

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Розови, изпъкнали, овални филмирани таблетки, с гравирани надпис "VGC" от едната страна и "450" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

Валцит е показан за профилактика на CMV заболяване при CMV-отрицателни възрастни и деца (на възраст от раждането до 18 години), 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 интравенозния ганцикловир 5 mg/kg два пъти дневно.

Лечение на цитомегаловирус (CMV) ретинит

Възрастни пациенти

Въвеждащо лечение при CMV ретинит

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20040580
Разрешение №	BG1MAMR / 61597
Одобрение №	07-02-2023



Поддържащо лечение на CMV ретинит:

След въвеждащо лечение или при пациенти с неактивен CMV ретинит препоръчителната доза е 900 mg валганцикловир (две таблетки Валцит 450 mg) веднъж дневно, като, когато е възможно, трябва да се приема с храна. Пациенти, при които ретинитът се влоши, може да повторят въвеждащото лечение. Трябва, обаче, да се има предвид възможността за наличие на резистентност на вируса към лекарството.

Продължителността на поддържащото лечение трябва да се определя индивидуално.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Валцит за лечение на CMV ретинит не са установени при 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 препоръчителната доза е 900 mg (две таблетки Валцит 450 mg) веднъж дневно, като се започне до 10 дни след трансплантацията и се продължи до 100 дни след трансплантацията. Профилактиката може да се продължи до 200 дни след трансплантацията (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

При пациенти, които са получили трансплантат на солиден орган, но не бъбрек, препоръчителната доза е 900 mg (две таблетки Валцит 450 mg) веднъж дневно, като се започне до 10 дни след трансплантацията и се продължи до 100 дни след трансплантацията.

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

Педиатрична популация При педиатрични пациенти с трансплантация на солидни органи на възраст след раждането, изложени на риск от развитие на CMV заболяване, препоръчаната доза Валцит веднъж дневно се основава на площта на телесната повърхност (BSA) и креатининовия клирънс (Clcr), получен по формулата на Schwartz (ClcrS), и се изчислява с помощта на уравнението по-долу:

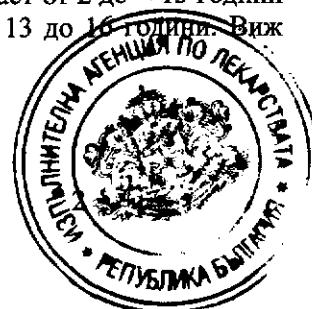
Педиатрична доза (mg) = 7 x BSA x ClcrS (виж по-долу формулата на Mosteller за BSA и формулата на Schwartz за креатининовия клирънс).

Ако изчисленият по Schwartz креатининов клирънс надхвърля 150 ml/min/1,73m², тогава в уравнението трябва да се използва максимална стойност от 150 ml/min/1.73m²:

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

$$\text{Schwartz Креатининов Клирунс (ml / min / 1,73m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{Височина (cm)}}{\text{Серумен Креатинин (mg / dl)}}$$

където k = 0.45* при пациенти на възраст < 2 години, 0,55 за момчетата на възраст от 2 до < 13 години и момчетата на възраст от 2 до 16 години и 0,7 за момчетата на възраст от 13 до 16 години. Виж дозирането за възрастни при пациенти по-големи от 16-годишна възраст.



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 препоръчваната доза веднъж дневно в mg ($7 \times BSA \times ClcrS$) трябва да започне да се прилага до 10 дни след трансплантацията и да продължи до 200 дни след нея.

При педиатрични пациенти с трансплантация на солидни органи, различни от бъбреците, препоръчваната доза веднъж дневно в mg ($7 \times BSA \times ClcrS$) трябва да започне да се прилага до 10 дни след трансплантацията и да продължи до 100 дни след нея.

За получаване на действителната доза за приложение всички изчислени дози трябва да се закръглят към най-близкото повишение с 25 mg. Ако изчислената доза надхвърля 900 mg, трябва да се приложи максимална доза от 900 mg. Пероралният разтвор е предпочитаната лекарствена форма, тъй като той позволява да се приложи доза, изчислена според горната формула. Може обаче да се използват Валцит 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 за профилактика.

Специални инструкции за дозиране

Педиатрична популация:

При педиатрични пациенти с трансплантация на солиден орган (ТСО) дозирането трябва да се индивидуализира въз основа на бъбречната функция и телесната повърхност на пациента.

