**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Valcyte ® 450 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 496,3 mg υδροχλωρικής βαλγκανσικλοβίρης που ισοδυναμούν με 450 mg βαλγκανσικλοβίρης (ως ελεύθερη βάση).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Ροζ, κυρτά ωοειδή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με χαραγμένο “VGC” στη μία πλευρά και “450” στην άλλη.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Valcyte ενδείκνυται για την αγωγή εφόδου και συντήρησης της αμφιβληστροειδίτιδας από μεγαλοκυτταροϊό (CMV) σε ενήλικες ασθενείς με σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS).

Το Valcyte ενδείκνυται για την πρόληψη της νόσου από CMV σε CMV-αρνητικούς ενήλικες και παιδιά (ηλικίας από γεννήσεως έως 18 ετών), οι οποίοι έχουν λάβει μόσχευμα συμπαγούς οργάνου από CMV-θετικό δότη.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

**Προσοχή – Η αυστηρή τήρηση των δοσολογικών συστάσεων είναι ουσιαστική για την αποφυγή υπερδοσολογίας, (βλέπε παραγράφους** **4.4 και 4.9).**

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η βαλγκανσικλοβίρη μεταβολίζεται ταχέως και εκτεταμένως σε γκανσικλοβίρη. Τα από του στόματος 900 mg βαλγκανσικλοβίρης χορηγούμενα δύο φορές την ημέρα ισοδυναμούν θεραπευτικώς με ενδοφλέβια χορήγηση γκανσικλοβίρης 5mg/kg δύο φορές την ημέρα.

##### Θεραπεία της αμφιβληστροειδίτιδας από CMV

*Ενήλικες ασθενείς*

*Αγωγή εφόδου στην αμφιβληστροειδίτιδα από CMV*

Σε ασθενείς με ενεργό αμφιβληστροειδίτιδα από CMV, η συνιστώμενη δόση ανέρχεται σε 900 mg βαλγκανσικλοβίρης (δύο δισκία Valcyte των 450 mg) δύο φορές την ημέρα για 21 ημέρες, λαμβανόμενη, όποτε είναι δυνατόν, μαζί με φαγητό. Παρατεταμένη αγωγή εφόδου μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μυελοτοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.4).

*Αγωγή συντήρησης στην αμφιβληστροειδίτιδα από CMV:*

Μετά την αγωγή εφόδου ή σε ασθενείς με ανενεργό αμφιβληστροειδίτιδα από CMV, η συνιστώμενη δόση ανέρχεται σε 900 mg βαλγκανσικλοβίρης (δύο δισκία Valcyte των 450 mg) μία φορά την ημέρα, λαμβανόμενη, όποτε είναι δυνατόν, μαζί με φαγητό. Οι ασθενείς με επιδεινούμενη αμφιβληστροειδίτιδα μπορούν να επαναλάβουν την αγωγή εφόδου, αν και θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα αντοχής του ιού στο φάρμακο.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Valcyte στη θεραπεία της αμφιβληστροειδίτιδας από CMV δεν έχει θεμελιωθεί σε επαρκείς και καλά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς.

**Πρόληψη της νόσου από CMV στη μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων:**

*Ενήλικες ασθενείς*

Σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, η συνιστώμενη δόση είναι 900 mg (δύο δισκία Valcyte 450mg) μία φορά την ημέρα, αρχίζοντας εντός 10 ημερών μετά από τη μεταμόσχευση και συνεχίζοντας μέχρι 100 ημέρες μετά την μεταμόσχευση. Η προφύλαξη μπορεί να συνεχιστεί μέχρι 200 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

Σε ασθενείς που έχουν λάβει μόσχευμα συμπαγούς οργάνου εκτός του νεφρού, η συνιστώμενη δόση ανέρχεται σε 900 mg (δύο δισκία Valcyte των 450 mg) μία φορά την ημέρα, αρχίζοντας εντός 10 ημερών μετά από τη μεταμόσχευση και συνεχίζοντας μέχρι 100 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση.

