точка 5.3), може да се приеме, че има теоретичен риск от тератогенност при хора.

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

Кърмене

Не е известно дали ганцикловир се екскретира в кърмата, но не може да се отхвърли възможността ганцикловир да се екскретира в кърмата и да предизвика сериозни нежелани реакции в кърмачето. Затова кърменето трябва да бъде преустановено (вж. точка 5.3).



Фертилитет

Жени с детероден потенциал трябва да бъдат предупредени да използват ефективна контрацепция по време на лечението. Мъжете трябва да бъдат предупредени да прилагат бариерен метод на контрацепция по време на и в продължение най-малко на 90 дни след лечение с валганцикловир, освен ако не са сигурни, че няма риск партньорката им да забременее (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

При употребата на валганцикловир и/или ганцикловир се съобщава за гърчове, седация, замаяност, 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 лекарствени реакции

а) Резюме на профила на безопасност

Валганцикловир е прекурсор на ганцикловир, който след перорално приложение бързо и в голяма степен се метаболизира до ганцикловир. Може да се очаква нежеланите реакции, свързани с употребата на ганцикловир, да възникнат и при валганцикловир. Всички нежелани реакции, 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.

Валганцикловир е свързан с по-висок риск от диария в сравнение с интравенозно приложен ганцикловир. Освен това приложението на валганцикловир е свързано с по-висок риск от неутропения и левкопения в сравнение с перорален ганцикловир.

Тежка неутропения (<500 клетки/ μ l) се наблюдава по-често при пациенти със СПИН и CMV ретинит, лекувани с валганцикловир, отколкото при пациенти с трансплантация на солиден орган, приемащи валганцикловир (вж. точка 4.4).

Честотата на нежеланите реакции, съобщавани по време на клиничните проучвания с валганцикловир, перорално приложен ганцикловир или интравенозно приложен ганцикловир 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 и тежък/животозастрашаващ интензитет при тази специфична честота.

Общият профил на безопасност на валганцикловир не се променя при удължаване на профилактиката до 200 дни при възрастни пациенти с бъбречна трансплантация с висок риск от CMV заболяване (D+/R-). Съобщава се за случаи на левкопения с малко по-висока честота в групата с 200 дни, докато честотата на неутропения, анемия и тромбоцитопения е подобна в двете групи.

б) Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Във всяка група по честота нежеланите ефекти са представени по реда на намаляваща сериозност.



Телесна система	Много често ($\geq 1/10$)	Често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечесто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$)
Инфекции и инфестации		Орална кандидоза, сепсис (бактериемия, виремия), целулит, инфекция на пикочните пътища		
Нарушения на кръвта и лимфната система	(Тежка) неутропения, анемия	Тежка анемия, (тежка) тромбоцитопения, (тежка) левкопения, (тежка) панцитопения	Костномозъчна недостатъчност	Апластична анемия
Нарушения на имунната система			Анафилактична реакция	
Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит, анорексия		
Психични нарушения		Депресия, тревожност, обърканост, абнормно мислене	Ажитация, психотични нарушения, халюцинации	
Нарушения на нервната система		Главоболие, безсъние, дизгеузия (нарушен вкус), хипоестезия, парестезия, периферна невропатия, замаяност, гърчове	Тремор	
Нарушения на очите		Макуларен оток, отлепване на ретината, плувачи обекти в стъкловидното тяло, болка в очите	Зрителни нарушения, конюнктивит	
Нарушения на ухото и лабиринта		Болка в ушите	Глухота	
Сърдечни нарушения			Аритмия	
Съдови нарушения			Хипотония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	Кашлица		
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Гадене, повръщане,	Раздуване на корема, язви в	



		коремна болка, болка в горните отдели на корема, диспепсия, запек, флатуленция, дисфагия	устата, панкреатит	
Хепато-билиарни нарушения		(Тежка) абнормна чернодробна функция, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена аспартата аминотрансфераза	Повишена аланин аминотрансфераза	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Дерматит, нощно изпотяване, пруритус	Алоpecia, уртикария, сухота на кожата	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болка в гърба, миалгия, артралгия, мускулни спазми		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Намален бъбречен креатининов клирънс, бъбречни увреждане	Хематурия, бъбречна недостатъчност	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Инфертилитет при мъжете	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора, пирексия, втрисане, болка, болка в гърдите, неразположение, астения		
Изследвания		Намалено тегло, повишен креатинин в кръвта		

Тежката тромбоцитопения може да бъде свързана с потенциално животозастрашаващо кървене.