Пациенти в старческа възраст:

Безопасността и ефикасността не са установени при тази популация пациенти. Не са провеждани проучвания при възрастни над 65-годишна възраст. Тъй като бъбречният клирънс намалява с възрастта, Валцит трябва да се прилага при пациенти в старческа възраст, като специално се отчита бъбречният им статус (вижте таблицата по-долу) (вж. точка 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане:

Трябва да се проследяват внимателно нивата на серумния креатинин или изчисления креатининов 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:

$$\text{При мъже} = \frac{(140 - \text{възрастта [години]}) \times (\text{телесното тегло [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{серумния креатинин [микромол/l]})}$$

$$\text{При жени} = 0,85 \times \text{стойността при мъжете}$$

Clcr (ml/min)	Въвеждаща доза валганцикловир	Поддържаща доза/доза при профилактика валганцикловир
≥ 60	900 mg (2 таблетки) 2 пъти дневно	900 mg (2 таблетки) 1 път дневно



40 - 59	450 mg (1 таблетка) 2 пъти дневно	450 mg (1 таблетка) 1 път дневно
25 - 39	450 mg (1 таблетка) 1 път дневно	450 mg (1 таблетка) през 2 дни
10 - 24	450 mg (1 таблетка) през 2 дни	450 mg (1 таблетка) 2 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 (Cl_{cr}) < 10 ml/min). Ето защо, Валцит филмирани таблетки не трябва да се използва при тези пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане:

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

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 Валцит, трябва да се обмисли лечение с хематопоеични растежни фактори и/или прекъсване на приема (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

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

При педиатричните пациенти, които не могат да приемат Валцит филмирани таблетки, може да се приложи Валцит прах за перорална суспензия.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Таблетките не трябва да се чупят или да се мачат. Тъй като Валцит 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 смачкани таблетки. При възникване на такъв контакт, мястото трябва да се измие обилно със сапун и вода, очите да се промият със стерилна вода или с чиста вода, ако няма стерилна.

4.3 Противопоказания

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

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кръстосана свръхчувствителност

Поради сходство в химическата структура на ганцикловир с тази на ацикловир и пенцикловир е възможна кръстосана реакция на свръхчувствителност между тези лекарства. Затова трябва да се внимава, когато се предписва Валцит на пациенти с известна свръхчувствителност към ацикловир или пенцикловир (или към техните прекурсори, съответно валацикловир или фамцикловир).

Мутагенност, тератогенност, карциногенност, фертилитет и контрацепция

Преди започване на лечение с валганцикловир пациентите трябва да бъдат уведомени за потенциалния риск за фетуса. При изпитвания върху животни ганцикловир е показал мутагенен, тератогенен,



карциногенен ефект, както и, че той потиска фертилитета. Поради това, Валцит трябва да се счита за потенциален тератоген и карциноген при хората, с възможност за предизвикване на вродени малформации и рак (вж. точка 5.3). Въз основа на клинични и неклинични проучвания се счита също, че е вероятно Валцит да предизвиква временно или трайно инхибиране на сперматогенезата. Жени с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват ефективна контрацепция по време на и в продължение най-малко на 30 дни след спиране на лечението. Мъжете трябва да бъдат съветвани да прилагат бариерен метод на контрацепция по време на лечението и в продължение на най-малко 90 дни след това, освен ако не е сигурно, че няма риск партньорката им да забременее (вж. точки 4.6, 4.8 и 5.3).

Валганцикловир има потенциал за предизвикване на карциногенност и репродуктивна токсичност като късни ефекти.

Миелосупресия

При пациенти, лекувани с Валцит (и ганцикловир), са наблюдавани тежка левкопения, неутропения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, костномозъчна недостатъчност и апластична анемия. Лечението не трябва да се започва, ако абсолютният брой на неутрофилите е под 500 клетки/ μl , броят на тромбоцитите е под 25 000/ μl или нивото на хемоглобина е под 8 g/dl (вж. точки 4.2 и 4.8).

Когато профилактиката се удължава до по-малко от 100 дни, необходимо е да се вземе под внимание възможният риск от възникване на левкопения и неутропения (вж. точки 4.2, 4.5 и 5.1).

Валцит трябва да се използва внимателно при пациенти с предшестваща хематологична цитопения или анамнеза за хематологична цитопения, свързана с приложение на лекарства, и при пациенти, подложени на лъчетерапия.

Препоръчва се по време на лечението да се проследява редовно пълната кръвна картина и броят на тромбоцитите. При пациенти с бъбречно увреждане може да се наложи засилено мониториране на хематологичните показатели и в педиатрията, минимално всеки път, когато пациентът е в 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).

Разлика в бионаличността при перорален ганцикловир

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

Бъбречно увреждане

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

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

Употреба с други лекарствени продукти

Съобщава се за гърчове при пациенти, приемащи имипенем-циластатин и ганцикловир. Валцит не трябва да се използва едновременно с имипенем-циластатин, освен ако потенциалната полза не



надхвърля потенциалния риск (вж. точка 4.5).

Пациенти, лекувани с Валцит 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 след трансплантация, както подробно е описано в точка 5.1, не са включвали пациенти с трансплантация на бял дроб и черва. Поради това, 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 лекарствените взаимодействия с Валцит. Тъй като валганцикловир се метаболизира бързо и в голяма степен до ганцикловир, се очакват при валганцикловир лекарствени взаимодействия, свързани с ганцикловир.