Όποτε είναι δυνατόν, τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται μαζί με φαγητό.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Σε παιδιατρικούς ασθενείς-λήπτες μοσχεύματος συμπαγών οργάνων, από την ηλικία της γέννησης, οι οποίοι διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης νόσου από CMV, η συνιστώμενη άπαξ ημερησίως δόση του Valcyte βασίζεται στην επιφάνεια του σώματος (BSA) και την κάθαρση κρεατινίνης (CrCl), η οποία προκύπτει από τον τύπο Schwartz (CrCLS), και υπολογίζεται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη εξίσωση:

Παιδιατρική δόση (mg) = 7 x BSA x CrCLS (βλέπε τύπο BSA Mosteller και τύπο κάθαρσης κρεατινίνης Schwartz στη συνέχεια).

Εάν η υπολογισθείσα κάθαρση κρεατινίνης Schwartz υπερβαίνει τα 150 mL/min/1,73m2, τότε θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί στην εξίσωση η μέγιστη τιμή των 150 mL/min/1,73m2.





όπου k = 0,45\* για τους ασθενείς ηλικίας < 2 ετών, 0,55 για τα αγόρια ηλικίας 2 έως < 13 ετών και τα κορίτσια ηλικίας 2 έως 16 ετών, και 0,7 για τα αγόρια ηλικίας 13 έως 16 ετών. Ανατρέξτε στη δοσολογία των ενηλίκων για τους ασθενείς ηλικίας άνω των 16 ετών.

Οι παρεχόμενες τιμές k βασίζονται στη μέθοδο Jaffe για τη μέτρηση της κρεατινίνης ορού και ενδέχεται να απαιτείται διόρθωση όταν χρησιμοποιούνται ενζυματικές μέθοδοι.

\*Για τους κατάλληλους υποπληθυσμούς, ενδέχεται να είναι επίσης απαραίτητη μείωση της τιμής k (π.χ. σε παιδιατρικούς ασθενείς με χαμηλό βάρος γέννησης).

Για τους παιδιατρικούς ασθενείς-λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, η συνιστώμενη άπαξ ημερησίως δόση σε mg (7 x BSA x CrCLS) θα πρέπει να αρχίσει να χορηγείται εντός 10 ημερών μετά από τη μεταμόσχευση και να συνεχιστεί μέχρι 200 ημέρες μετά από τη μεταμόσχευση.

Για τους παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν λάβει μόσχευμα συμπαγούς οργάνου εκτός του νεφρού, η συνιστώμενη άπαξ ημερησίως δόση σε mg (7 x BSA x CrCLS) θα πρέπει να αρχίσει να χορηγείται εντός 10 ημερών μετά από τη μεταμόσχευση και να συνεχιστεί μέχρι 100 ημέρες μετά από τη μεταμόσχευση.

Όλες οι υπολογισθείσες δόσεις θα πρέπει να στρογγυλοποιούνται στην εγγύτερη κατά 25 mg αύξηση για την πραγματική παρασχεθείσα δόση. Εάν η υπολογισθείσα δόση υπερβαίνει τα 900 mg, θα πρέπει να χορηγηθεί η μέγιστη δόση των 900 mg. Το πόσιμο διάλυμα είναι το προτιμώμενο σκεύασμα καθώς παρέχει τη δυνατότητα χορήγησης δόσης, η οποία έχει υπολογιστεί σύμφωνα με τον παραπάνω τύπο. Ωστόσο, τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία του Valcyte ενδέχεται να χρησιμοποιηθούν εάν οι υπολογισθείσες δόσεις κυμαίνονται στο εύρος του 10% των διαθέσιμων δόσεων σε μορφή δισκίου, και ο ασθενής είναι σε θέση να καταπιεί δισκία. Για παράδειγμα, εάν η υπολογισθείσα δόση κυμαίνεται μεταξύ 405 mg και 495 mg, ενδέχεται να ληφθεί ένα δισκίο των 450 mg.

Συνιστάται η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων της κρεατινίνης ορού και η εξέταση των μεταβολών στο ύψος και το σωματικό βάρος, καθώς και η κατάλληλη προσαρμογή της δόσης κατά τη διάρκεια της περιόδου προφύλαξης.