Отлепване на ретината се съобщава само при пациенти със СПИН, лекувани с валганцикловир за CMV ретинит.

в) Педиатрична популация

Валганцикловир е изследван при 179 педиатрични пациенти с трансплантация на солиден орган с риск от развитие на CMV заболяване (на възраст от 3 седмици до 16 години) и 133 новородени със симптоматично вродено CMV заболяване (на възраст от 2 до 31 дни), с продължителност на експозицията на ганцикловир от 2 до 200 дни.

Най-често съобщаваните нежелани реакции при лечение в педиатричните клинични изпитвания са диария, гадене, неутропения, левкопения и анемия.



При пациентите с трансплантация на солиден орган общият профил на безопасност при педиатричните пациенти е подобен на този при възрастните. Честотата на някои нежелани събития обаче, като инфекция на горните дихателни пътища, пирексия, коремна болка и дизурия, които може да са характерни за педиатричната популация, се съобщават с по-голяма честота при децата, отколкото при възрастните. Неутропения също се съобщава с малко по-голяма честота в двете клинични изпитвания, проведени при педиатрични пациенти с трансплантация на солиден орган, в сравнение с възрастните, но няма корелация между неутропенията и инфекциозните нежелани събития в педиатричната популация.

При педиатрични пациенти с бъбречна трансплантация удължаването на експозицията на валганцикловир до 200 дни не е свързано с общото увеличение на честотата на нежеланите събития. Честотата на тежка неутропения (АБН <math>< 500/\mu\text{L}</math>) е по-висока при педиатричните пациенти с бъбречна трансплантация, лекувани до ден 200, в сравнение с педиатричните пациенти, лекувани до ден 100, и с възрастните пациенти с бъбречна трансплантация, лекувани до ден 100 или ден 200 (вж. точка 4.4).

Има само ограничени данни при новородените или кърмачетата със симптомна вродена CMV инфекция, лекувани с валганцикловир, но изглежда, че безопасността съответства на известния профил на безопасност на валганцикловир/ганцикловир.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Опит с предозиране на валганцикловир

Един възрастен пациент е развил летална костномозъчна депресия (медуларна аплазия) след няколко дни прилагане в дози, които са били поне 10 пъти по-високи от препоръчаните за степента на бъбречното увреждане, което е имал пациентът (намален креатининов клирънс).

Очаква се, че предозиране на валганцикловир също би могло да доведе до повишена бъбречна токсичност (вж. точки 4.2 и 4.4).

Хемодиализата и хидратирането може да са от полза за понижаване на плазмените нива на кръвта при пациенти с предозиране на валганцикловир (вж. точка 5.2).

Опит с предозиране на интравенозно приложен ганцикловир

Съобщения за предозиране на интравенозно приложен ганцикловир са получени от клинични изпитвания и по време на постмаркетинговия опит. 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, костномозъчна депресия, 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.

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

Невротоксичност: генерализиран тремор, гърчове.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: противовирусни средства за системно приложение, нуклеозиди и нуклеотиди с изключение на инхибитори на обратната транскриптаза, АТС код: J05AB14.

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 (HBV).

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 съответно между 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 между 0,08 µM (0,02 µg/ml) и 14 µM (3,5 µg/ml).

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

Клинична ефикасност и безопасност

Възрастни пациенти

Лечение на CMV ретинит:

Пациенти с новодиагностициран CMV ретинит са рандомизирани за участие в изпитване с въвеждащо лечение с валганцикловир 900 mg два пъти дневно или с интравенозно приложение ганцикловир 5 mg/kg два пъти дневно. Процентът на болни с прогресиране на CMV ретинита на



седмица 4 е сравним в двете групи – 7/70 и 7/71 пациенти с прогресиране на заболяването съответно в рамената с интравенозно приложен ганцикловир и валганцикловир.