Лекарствени взаимодействия с ганцикловир

Фармакокинетични взаимодействия

Пробенецид

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

Диданозин

Установено е, че плазмените концентрации на диданозин са постоянно повишени, когато се прилага с ганцикловир *i.v.* При интравенозни дози 5 и 10 mg/kg/ден е наблюдавано повишение на AUC на диданозин, вариращо от 38 % до 67 %, което потвърждава, че при едновременно приложение на тези лекарства има фармакокинетично взаимодействие. Няма значим ефект върху концентрациите на ганцикловир. Пациентите трябва внимателно да бъдат проследявани за токсичност на диданозин, напр. панкреатит (вж. точка 4.4).

Други антиретровирусни средства

Изоензимите на цитохром P450 не играят роля във фармакокинетиката на ганцикловир. Поради тази причина не се очакват фармакокинетични взаимодействия с протеазни инхибитори и нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза.

Фармакодинамични взаимодействия

Импенем-циластатин

Съобщава се за гърчове при пациенти, приемащи едновременно ганцикловир и импенем-циластатин. Не може да се изключи фармакодинамично взаимодействие между тези две лекарства. Тези лекарства не трябва да се използват едновременно, освен ако потенциалната полза не надхвърля потенциалния риск (вж. точка 4.4).

Зидовудин

Зидовудин, както и ганцикловир, могат потенциално да предизвикат неутропения и анемия. По време на едновременно приложение на тези лекарства може да възникне фармакодинамично взаимодействие. Някои пациенти може да не понасят едновременна терапия в пълна доза (вж. точка 4.4).

Потенциални лекарствени взаимодействия

Токсичността може да бъде засилена, когато ганцикловир/валганцикловир се прилага едновременно



други лекарства, за които е известно, че имат миелосупресивно действие или са свързани с бъбречно увреждане. Това включва нуклеозидни (напр. зидовудин, диданозин, ставудин) и нуклеотидни аналози (напр. тенофовир, адефовир), имуносупресори (напр. циклоспорин, такролимус, микофенолат мофетил), антинеопластични средства (напр. доксорубицин, винбластин, винкристин, хидроксиурея) и антиинфекциозни средства (триметоприм/сулфонамиди, дапсон, амфотерицин В, флуцитозин, пентамидин). Поради това едновременното приложение на тези лекарства с валганцикловир трябва да се има предвид, само ако потенциалните ползи надхвърлят потенциалните рискове (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

Поради потенциала за репродуктивна токсичност и тератогенност, жените в детородна възраст трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение най-малко на 30 дни след края на лечението. Мъжете трябва да бъдат посъветвани да прилагат бариерен метод на контрацепция по време на и в продължение най-малко на 90 дни след лечение с валганцикловир, освен ако не е сигурно, че не съществува риск за партньорката им да забременее (вж. точки 4.4 и 5.3).

Бременност

Безопасността на Валцит при употреба при бременни жени не е установена. Активният му метаболит ганцикловир лесно преминава през плацентата при човека. Въз основа на фармакологичния му механизъм на действие и репродуктивна токсичност, наблюдавана при проучванията върху животни с ганцикловир (вж. точка 5.3), може да се приеме, че има теоретичен риск от тератогенност при хора.

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

Кърмене

Не е известно дали ганцикловир се екскретира в кърмата на човек, но възможността ганцикловир да се екскретира в кърмата и да предизвика сериозни нежелани реакции в кърмачето не може да се отхвърли. Данните при животни показват, че ганцикловир се екскретира в кърмата на кърмещи плъхове. Поради това кърменето трябва да бъде преустановено по време на лечение с валганцикловир (вж. точки 4.3 и 5.3).

Фертилитет

В едно малко клинично проучване с пациенти с бъбречна трансплантация, които се лекуват с Валцит за профилактика на CMV в продължение на до 200 дни се наблюдава влияние на валганцикловир върху сперматогенезата, с понижена плътност на спермата и подвижност, измерени след края на лечението. Този ефект изглежда обратим и приблизително 6 месеца след преустановяване на Валцит, средната плътност на спермата и подвижността са възстановени до нива сравними с тези наблюдавани в нелекуваната контролна група.

При проучвания при животни ганцикловир уврежда фертилитета при мъжки и женски мишки, като е показал вероятност за инхибиране на сперматогенезата и индуциране на атрофия на тестисите при мишки, плъхове и кучета в дози, считани за клинично значими.

Въз основа на клинични и неклинични проучвания се счита, че има вероятност ганцикловир (и валганцикловир) да предизвика временно или трайно инхибиране на сперматогенезата при хора (вж. точка 4.4 и 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 Валцит и/или ганцикловир се съобщава за нежелани реакции като гърчове, замайване и 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 очакват нежеланите реакции, свързани с употребата на ганцикловир, да възникнат при валганцикловир. Всички нежелани лекарствени реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания с валганцикловир, преди това са били наблюдавани с ганцикловир. Поради това нежеланите лекарствени реакции, съобщени при приложение на i.v. или перорален ганцикловир (лекарствена форма, която вече не се произвежда) или на валганцикловир, са включени в таблицата на нежеланите лекарствени реакции по-долу.