##### Ειδικές δοσολογικές οδηγίες

*Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια:*

Τα επίπεδα της κρεατινίνης ορού ή η κάθαρση κρεατινίνης πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης, όπως φαίνεται στον ακόλουθο πίνακα (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Η κάθαρση κρεατινίνης (ml/min) μπορεί να υπολογιστεί σε συνάρτηση με την κρεατινίνη ορού με βάση τους ακόλουθους τύπους:

Για τους άνδρες = (140 – ηλικία [έτη]) x (σωματικό βάρος [kg])

(72) x (0,011 x κρεατινίνη ορού [micromol/l])

Για τις γυναίκες = 0,85 x τιμή για άνδρες

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| CrCl (ml/min) | Δόση εφόδου βαλγκανσικλοβίρης | Δόση συντήρησης / πρόληψης βαλγκανσικλοβίρης |
| ≥ 60 | 900 mg (2 δισκία) δύο φορές την ημέρα | 900 mg (2 δισκία) μία φορά την ημέρα |
| 40 – 59 | 450 mg (1 δισκίο) δύο φορές την ημέρα | 450 mg (1 δισκίο) μία φορά την ημέρα |
| 25 – 39 | 450 mg (1 δισκίο) μία φορά την ημέρα | 450 mg (1 δισκίο) κάθε 2 ημέρες |
| 10 – 24 | 450 mg (1 δισκίο) κάθε 2 ημέρες | 450 mg (1 δισκίο) δύο φορές την εβδομάδα |
| <10 | Δεν συνιστάται | Δεν συνιστάται |

*Ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση:*

Δεν μπορεί να δοθεί δοσολογική σύσταση για ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (CrCl < 10 ml/min). Έτσι, τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Valcyte δεν πρέπει να χορηγούνται στους ασθενείς αυτούς (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

*Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια:*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των δισκίων Valcyte σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια δεν έχουν μελετηθεί (βλέπε παράγραφο 5.2).

*Παιδιατρικός πληθυσμός:*

Η δοσολογία των παιδιατρικών ασθενών-ληπτών μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου (SOT) εξατομικεύεται βάσει της νεφρικής λειτουργίας του ασθενούς, σε συνδυασμό με το σωματικό ύψος και βάρος.

*Ηλικιωμένοι ασθενείς:*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

*Ασθενείς με σοβαρή λευκοπενία, ουδετεροπενία, αναιμία, θρομβοπενία και πανκυτταροπενία:*

βλέπε παράγραφο 4.4πριν την έναρξη της αγωγής.

Σε περίπτωση σημαντικής επιδείνωσης των τιμών των αιματολογικών εξετάσεων κατά τη διάρκεια της αγωγής με Valcyte, θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο αντιμετώπισης με αιμοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες και/ή διακοπής της χορήγησης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Το Valcyte χορηγείται από του στόματος και θα πρέπει, όποτε είναι δυνατόν, να λαμβάνεται μαζί με τροφή (βλέπε παράγραφο 5.2).

Στους παιδιατρικούς ασθενείς, οι οποίοι δεν είναι σε θέση να καταπιούν τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία του Valcyte, μπορεί να χορηγηθεί η κόνις για πόσιμο διάλυμα Valcyte.

*Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από το χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος*

Τα δισκία δεν πρέπει να τεμαχίζονται ή να συνθλίβονται. Επειδή το Valcyte θεωρείται δυνητικά τερατογόνο και καρκινογόνο για τους ανθρώπους, θα πρέπει να δίδεται προσοχή κατά το χειρισμό τεμαχισμένων δισκίων (βλέπε παράγραφο *4.4*). Να αποφεύγεται η άμεση επαφή των τεμαχισμένων ή συνθλιμένων δισκίων με το δέρμα ή τους βλεννογόνους. Σε περίπτωση επαφής, χρειάζεται πολύ καλό πλύσιμο με σαπούνι και νερό, να ξεπλένονται τα μάτια πολύ καλά με αποστειρωμένο νερό ή με νερό βρύσης εάν δεν είναι διαθέσιμο αποστειρωμένο νερό.