След дозирането при въвеждащото лечение всички пациенти в това изпитване са получили поддържащо лечение с валганцикловир в доза 900 mg дневно. Средното (медианно) време от рандомизирането до прогресията на CMV ретинит в групата, получаваща въвеждащо и поддържащо лечение с валганцикловир, е 2 (160) дни, а в групата с въвеждащо лечение с интравенозно приложен ганцикловир и поддържащо лечение с валганцикловир – 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 включени в изпитването) с висок риск от CMV заболяване (D+/R-), които са приемали валганцикловир (900 mg веднъж дневно) или ганцикловир перорално (1000 mg три пъти дневно) с начало до 10 дни от трансплантацията до Ден 100 след трансплантацията. Честотата на възникване на CMV заболяване (CMV синдром + заболяване с тъканна инвазия) през първите 6 месеца след трансплантацията е 12,1 % в рамото с валганцикловир (n=239) в сравнение с 15,2 % в рамото с перорален ганцикловир (n=125). В голяма част от случаите заболяването се е появило след прекратяване на профилактиката (след Ден 100), като в рамото с валганцикловир се е появило средно по-късно, отколкото в рамото с перорален ганцикловир. Честотата на остро отхвърляне през първите 6 месеца е 29,7% при пациентите, рандомизирани за лечение с валганцикловир, в сравнение с 36,0% в рамото с перорално приложен ганцикловир, като честотата на загуба на присадката (0,8%) е еквивалентна при пациентите във всяко от рамената.

Едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване е проведено при 326 пациенти с бъбречна трансплантация с висок риск от CMV заболяване (D+/R-) за оценка на ефикасността и безопасността при удължаване на профилактиката за CMV с валганцикловир от 100 на 200 дни след трансплантацията. Пациентите са рандомизирани (1:1) да получават валганцикловир таблетки (900 mg веднъж дневно), започвайки до 10 дни след трансплантацията до Ден 200 след трансплантацията или до Ден 100 след трансплантацията, последвано от 100 дни прием на плацебо.

Процентът пациенти, които са развили CMV заболяване през първите 12 месеца след трансплантацията, е представен в таблицата по-долу.

Процент пациенти с бъбречна трансплантация и с CMV заболяване¹, 12 месеца ИТТ популация⁴

	<i>Валганцикловир 900 mg веднъж дневно 100 дни (N = 163)</i>	<i>Валганцикловир 900 mg веднъж дневно 200 дни (N = 155)</i>	<i>Разлика между групите на лечение</i>
Пациенти с потвърдено или подозирано CMV заболяване ²	71 (43,6%) [35,8%; 51,5%]	36 (23,2%) [16,8%; 3,7%]	20,3% [9,9%; 30,8%]
Пациенти с потвърдено CMV заболяване	60 (36,8%) [29,4%; 44,7%]	25 (16,1%) [10,7%; 22,9%]	20,7% [10,9%; 30,4%]

¹ Случай на CMV заболяване се определя като CMV синдром или тъканна инвазия с CMV.

² Потвърдено CMV е клинично потвърден случай на CMV заболяване. Подозира се, че пациентите имат CMV заболяване, ако няма оценка на седмица 52 и няма потвърждение на CMV заболяването преди този момент.



^A Получените резултати до 24 месеца съответстват на резултатите до 12 месеца: потвърденото или подозирано CMV заболяване е 48,5% в рамото с лечение в продължение на 100 дни в сравнение с 34,2% в рамото с лечение от 200 дни; разликата между двете групи на лечение е 14,3% [3,2%; 25,3%].

Значително по-малко високорискови пациенти с бъбречна трансплантация развиват CMV заболяване след профилактика с валганцикловир до Ден 200 след трансплантацията в сравнение с пациенти, които получават профилактика на CMV с валганцикловир до Ден 100 след трансплантацията.

Честотата на преживяване на присадката, както и честотата на остро отхвърляне, потвърдено с биопсия, са сходни в двете групи на лечение. Честотата на преживяемост на трансплантата 12 месеца след трансплантацията е 98,2% (160/163) при схемата на лечение в продължение на 100 дни и 98,1 % (152/155) при схемата на лечение от 200 дни. До 24 месеца след трансплантацията се съобщават още четири случая на загуба на присадката, всички в групата с приложение в продължение на 100 дни. Честотата на остро отхвърляне, доказано чрез биопсия, 12 месеца след трансплантацията е 17,2 % (28/163) за схемата на лечение в продължение на 100 дни и 11,0% (17/155) при схемата на лечение в продължение на 200 дни. До 24 месеца след трансплантацията се съобщава още един случай в групата с приложение в продължение на 200 дни.