При пациенти, лекувани с валганцикловир/ганцикловир, най-сериозните и чести нежелани лекарствени реакции са хематологичните реакции и те включват неутропения, анемия и тромбоцитопения – вижте точка 4.4.

Честотите, представени в таблицата на нежеланите реакции, са получени от сборна популация пациенти (n=1 704), получавали поддържаща терапия с ганцикловир или валганцикловир. Изключение правят анафилактична реакция, агранулоцитоза и гранулоцитопения, чиито честоти са получени от постмаркетинговия опит. Нежеланите реакции са изброени съгласно системата MedDRA по системно-органен клас. Категориите честоти са определени в съответствие със следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$).

Общият профил на безопасност на ганцикловир/валганцикловир съответства при популациите с HIV и с трансплантация с изключение на отлепването на ретината, което се съобщава само при пациенти с CMV ретинит. Има обаче известни разлики в честотата на някои реакции. Валганцикловир е свързан с по-висок риск от диария в сравнение с интравенозен ганцикловир. Пирексия, инфекции с *Candida*, депресия, тежка неутропения (ANC $< 500/\mu\text{L}$) и кожни реакции се съобщават по-често при пациенти с HIV. Бъбречна и чернодробна дисфункция се съобщава по-често при реципиенти на органични трансплантати.

б. Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

НЛР (MedDRA) Системо-органен клас	Категория честота
Инфекции и инфестации:	
Инфекции с <i>Candida</i> , включително орална кандидоза.	Много чести
Инфекция на горните дихателни пътища	
Сепсис	Чести
Грип	
Инфекция на пикочните пътища	
Целулит	
Нарушения на кръвта и лимфната система:	
Неутропения	Много



НЛР (MedDRA) Системо-органен клас	Категория честота
Анемия	
Тромбоцитопения	Чести
Левкопения	
Панцитопения	
Костно-мозъчна недостатъчност	Нечести
Апластична анемия	Редки
Агранулоцитоза*	
Гранулоцитопения*	
Нарушения на имунната система:	
Свърхчувствителност	Чести
Анафилактична реакция*	Редки
Нарушения на метаболизма и храненето:	
Намален апетит	Много чести
Намалено тегло	Чести
Психични нарушения:	
Депресия	Чести
Състояние на обърканост	
Тревожност	
Ажитация	Нечести
Психотично разстройство	
Абнормно мислене	
Халюцинации	
Нарушения на нервната система:	
Главоболие	Много чести
Безсъние	Чести
Периферна невропатия	
Замайване	
Парестезия	
Хипоестезия	
Гърчове	
Дисгеузия (нарушение на вкуса)	
Тремор	
Нарушения на очите:	
Зрителни нарушения	Чести
Отлепване на ретината**	
Плуващи мътнини в стъкловидното тяло	
Очна болка	
Конюнктивит	
Оток на макулата	
Нарушения на ухото и лабиринта:	
Болка в ушите	Чести
Глухота	Нечести
Сърдечни нарушения:	
Аритмия	Нечести
Съдови нарушения:	



НЛР (MedDRA) Системо-органен клас	Категория честота
Хипотония	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:	
Кашлица	Много чести
Диспнея	
Стомашино-чревни нарушения:	
Диария	Много чести
Гадене	
Повръщане	
Коремна болка	
Диспепсия	Чести
Метеоризъм	
Болка в горните отдели на корема	
Запек	
Разязвяване в устата	
Дисфагия	
Подуване на корема	
Панкреатит	
Хепато-билиарни нарушения:	
Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Чести
Абнормна чернодробна функция	
Повишена аспартат аминотрансфераза	
Повишена аланин аминотрансфераза	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан:	
Дерматит	Много чести
Нощни изпотявания	Чести
Сърбеж	
Обрив	
Алопеция	
Сухота на кожата	Нечести
Уртикария	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:	
Болка в гърба	Чести
Миалгия	
Артралгия	
Мускулни спазми	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:	
Бъбречно увреждане	Чести
Намален бъбречен креатининов клирънс	
Повишен креатинин в кръвта	
Бъбречна недостатъчност	Нечести
Хематурия	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:	
Инфертилитет при мъжете	Нечести



НЛР (MedDRA) Системо-органен клас	Категория честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:	
Пирексия	Много чести
Умора	
Болка	Чести
Студени тръпки	
Безпокойство	
Астения	
Болка в гърдите	Нечести

* Честотата на тези нежелани реакции е получена от постмаркетинговия опит

** Отлепване на ретината се съобщава само при пациенти с ХИВ, лекувани за СМV ретинит

Описание на избрани нежелани реакции

Неутропения

Рискът от неутропения не може да се предвиди въз основа на броя на неутрофилите преди лечението. Неутропения обикновено възниква по време на първата или втората седмица на индукционна терапия. Броят на клетките обикновено се нормализира в рамките на 2 до 5 дни след преустановяване на лекарството или след намаляване на дозата (вж. точка 4.4).