**4.3 Αντενδείξεις**

Το Valcyte αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη βαλγκανσικλοβίρη, την γκανσικλοβίρη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Λόγω της ομοιότητας της χημικής δομής της βαλγκανσικλοβίρης (δραστικής ουσίας του Valcyte) με εκείνη της ασυκλοβίρης και της βαλασυκλοβίρης, είναι πιθανή διασταυρούμενη αντίδραση υπερευαισθησίας μεταξύ των φαρμάκων αυτών. Συνεπώς το Valcyte αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στην ασυκλοβίρη και τη βαλασυκλοβίρη.

Το Valcyte αντενδείκνυται κατά τη γαλουχία (βλέπε παράγραφο 4.6).

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Πριν την έναρξη της αγωγής με βαλγκανσικλοβίρη, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο.Σε μελέτες σε πειραματόζωα βρέθηκε πως η γκανσικλοβίρη είναι μεταλλαξιογόνος, τερατογόνος, ασπερματογόνος και καρκινογόνος και καταστέλλει τη γονιμότητα των θηλέων. Ως εκ τούτου, το Valcyte πρέπει να θεωρείται δυνητικά τερατογόνο και καρκινογόνο για τους ανθρώπους, με δυνατότητα πρόκλησης γενετικών ανωμαλιών και καρκίνων (βλέπε παράγραφο *5.3*). Η πρόκληση προσωρινής ή μόνιμης αναστολής της σπερματογένεσης θεωρείται επίσης πιθανή για το Valcyte. Οι γυναίκες με αναπαραγωγική δυνατότητα πρέπει να καθοδηγούνται όπως χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της αγωγής. Οι άνδρες πρέπει να καθοδηγούνται όπως χρησιμοποιούν προφυλακτικό κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 90 ημέρες μετά την αγωγή με Valcyte, με σκοπό την αντισύλληψη, εκτός εάν είναι βέβαιο ότι η σύντροφός τους δε διατρέχει κίνδυνο εγκυμοσύνης (βλέπε παραγράφους 4.6*,* 4.8 και 5.3 ).

Η βαλγκανσικλοβίρη έχει, μακροπρόθεσμα, δυνατότητα πρόκλησης καρκινογένεσης και αναπαραγωγικής τοξικότητας.

Σε ασθενείς που έλαβαν Valcyte (και γκανσικλοβίρη) έχουν παρατηρηθεί σοβαρή λευκοπενία, ουδετεροπενία, αναιμία, θρομβοπενία, πανκυτταροπενία, μυελοκαταστολή και απλαστική αναιμία. Η αγωγή δεν θα πρέπει να ξεκινά εάν ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων είναι μικρότερος από 500 κύτταρα/μl ή εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι μικρότερος από 25000/μl ή εάν η τιμή της αιμοσφαιρίνης είναι μικρότερη από 8 g/dl (βλέπε παραγράφους 4.2και 4.8).

Κατά την επέκταση της προφύλαξης πέρα των 100 ημερών ο πιθανός κίνδυνος ανάπτυξης λευκοπενίας και ουδετεροπενίας πρέπει να ληφθεί υπόψη (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.1)

Το Valcyte πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αιματολογική κυτταροπενία ή ιστορικό αιματολογικής κυτταροπενίας σχετιζόμενης με φάρμακα, καθώς και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία.