Вирусна резистентност

Вирусната резистентност към ганцикловир може да се повиши след хронично приложение на валганцикловир чрез селекция на мутации на гена на вирусната киназа (UL97), отговорен за монофосфорилирането на ганцикловир 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 противовирусни средства, които също са насочени към 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:

Клинично изпитване с активно сравнително лекарство

Резистентността е проучена чрез генотипен анализ на CMV в проби на PMNL, събрани 1) в Ден 100 (в края на изпитването с лекарствената профилактика) и 2) в случаи, суспектни за CMV заболяване до 6 месеца след трансплантацията. При 245-те пациенти, рандомизирани да получават валганцикловир, са анализирани 198 проби на Ден 100 и не са 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 рамото с компаратора ганцикловир.

При 245-те пациенти, рандомизирани да получават валганцикловир, са изследвани проби от 50 пациенти с подозрение за CMV заболяване и не са открити мутации на резистентност. При 127-те пациенти, рандомизирани в рамото с компаратора ганцикловир, са изследвани проби от 29 пациенти с подозрение за CMV заболяване, при които са наблюдавани две мутации на резистентност, представляващи честота на резистентност 6,9%.

Клинично изпитване с удължаване на профилактиката от 100 до 200 дни след трансплантацията

Извършен е генотипен анализ на гени UL54 и UL97, получени от вирус, екстракиран от 73 пациенти, отговарящи на критериите за резистентност: пациенти с положително вирусно



натоварване (>600 копия/ml) в края на профилактиката и/или болни с потвърдено CMV заболяване до 12 месеца (52 седмици) след трансплантацията. По трима пациенти във всяка група на лечение са имали известна мутация на резистентност към ганцикловир.

Педиатрична популация

Лечение на CMV ретинит:

Европейската агенция по лекарствата отмени задължението да се извършват клинични изпитвания с валганцикловир за всички подгрупи от педиатричната популация при лечение на инфекции, дължащи се на CMV при имунокомпрометирани пациенти (вж. точка 4.2 за информация за педиатричната употреба).

Профилактика на CMV заболяване при трансплантация:

В проведено клинично изпитване на фармакокинетиката и безопасността Фаза II при педиатрични реципиенти на трансплантати на солидни органи (на възраст от 4 месеца до 16 години, n=63), приемащи валганцикловир веднъж дневно в продължение на до 100 дни според педиатричния алгоритъм за дозиране (вж. точка 4.2), са получени експозиции, подобни на тези при възрастните (вж. точка 5.2). Проследяването след лечението е 12 седмици. Серологичният статус CMV D/R на изходно ниво е D+/R- в 40%, D+/R+ в 38%, D-/R+ в 19% и D-/R- в 3% от случаите. Наличие на CMV вирус се съобщава при 7 пациенти. Естеството на наблюдаваните нежелани лекарствени реакции е подобно на тези при възрастните (вж. точка 4.8).

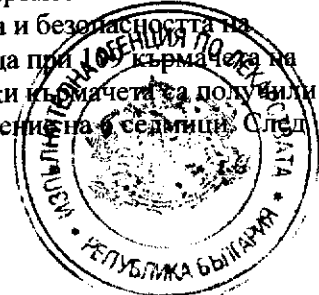
Проведено клинично изпитване за поносимост Фаза IV при педиатрични реципиенти на бъбречен трансплант (на възраст от 1 до 16 години, n=57), приемащи валганцикловир веднъж дневно в продължение на до 200 дни в съответствие с алгоритъма на дозиране (вж. точка 4.2), показва ниска честота на CMV. Проследяването след лечението е 24 седмици. Изходният серологичен статус CMV D/R е D+/R+ в 45%, D+/R- в 39%, D-/R+ в 7%, D-/R- в 7% и ND/R+ в 2% от случаите. CMV виремия се съобщава при 3 пациенти, а при 1 пациент има подозрение за CMV синдром, но той не е потвърден чрез CMV PCR от централната лаборатория. Естеството на наблюдаваните нежелани лекарствени реакции е подобно на това при възрастните (вж. точка 4.8).