Тромбоцитопения

Пациентите с нисък изходен брой тромбоцити ($< 100\,000/\mu\text{L}$) имат повишен риск от развитие на тромбоцитопения. Пациентите с ятрогенна имunosупресия, поради лечение с имunosупресори са изложени на по-голям риск от тромбоцитопения, отколкото тези със СПИН (вж. точка 4.4). Тежката тромбоцитопения може да бъде свързана с потенциално животозастрашаващо кървене.

Влияние на продължителността на лечение или показанието върху нежеланите реакции

Тежка неутропения ($\text{ANC} < 500/\mu\text{L}$) се наблюдава по-често при пациенти с СМV ретинит (14 %), подложени на лечение с валганцикловир, интравенозен или перорален ганцикловир отколкото при пациенти с трансплантация на солидни органи, получаващи валганцикловир или перорален ганцикловир. При пациентите, получаващи валганцикловир или перорален ганцикловир до Ден 100 след трансплантацията, честотата на тежка неутропения е съответно 5 % и 3 %, докато при пациентите, получаващи валганцикловир до Ден 200 след трансплантацията, честотата на тежка неутропения е 10 %.

Наблюдавано е по-голямо повишение на серумния креатинин при пациенти с трансплантация на солидни органи, лекувани до Ден 100 или Ден 200 след трансплантацията както с валганцикловир, така и с перорален ганцикловир, в сравнение с пациенти с СМV ретинит. Увредената бъбречна функция обаче е обща характеристика за пациентите с трансплантация на солидни органи.

Общият профил на безопасност на Валцит не се променя при продължаване на профилактиката до 200 дни при високорискови пациенти с бъбречна трансплантация. Левкопения се съобщава с малко по-висока честота в рамото с 200 дни, докато честотата на неутропения, анемия и тромбоцитопения е подобна в двете рамена.



в) Педиатрична популация

Валцит е изследван при 179 педиатрични пациенти с трансплантация на солидни органи с риск от развитие на CMV заболяване (на възраст от 3 седмици до 16 години) и при 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 солидни органи общият профил на безопасност при педиатричните пациенти е подобен на този при възрастните. Неутропения се съобщава с малко по-голяма честота в двете клинични изпитвания, проведени при педиатрични пациенти с трансплантация на солидни органи, в сравнение с възрастните, но няма корелация между неутропенията и инфекциозните нежелани събития в педиатричната популация. По-високият риск от цитопении при новородените и кърмачетата налага внимателно проследяване на кръвната картина при тези възрастови групи (вж. точка 4.4).

При педиатрични пациенти с бъбречна трансплантация удължаването на експозицията на валганцикловир до 200 дни не е свързано с общо увеличение на честотата на нежеланите събития. Честотата на тежка неутропения ($ABN < 500/\mu L$) 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, лекувана с Валцит. Безопасността обаче изглежда 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:

Изпълнителната агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Опит с предозиране на валганцикловир и интравенозен ганцикловир

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

Съобщения за предозиране на интравенозен ганцикловир, някои с летален изход, са получени от клинични проучвания 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:* миелосупресия, включително панцитопения, костномозъчна недостатъчност, левкопения, неутропения, гранулоцитопения.
- *Хепатотоксичност:* хепатит, функционални чернодробни нарушения.
- *Бъбречна токсичност:* влошаване на хематурия при пациент с предшестващо бъбречно-уредично



- остро бъбречно увреждане, повишен креатинин.
- *Стомашно-чревна токсичност*: коремна болка, диария, повръщане.
- *Невротоксичност*: генерализиран тремор, гърчове.

Хемодиализата и хидратирането могат да бъдат от полза за намаляване на плазмените нива в кръвта при пациенти с предозиране на валганцикловир (вж. точка 5.2).

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: J05A B14.

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 на 0,08 µM (0,02 микрограма/ml) до 14 µM (3,5 микрограма/ml).

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

Клинична ефикасност и безопасност

Възрастни пациенти

Лечение на CMV ретинит:

Пациенти с новодиагностициран CMV ретинит са били рандомизирани за участие в едно изпитване въвеждащо лечение с Валцит 900 mg два пъти дневно или с ганцикловир интравенозно 5 пъти дневно. Процентът на болни с прогресиране на CMV ретинита на 4-та седмица от началото на лечението е бил по-нисък при Валцит.



двете групи – 7/70 и 7/71 пациенти с прогресиране на заболяването съответно в рамената с интравенозен ганцикловир и валганцикловир.

След дозирането при въвеждащото лечение всички пациенти в това изпитване са получавали поддържащо лечение с Валцит в доза 900 mg веднъж дневно. Средното (медианно) време от рандомизирането до прогресията на CMV ретинит в групата, получаваща въвеждащо и поддържащо лечение с Валцит, е било 226 (160) дни, а в групата с въвеждащо лечение с ганцикловир интравенозно и поддържащо лечение с Валцит е било 219 (125) дни.