Συνιστάται όπως, κατά τη διάρκεια της αγωγής, διενεργούνται πλήρεις γενικές εξετάσεις αίματος και ελέγχονται οι τιμές των αιμοπεταλίων τακτικά. Σε ασθενείς με νεφρική βλάβη και σε παιδιατρικούς ασθενείς, πιθανόν να επιβάλλεται αυξημένος αιματολογικός έλεγχος, τουλάχιστον κάθε φορά που επισκέπτεται ο ασθενής την κλινική μεταμοσχεύσεων.Σε ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρή λευκοπενία, ουδετεροπενία, αναιμία και/ή θρομβοπενία συνιστάται όπως εξετασθεί το ενδεχόμενο αντιμετώπισης με αιμοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες και/ή διακοπής της χορήγησης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η βιοδιαθεσιμότητα της γκανσικλοβίρης μετά από εφάπαξ δόση 900 mg βαλγκανσικλοβίρης είναι περίπου 60%, συγκριτικώς με περίπου 6% μετά από χορήγηση 1000 mg από του στόματος γκανσικλοβίρης (υπό μορφή καψακίων). Η υπερβολική έκθεση στην γκανσικλοβίρη πιθανόν να σχετίζεται με απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Ως εκ τούτου, συνιστάται προσεκτική τήρηση των δοσολογικών συστάσεων κατά την έναρξη της αγωγής, κατά τη μετάταξη από την αγωγή εφόδου στην αγωγή συντήρησης, καθώς και σε ασθενείς που ενδεχομένως μετατάσσονται από γκανσικλοβίρη από του στόματος σε βαλγκανσικλοβίρη, καθώς το Valcyte δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αντικατάσταση των καψακίων γκανσικλοβίρης σε αναλογία 1:1. Οι ασθενείς που μετατάσσονται από τα καψάκια γκανσικλοβίρης θα πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο υπερδοσολογίας σε περίπτωση λήψης μεγαλύτερου από τον συνιστώμενο αριθμού δισκίων Valcyte (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.9).

Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, απαιτείται προσαρμογή της δόσης βάσει της κάθαρσης κρεατινίνης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Valcyte δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Έχουν αναφερθεί σπασμοί σε ασθενείς υπό ιμιπενέμη – σιλαστατίνη και γκανσικλοβίρη. Το Valcyte δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με ιμιπενέμη – σιλαστατίνη εκτός εάν τα πιθανά οφέλη υπερβαίνουν τους πιθανούς κινδύνους (βλέπε παράγραφο 4.5).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με Valcyte και (α) διδανοσίνη, (β) φάρμακα για τα οποία είναι γνωστό πως είναι μυελοκατασταλτικά (π.χ. ζιδοβουδίνη) ή (γ) ουσίες που επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία, πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία αθροιστικής τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.5).

Στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη, όπου χρησιμοποιήθηκε βαλγκανσικλοβίρη για τη θεραπεία πρόληψης από τη νόσο CMV στη μεταμόσχευση, όπως περιγράφεται λεπτομερώς στην παράγραφο 5.1, δεν συμπεριλαμβάνονταν λήπτες πνευμονικού και εντερικού μοσχεύματος. Ως εκ τούτου, η εμπειρία σε αυτούς τους μεταμοσχευθέντες ασθενείς είναι περιορισμένη.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις της βαλγκανσικλοβίρης

Δεν έχουν διενεργηθεί *in-vivo* μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με το Valcyte. Επειδή η βαλγκανσικλοβίρη μεταβολίζεται ταχέως και εκτεταμένως προς γκανσικλοβίρη, οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που συνδέονται με την γκανσικλοβίρη αναμένονται και για τη βαλγκανσικλοβίρη.

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις της γκανσικλοβίρης

Ιμιπενέμη – σιλαστατίνη

Έχουν αναφερθεί σπασμοί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα γκανσικλοβίρη και ιμιπενέμη - σιλαστατίνη. Τα φάρμακα αυτά δεν πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα, εκτός εάν τα πιθανά οφέλη υπερβαίνουν τους πιθανούς κινδύνους (βλέπε παράγραφο 4.4).