Тези данни подкрепят екстраполирането на данните за ефикасност от възрастните на децата и осигуряват препоръки за дозиране при педиатричните пациенти. Проведено клинично изпитване Фаза I за проучване на фармакокинетиката и безопасността при пациенти с трансплантация на сърце (на възраст от 3 седмици до 125 дни, n=14), приемащи еднократна дневна доза валганцикловир в съответствие с педиатричния алгоритъм на дозиране (вж. точка 4.2) в 2 последователни дни, показва експозиции, подобни на тези при възрастните (вж. точка 5.2). Проследяването след лечението е 7 дни. Профилът на безопасност съответства на този от другите клинични изпитвания при педиатрични и възрастни пациенти, въпреки че броят на пациентите и експозицията на валганцикловир са ограничени в това клинично изпитване.

Вроден CMV:

Ефикасността и безопасността на ганцикловир и/или валганцикловир са изследвани при новородени и кърмачета с вродена симптомна CMV инфекция в две клинични изпитвания.

В първото клинично изпитване фармакокинетиката и безопасността на единична доза валганцикловир (дозова граница 14-16-20 mg/kg/доза) са изследвани при 24 новородени (на възраст от 8 до 34 дни) със симптоматично вродено CMV заболяване (вж. точка 5.2). Новородените са получили противовирусно лечение в продължение на 6 седмици, а 19 от 24 пациенти са получили до 4 седмици лечение с перорален валганцикловир, през останалите 2 седмици получавали интравенозно приложен ганцикловир. Останалите 5 пациенти са получавали интравенозно приложен ганцикловир през голяма част от времето в клиничното изпитване. Във второто клинично изпитване са проучвани ефикасността и безопасността на лечение с валганцикловир в продължение на 6 седмици спрямо 6 месеца при кърмачета на възраст от 2 до 30 дни със симптомно вродено CMV заболяване. Всички кърмачета са получили перорален валганцикловир в доза 16 mg/kg два пъти дневно в продължение на 6 седмици. След



6 седмици на лечение кърмачетата са рандомизирани 1:1 за продължаване на лечението с валганцикловир в същата доза или за получаване на съответно плацебо до завършване на 6 месеца на лечение.

Това показание за лечение понастоящем не се препоръчва за валганцикловир. Дизайнът на клиничните изпитвания и получените резултати са твърде ограничени, за да позволят подходящи заключения относно ефикасността и безопасността на валганцикловир.

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Абсорбция

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 е преходна и ниска. Абсолютната бионаличност на ганцикловир, получен от валганцикловир, е приблизително 60% при всички изследвани популации пациенти и получената експозиция на ганцикловир е подобна на тази след интравенозно приложение (моля, вижте по-долу). За сравнение бионаличността на ганцикловир след перорално приложение на 1000 mg ганцикловир (под формата на капсули) е 6-8%.

Валганцикловир при HIV-положителни, CMV-положителни 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 mg/kg, интравенозно приложен) n=18	Валганцикловир (900 mg, перорално приложен) n=25	
		Ганцикловир	Валганцикловир
AUC _(0-12 h) (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 ефикасността на ганцикловир по отношение на удължаването на времето до прогресия на CMV ретинит корелира със системната експозиция (AUC).

Валганцикловир при пациенти с трансплантация на солидни органи:

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

Показател	Ганцикловир (1000 mg три пъти дневно) n=82	Валганцикловир (900 mg, веднъж дневно) n=161	
		Ганцикловир	Валганцикловир
AUC _(0-24 h) (µg.h/ml)	28,0 ± 10,9	46,3 ± 15,2	5,3 ± 1,5
C _{max} (µg/ml)	1,4 ± 0,5	5,3 ± 1,5	

Системната експозиция на ганцикловир при реципиенти с трансплантация на сърце, черен дроб е била подобна след перорално приложение на валганцикловир според алгоритъма за приложение в зависимост от бъбречната функция.



Ефекти на храната:

Пропорционалност на дозата по отношение на AUC на ганцикловир след прилагане на валганцикловир в дозови граници 450 до 25 mg е доказана само след нахранване. Когато валганцикловир се дава с храна в препоръчаната доза от 900 mg, се наблюдава 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 валганцикловир с храната. По време на клиничните изпитвания валганцикловир е прилаган само с храна. Затова се препоръчва валганцикловир да се прилага с храна (вж. точка 4.2).

Разпределение

Поради бързото превръщане на валганцикловир в ганцикловир, свързането на валганцикловир с протеините не е определяемо. Свързането на ганцикловир с плазмените протеини е 1-2 % при концентрации 0,5 и 51 $\mu\text{g/ml}$. Обемът на разпределение в равновесно състояние на ганцикловир след интравенозно приложение е $0,680 \pm 0,161 \text{ l/kg}$ ($n=114$).