Профилактика на CMV заболяване при трансплантация:

Двойно-сляпо клинично изпитване с активно лекарство за сравнение и двойна имитация е проведено при пациенти с трансплантация на сърце, черен дроб и бъбреци (болни с белодробна и стомашно-чревна трансплантация не са били включени в изпитването) с висок риск от CMV заболяване (D+/R-), които са получавали Валцит (900 mg веднъж дневно) или ганцикловир перорално (1 000 mg три пъти дневно) с начало до 10 дни от трансплантацията до ден 100 след трансплантацията. Честотата на CMV заболяване (CMV синдром + заболяване с тъканна инвазия) през първите 6 месеца след трансплантацията е била 12,1 % в рамото с Валцит (n = 239) в сравнение с 15,2 % в рамото с перорален ганцикловир (n = 125). В голямото мнозинство от случаите заболяването се е появило след прекратяване на профилактиката (след ден 100), като заболяването в рамото с валганцикловир се е появило средно по-късно отколкото в рамото с пероралния ганцикловир. Честотата на остро отхвърляне през първите 6 месеца е била 29,7 % при пациентите, рандомизирани за лечение с валганцикловир, в сравнение с 36,0 % в рамото с перорално приложение ганцикловир, като честотата на загуба на присадката (0,8 %) е била 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 Валцит от 100 на 200 дни след трансплантацията. Пациентите са рандомизирани (1:1) да получават Валцит таблетки (900 mg веднъж дневно), започвайки до 10 дни след трансплантацията или 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 ITT популация^A

	Валганцикловир 900 mg веднъж дневно 100 дни (N = 163)	Валганцикловир 900 mg веднъж дневно 200 дни (N = 155)	Разлика между групите за лечение
Пациенти с потвърдено или подозирано CMV заболяване ²	71 (43,6 %) [35,8 %; 51,5 %]	36 (23,2 %) [16,8 %; 30,7 %]	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 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 това време.

^A Получените резултати до 24 месеца съответстват на резултатите до 12 месеца: Потвърденото или подозирано CMV заболяване е 48,5 % в групата с лечение в продължение на 100 дни в сравнение с 34,2 % в групата с 200 дни лечение; 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 Валцит до ден 200 след трансплантацията в сравнение с пациенти, които получават профилактика на CMV с Валцит до ден 100 след трансплантацията.



Честотата на преживяване на присадката, както и честотата на остро отхвърляне, потвърдено с биопсия, са подобни 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 някой от гените на вирусната киназа (UL97), отговорни за монофосфорилирането на ганцикловир, и/или гена на вирусната полимераза (UL54). В клинични изолати, седем канонични UL97 субституции, M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W, са най-често съобщаваните субституции при ганцикловир, свързани с резистентността. Вирусите, съдържащи мутации на ген UL97, са резистентни само към ганцикловир, докато вирусите с мутации в ген UL54 са резистентни към ганцикловир, но може да покажат кръстосана резистентност към други антивирусни средства, които също се прицелват във 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 лекарство за сравнение

Резистентността е била 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. От 245-те пациенти, рандомизирани да получават валганцикловир, са били анализирани 198 проби на ден 100 и не са били открити мутации на резистентност към ганцикловир. Това се сравнява с 2 мутации на резистентност към ганцикловир, открити в 103 изследвани проби (1,9 %) при пациентите в рамото с компаратора ганцикловир.

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

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, екстрахиран от 72 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. 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 Валцит 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 едно клинично изпитване на фармакокинетиката и безопасността фаза II при педиатрични реципиенти на трансплантати на солидни органи (на възраст 4 месеца до 16 години, n = 63), получаващи 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).

Едно клинично изпитване за поносимост фаза IV при педиатрични реципиенти на бъбречен трансплант (на възраст от 1 до 16 години, n = 57), получавали 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 и при един пациент има подозрение за случай на CMV синдром, но той не е потвърден чрез CMV PCR от централната лаборатория. Естеството на наблюдаваните нежелани лекарствени реакции е подобно на тези 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.

Едно 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), получавали 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 е изследвана 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 8-34 дни) със симптоматично вродено CMV заболяване (вж. точка 5.2). Новородените получавали антивирусно лечение в продължение на 6 седмици, а 19 от 24 пациенти получавали до 4 седмици лечение с перорален валганцикловир, през останалите 2 седмици те получавали ганцикловир i.v. Останалите 5 пациенти получавали ганцикловир i.v. през повечето от времето в клиничното изпитване. Във второто клинично изпитване са проучвани ефикасността и безопасността на лечение с валганцикловир в продължение на шест седмици срещу шест месеца при 109 кърмачета на възраст от 2 до 30 дни със симптомно вродено CMV заболяване. Всички кърмачета са получавали перорално валганцикловир в доза 16 mg/kg 2 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 били оценявани при HIV- и CMV-серопозитивни пациенти, при пациенти със СПИН и CMV ретинит и при болни с трансплантация на солидни органи.