## *Προβενεσίδη*

Η χορήγηση προβενεσίδης με από του στόματος γκανσικλοβίρη είχε σαν αποτέλεσμα στατιστικώς σημαντική μείωση της νεφρικής κάθαρσης της γκανσικλοβίρης (20%), που προκαλούσε στατιστικώς σημαντική αύξηση της έκθεσης (40%). Οι μεταβολές αυτές ευρίσκονται σε συμφωνία με ένα μηχανισμό αλληλεπίδρασης που περιλαμβάνει ανταγωνισμό για νεφρική σωληναριακή απέκκριση. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς που λαμβάνουν προβενεσίδη και Valcyte θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τοξικότητα που οφείλεται στην γκανσικλοβίρη.Τριμεθοπρίμη

Δεν έχει παρατηρηθεί κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση επί ταυτόχρονης χορήγησης τριμεθοπρίμης και από του στόματος γκανσικλοβίρης. Ωστόσο, υπάρχει δυνατότητα ενίσχυσης της τοξικότητας, καθώς είναι γνωστό ότι και τα δύο φάρμακα είναι μυελοκατασταλτικά, και κατά συνέπεια και τα δύο φάρμακα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα μόνον εάν τα πιθανά οφέλη υπερβαίνουν τους κινδύνους.

*Mycophenolate Mofetil*

Δεδομένου ότι τόσο το mycophenolate mofetil (MMF) όσο και η γκανσικλοβίρη μπορούν να προκαλέσουν ουδετεροπενία και λευκοπενία, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αθροιστική τοξικότητα.

Σταβουδίνη

Κατά τη συνδυασμένη χορήγηση σταβουδίνης και από του στόματος γκανσικλοβίρης, δεν παρατηρήθηκαν κλινικώς σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

Ζιδοβουδίνη

Επί χορήγησης ζιδοβουδίνης μαζί με από του στόματος χορηγούμενη γκανσικλοβίρη, παρατηρήθηκε μικρή (17%), αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση της AUC της ζιδοβουδίνης. Παρατηρήθηκε επίσης τάση προς χαμηλότερες συγκεντρώσεις γκανσικλοβίρης όταν αυτή χορηγήθηκε με ζιδοβουδίνη, αν και αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Ωστόσο, δεδομένου ότι τόσο η ζιδοβουδίνη όσο και η γκανσικλοβίρη δύνανται να προκαλέσουν ουδετεροπενία και αναιμία, ορισμένοι ασθενείς ενδέχεται να μην ανέχονται την ταυτόχρονη αγωγή στην πλήρη δόση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Διδανοσίνη

## Έχει βρεθεί ότι οι συγκεντρώσεις της διδανοσίνης στο πλάσμα αυξάνονται σταθερά όταν χορηγείται μαζί με γκανσικλοβίρη (τόσο ενδοφλεβίως, όσο και από του στόματος). Με από του στόματος δόσεις γκανσικλοβίρης 3 και 6 g/ημέρα, έχει παρατηρηθεί αύξηση της AUC της διδανοσίνης, η οποία κυμαίνεται από 84 έως 124%. Ομοίως, με ενδοφλέβιες δόσεις 5 και 10 mg/kg/ημέρα, έχει παρατηρηθεί αύξηση της AUC της διδανοσίνης, η οποία κυμαίνεται από 38 έως 67%. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις της γκανσικλοβίρης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τοξικότητα οφειλόμενη στη διδανοσίνη (βλέπε παράγραφο 4.4).

*Άλλα αντιρετροϊκά (συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας για τον HIV, HBV/HCV)*

Σε κλινικώς σχετικές συγκεντρώσεις της γκανσικλοβίρης και άλλων αντιϊικών στο πλάσμα, η αναστολή, του ανθρώπινου ιού ανοσοανεπάρκειας (HIV) ή του HBV/HCV, είναι απίθανο να ασκεί συνεργική ή ανταγωνιστική επίδραση στη δραστηριότητα είτε της γκανσικλοβίρης είτε άλλων αντιϊικών.