Биотрансформация

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

Елиминиране

След прилагане на валганцикловир бъбречната екскреция във вид на ганцикловир чрез гломерулна филтрация и активна тубулна секреция е основният път на елиминирането на валганцикловир. Бъбречният клирънс представлява $81,5\% \pm 22\%$ ($n=70$) от системния клирънс на ганцикловир. Пост-хок изчисленията по *Bayes* среден видим клирънс на ганцикловир в популацията при пациенти с $\text{CrCl} > 60 \text{ ml/min}$ е $14,05 \pm 4,13 \text{ l/h}$. При пациенти с бъбречно увреждане средният видим клирънс на ганцикловир е $8,46 \pm 1,67 \text{ l/h}$ (CrCl между 40 и 60 ml/min) and $7,00 \pm 1,08 \text{ l/h}$ (CrCl между 25 и 40 ml/min). Времето на полуелиминиране на ганцикловир от валганцикловир е $4,1 \pm 0,9$ часа при HIV- и CMV-серопозитивни пациенти.

Фармакокинетика в 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 полуелиминиране. Затова при пациенти с бъбречно увреждане се налага коригиране на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

Пациенти, подложени на хемодиализа

При пациенти на хемодиализа не може да се дадат препоръки за дозиране на валганцикловир. Това е така, защото индивидуалната доза на валганцикловир, необходима при тези пациенти, е по-малка от 450 mg таблетка. Затова АЛВАНЦИТ не трябва да се използва при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на валганцикловир 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 затова не са направени специфични препоръки за дозиране.

Пациенти с муковисцидоза

В проведено проучване Фаза I за проучване на фармакокинетиката при реципиенти с белодробна трансплантация с или без муковисцидоза (CF) 31 от пациентите (16 CF и 15 без CF) са приемали пост-трансплантационна профилактика с 900 mg дневно валганцикловир. Проучването показва, че муковисцидозата не повлиява значимо системната експозиция на ганцикловир при реципиентите с белодробна трансплантация. Експозицията на ганцикловир



при реципиентите с белодробна трансплантация е сравнима с експозицията с доказана ефикасност за профилактика на CMV заболяване при реципиенти с трансплантация на други солидни органи.

Педиатрична популация

В проведено клинично изпитване Фаза II за проучване на фармакокинетиката и безопасността при педиатрични реципиенти на трансплантати на солидни органи (на възраст 4 месеца до 16 години, n=63) валганцикловир е даван веднъж дневно в продължение на до 100 дни. Фармакокинетичните показатели са сходни при всички видове органи и възрастови граници и са сравними с тези на възрастните. Популационното фармакокинетично моделиране показва, че бионаличността е приблизително 60%. Клирънсът се повлиява положително от телесната повърхност и бъбречната функция.

В проведено клинично изпитване Фаза I за проучване на фармакокинетиката и безопасността при педиатрични реципиенти с трансплантация на сърце (на възраст от 3 седмици до 125 дни, n=14), валганцикловир е даван веднъж дневно в продължение на два дни от изпитването. Популационната фармакокинетика изчислява средна бионаличност от 64%.

Сравнение на резултатите от тези две клинични изпитвания и фармакокинетичните резултати от възрастната популация показва, че границите на AUC_{0-24h} са много сходни във всички възрастови групи, включително възрастните. Средните стойности за AUC_{0-24h} и C_{max} също са сходни в педиатричните групи на възраст <12 години, въпреки че съществува тенденция за намаляване на средните стойности на AUC_{0-24h} и C_{max} в целия педиатричен възрастов диапазон, което изглежда корелира с увеличаващата се възраст. Тази тенденция е по-очевидна при средните стойности на клирънса и полуживота ($t_{1/2}$). Това обаче трябва да се очаква, тъй като клирънсът се повлиява от промените в теглото, ръста и бъбречната функция, свързани с израстването на пациентите, както показва популационното фармакокинетично моделиране.