Пропорционалност на дозата по отношение на AUC на ганцикловир след прилагане на валганцикловир в дозови граници от 450 до 2 625 mg е доказана само след нахранване.

Резорбция

Валганцикловир е прекурсор на ганцикловир. Той се резорбира добре от стомашно-чревния тракт и бързо и в голяма степен се метаболизира в чревната стена и черния дроб до ганцикловир. Системната експозиция на валганцикловир е преходна и ниска. Бионаличността на ганцикловир, получен от перорален прием на 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, i.v.) n = 18	Валганцикловир (900 mg, p.o.) n = 25	
		Ганцикловир	Валганцикловир
AUC _(0-12h) (µg.h/ml)	28,6 ± 9,0	32,8 ± 10,1	0,37 ± 0,22
C _{max} (µg/ml)	10,4 ± 4,9	6,7 ± 2,1	0,18 ± 0,06

Доказано е, че 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 пациентите с трансплантация на солидни органи след ежедневно перорално приложение на ганцикловир и валганцикловир е:

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

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

Ефекти на храната:

Когато валганцикловир е даван с храната в препоръчителната доза от 900 mg, е наблюдавано повишение както на средната AUC на ганцикловир (приблизително 30 %), така и на средните стойности на C_{max} на ганцикловир (приблизително 14 %) в сравнение със стойностите на гладно. Освен това интериндивидуалните разлики в експозицията на ганцикловир намаляват при приемане на Валцит с храната. По време на клиничните изпитвания Валцит е бил прилаган само с храна. Поради това се препоръчва Валцит да се прилага с храна (вж. точка 4.2).

Разпределение

Поради бързото превръщане на валганцикловир в ганцикловир, свързането на валганцикловир



протеините не е определяно. Обемът на разпределение (V_d) в равновесно състояние на ганцикловир след интравенозно приложение е бил $0,680 \pm 0,161$ l/kg ($n = 114$). Обемът на разпределение на i.v. приложен ганцикловир корелира с телесното тегло. Обемът на разпределение в стационарно състояние е в границите на $0,54-0,87$ l/kg. Ганцикловир прониква в гръбначно-мозъчната течност. Свързаното с плазмените протеини е $1\%-2\%$ при концентрации на ганцикловир от $0,5$ и 51 $\mu\text{g/ml}$.

Биотрансформация

Валганцикловир се метаболизира бързо и в голяма степен до ганцикловир; не са открити други метаболити. Самият ганцикловир не се метаболизира в значима степен.

Елиминиране

След прилагане на перорален валганцикловир, лекарството бързо се хидролизира до ганцикловир. Ганцикловир се елиминира от системното кръвообращение чрез гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. При пациенти с нормална бъбречна функция над 90% от i.v. приложения ганцикловир се открива непроменен в урината до 24 часа. При пациенти с нормална бъбречна функция пост-максималните плазмени концентрации на ганцикловир след приложение на валганцикловир намаляват с време на полуелиминиране, вариращо от $0,4$ часа до $2,0$ часа.

Фармакокинетика при специални клинични ситуации

Педиатрична популация

В едно клинично изпитване на фармакокинетиката и безопасността фаза II 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 подобни при всички видове органи и възрастови граници и са сравними с възрастните. Популационното фармакокинетично моделиране показва, че бионаличността е приблизително 60% . Клирънсът се повлиява положително от телесната повърхност и бъбречната функция.

В едно клинично изпитване фаза I за проучване на фармакокинетиката и безопасността при педиатрични реципиенти на 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 подобни във всички възрастови групи, включително възрастните. Средните стойности за AUC_{0-24h} и C_{max} също са подобни 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 времето на полуелиминиране ($t_{1/2}$). 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.

Следната таблица обобщава изчислените 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	4 месеца - < 2 год.	> 2 - < 12 год.	≥ 12 год. - 16 год.
	≥ 18 години (n=160)	(n = 14)	(n=17)	(n=21)	(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
Граница на 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
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 16 000

Дозата на Валцит в двете клинични изпитвания описани по-горе с приложение веднъж дневно се основава на телесната повърхност (BSA) и креатининовия клирънс (Cl_{Cr}), получени чрез модифицирана формула на Schwartz и изчислени с помощта на алгоритъма за дозиране, представен в точка 4.2.

Фармакокинетиката на ганцикловир след приложение на валганцикловир също е оценявана при 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 получавали 6 mg/kg ганцикловир интравенозно два пъти дневно. След това, пациентите са лекувани с перорален валганцикловир, където дозата на валганцикловир прах за перорален разтвор варира от 14 mg/kg до 20 mg/kg два пъти дневно; общата продължителност на лечение 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 интравенозно ганцикловир два пъти дневно при новородени, като постига също експозиция на ганцикловир, подобна на ефективната интравенозна доза от 5 mg/kg при възрастните.

Във второто клинично изпитване 109 новородени на възраст от 2 до 30 дни получават 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. Следната таблица показва средните стойности на AUC, C_{max} и t_{1/2}, включително стандартните отклонения, в сравнение с данните при възрастните:

ФК показател	Възрастни	Педиатрични пациенти (новородени и кърмачета)			
		5 mg/kg GAN Единична доза (n=8)	6 mg/kg GAN 2 x дневно (n=19)	16 mg/kg VAL 2 x дневно (n=19)	16 mg/kg VAL 2 x дневно (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} (h)	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0,55	2,98 ± 1,26	2,98 ± 1,26	

GAN = Ганцикловир, i.v VAL = Валганцикловир, 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.

Старческа възраст

Не са провеждани изследвания на фармакокинетиката на валганцикловир или ганцикловир при възрастни над 65-годишна възраст (вж. точка 4.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на ганцикловир след еднократна доза 900 mg валганцикловир е оценена при 24 иначе здрави индивиди с бъбречно увреждане.

Фармакокинетични показатели на ганцикловир след еднократна доза Валцит таблетки 900 mg при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане:

Изчислен креатининов клирънс (ml/min)	N	Видим клирънс (ml/min) Средно ± SD	AUClast (µg·h/ml) Средно ± SD	Време на полуелиминиране (часове) Средно ± SD
51-70	6	249 ± 99	49,5 ± 22,4	4,85 ± 1,4
21-50	6	136 ± 64	91,9 ± 43,9	10,2 ± 4,4
11-20	6	45 ± 11	223 ± 46	21,8 ± 5,2
≤10	6	12,8 ± 8	366 ± 66	67,5 ± 34

Намалената бъбречна функция е довела до намален клирънс на ганцикловир, получен от валганцикловир, със съответното увеличение на терминалното време на полуелиминиране. Поради това се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Пациенти, подложени на хемодиализа

При пациенти на хемодиализа не могат да се дадат препоръки за дозиране на Валцит 450 mg филмирани таблетки. Това е така, защото индивидуалната доза на Валцит, необходима при тези пациенти, е по-малка от 450 mg таблетка. Поради това, Валцит филмирани таблетки не трябва да се използва при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 4.4).

Стабилни пациенти с чернодробна трансплантация

В едно открито кръстосано проучване от 4 части (N=28) е изследвана фармакокинетиката на ганцикловир, получен от валганцикловир, при стабилни пациенти с чернодробна трансплантация. Бионаличността на ганцикловир, получен от валганцикловир, след еднократна доза от 900 mg валганцикловир след хранене е приблизително 60 %. AUC_{0-24h} на ганцикловир е сравнима с тази, получена при 5 mg/kg интравенозен ганцикловир при пациенти с чернодробна трансплантация.

Пациенти с чернодробно увреждане

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

Пациенти с муковисцидоза

В едно фармакокинетично проучване фаза I при реципиенти с белодробна трансплантация със или без муковисцидоза (CF) 31 пациенти (16 CF/ 15 не-CF) са получили пост-трансплантационна профилактика с 900 mg Валцит дневно. Проучването показва, че муковисцидозата не повлиява значително системната експозиция на ганцикловир при реципиентите с белодробна трансплантация. Експозицията на ганцикловир при реципиенти с белодробна трансплантация е сравнима с експозицията с доказана ефикасност за профилактика на CMV заболяване при реципиенти



трансплантация на други солидни органи.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Валганцикловир е прекурсор на ганцикловир и поради това ефектите, наблюдавани с ганцикловир, се отнасят и за валганцикловир. Токсичността на валганцикловир в предклинични проучвания за безопасност е същата като тази наблюдавана при ганцикловир и се индуцира при нива на експозиция на ганцикловир, сравними или по-ниски от тези при хора, получаващи индукционна доза.

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

Ганцикловир е мутагенен в миши лимфомни клетки и е кластогенен в клетки на бозайници. Тези резултати съответстват на положителните резултати от проучването за карциногенност на ганцикловир при мишки. Ганцикловир е потенциален карциноген.

Допълнителни проучвания сочат, че ганцикловир е тератогенен, ембриотоксичен, инхибира сперматогенезата (т.е. уврежда мъжкия фертилитет) и потиска женския фертилитет.

Данните при животни показват, че ганцикловир се екскретира в кърмата на кърмещи плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Повидон К30

Кросповидон

Микрокристална целулоза

Стеаринова киселина

Филмиращо покритие на таблетката

Opadry Pink 15B24005, съдържащо:

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 400

Червен железен оксид (E172)

Полисорбат 80

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.



6.5 Данни за опаковката

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

Размер на опаковката: Една бутилка, съдържаща 60 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20040580

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

20 декември 2004 г. / 09 декември 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври 2022

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна агенция по лекарствата www.bda.bg.