В следната таблица са обобщени изчисленията от модела граници на AUC_{0-24h} за ганцикловир в тези две клинични изпитвания, както и стойностите на средното и стандартното отклонение за AUC_{0-24h} , C_{max} , CL и $t_{1/2}$ за съответните педиатрични възрастови групи, сравнени с данните при възрастните:

ФК Показател	Възрастни*	Педиатрични пациенти			
		<4 месеца (n=14)	4 месеца – ≤2 години (n=17)	>2 – <12 години (n=21)	≥12 години – 16 години (n=25)
AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	46,3 ± 15,2	68 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
Диапазон на AUC_{0-24h}	15,4 – 116,1	34 – 124	34 – 152	36 – 108	22 – 93
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
Клирънс (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

* Извлечени от доклад на клинично изпитване PV 16000

Дозата на валганцикловир в двете изпитвания, описани по-горе, с приложение веднъж дневно се основава на телесната повърхност (BSA) и креатининовия клирънс (CrCl), получена чрез модифицирана формула на Schwartz и изчислени с помощта на алгоритъма за дозировка, представен в точка 4.2.



Фармакокинетиката на ганцикловир след приложение на валганцикловир също е оценена в две клинични изпитвания при новородени и кърмачета със симптоматично вродено CMV заболяване. В първото клинично изпитване 24 новородени на възраст 8 до 34 дни са получили 6 mg/kg ганцикловир интравенозно два пъти дневно. След това пациентите са лекувани с перорален валганцикловир, при което дозата валганцикловир прах за перорален разтвор варира от 14 mg/kg до 20 mg/kg два пъти дневно. Общата продължителност на лечението е 6 седмици. Доза от 16 mg/kg два пъти дневно валганцикловир прах за перорален разтвор осигурява експозиция на ганцикловир, сравнима с 6 mg/kg ганцикловир интравенозно два пъти дневно при новородени, като също постига експозиция на ганцикловир, сходна с ефективната интравенозна доза от 5 mg/kg при възрастни.

Във второто клинично изпитване 109 новородени на възраст от 2 до 30 дни са получавали 16 mg/kg валганцикловир прах за перорален разтвор два пъти дневно в продължение на 6 седмици и след това 96 от всичките 109 включени пациенти са рандомизирани да продължат да получават валганцикловир или плацебо в продължение на 6 месеца. Средната AUC_{0-12h} обаче е по-ниска в сравнение със стойностите на средната AUC_{0-12h} в първото клинично изпитване. В таблицата по-долу са показани средните стойности на AUC , C_{max} , и $t_{1/2}$, включително стандартните отклонения, в сравнение с данните при възрастни:

ФК показател	Възрастни	Педиатрични пациенти (новородени и кърмачета)		
		5 mg/kg GAN Еднократна доза (n=8)	6 mg/kg GAN Два пъти дневно (n=19)	16 mg/kg VAL Два пъти дневно (n=19)
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g h/mL}$)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC_{0-12h} ($\mu\text{g h/mL}$)	-	38,2 5 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	-
$t_{1/2}$ (h)	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0,55	2,98 ± 1,26	2,98 ± 1,12

GAN = Ганцикловир, приложен интравенозно
VAL = Валганцикловир, приложен перорално

Тези данни са твърде ограничени, за да позволят да се направят заключения относно ефикасността или препоръки за дозиране при педиатрични пациенти с вродена CMV инфекция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

По-нататъшни изпитвания показват, че ганцикловир има мутагенен, карциногенен, тератогенен, ембриотоксичен, асперматогенен (т.е. уврежда фертилността при мъжа) ефект и потиска фертилитета при жената.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза (E460)

Кросповидон тип А (E1202)

Повидон (К-30) (E1201)

Стеаринова киселина (E570)

Филмиращо покритие:

Хипромелоза 3 сР (E464)

Хипромелоза 6 сР (E464)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 400 (E1521)

Червен железен оксид (E172)

Полисорбат 80 (E433)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

Срокът на годност след първото отваряне на бутилката от полиетилен с висока плътност (HDPE) е 2 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от ОРА-алуминий-PVC/алуминий, с вторична опаковка картонена кутия: 60 таблетки.

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), запълнена с тампон от пречистен памук, със защитена от деца полипропиленова капачка с винт и меко уплътнение (изработено от рамка, восък, фолио, PET и топлинен печат): 60 таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.

U kabelovny 130,

Dolní Měcholupy

102 37, Prague 10

Чешка република



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20150044

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

Дата на първо разрешаване 02.2015

Дата на подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09.04.2021 г.