Η δυνατότητα μεταβολικών αλληλεπιδράσεων της βαλγκανσικλοβίρης ή της γκανσικλοβίρης είναι χαμηλή, λόγω μη συμμετοχής του κυτοχρώματος P450 στο μεταβολισμό είτε της βαλγκανσικλοβίρης είτε της γκανσικλοβίρης. Επιπλέον, η γκανσικλοβίρη δεν αποτελεί υπόστρωμα για την P-γλυκοπρωτεΐνη, ούτε επηρεάζει τη UDP-γλυκουρονοζυλοτρανσφεράση (ένζυμο UGT). Επομένως, οι μεταβολικές αλληλεπιδράσεις και οι αλληλεπιδράσεις μεταφοράς φαρμάκου της βαλγκανσικλοβίρης ή της γκανσικλοβίρης με τις ακόλουθες τάξεις αντιϊικών θεωρούνται απίθανες:

* Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs), π.χ. rilpivirine, etravirine, efavirenz
* Αναστολείς πρωτεάσης (PIs), π.χ. darunavir, boceprevir και telaprevir
* Αναστολείς εισόδου (σύντηξη αναστολέα και CCR5 συν-υποδοχέα), π.χ. enfuvirtide και maraviroc
* Αναστολείς Μεταφοράς Αλυσίδας Ιντεγκράσης του HIV (INSTI), π.χ. raltegravir

Επειδή η γκανσικλοβίρη απεκκρίνεται μέσω των νεφρών μέσω σπειραματικής διήθησης και ενεργούς σωληναριακής απέκκρισης (παράγραφος 5.2), η συγχορήγηση βαλγκανσικλοβίρης με αντιϊικά φάρμακα, τα οποία μοιράζονται το μονοπάτι της σωληναριακής έκκρισης ενδέχεται να αλλάξει στις συγκεντρώσεις της βαλγκανσικλοβίρης και/ή του συγχορηγούμενου φαρμάκου στο πλάσμα. Μερικά παραδείγματα περιλαμβάνουν αναστολείς νουκλεοτιδικών αναλόγων ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI) (συμπεριλαμβανομένων αυτών που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του HBV), π.χ. lamivudine, emtricitabine, tenofovir, adefovir και entecavir. Η νεφρική κάθαρση της γκανσικλοβίρης μπορεί, επίσης, να ανασταλεί λόγω της νεφροτοξικότητας που προκαλείται από φάρμακα, όπως είναι cidofovir, foscarnet, NRTI (π.χ. tenofovir, adefovir). Η ταυτόχρονη χρήση της βαλγκανσικλοβίρσης με οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μόνο εάν τα πιθανά οφέλη υπερβαίνουν τους πιθανούς κινδύνους (βλέπε παράγραφο 4.4).

Άλλες δυνητικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Η τοξικότητα μπορεί να ενισχυθεί όταν η βαλγκανσικλοβίρη συγχορηγείται ή χορηγείται αμέσως πριν ή μετά από άλλα φάρμακα που αναστέλλουν την αναπαραγωγή ταχέως διαιρούμενων κυτταρικών πληθυσμών όπως αυτών που απαντώνται στο μυελό τον οστών, τους όρχεις και τα βλαστικά στρώματα του δέρματος και του γαστρεντερικού βλεννογόνου. Παραδείγματα των κατηγοριών αυτών των φαρμάκων είναι η δαπσόνη, η πενταμιδίνη, η φθοριοκυτοσίνη, η βινκριστίνη, η βινβλαστίνη, η αδριαμυκίνη, η αμφοτερικίνη Β, οι συνδυασμοί τριμεθοπρίμης/σουλφομεθοξαζόλης, τα νουκλεοσιδικά ανάλογα, η υδροξυουρία και οι πεγκυλιωμένες ιντερφερόνες/ριμπαβιρίνη (με ή χωρίς τη μποσεπρεβίρη/τελαπρεβίρη).

Η ταυτόχρονη χρήση της βαλγκανσικλοβίρης με όλα αυτά τα φάρμακα θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν τα πιθανά οφέλη υπερβαίνουν τους πιθανούς κινδύνους (βλέπε παράγραφο 4.4).

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν στοιχεία από τη χρήση του Valcyte σε έγκυες γυναίκες. Ο ενεργός μεταβολίτης του, η γκανσικλοβίρη, διέρχεται εύκολα τον ανθρώπινο πλακούντα. Βάσει του φαρμακολογικού μηχανισμού δράσης και της αναπαραγωγικής τοξικότητας που παρατηρήθηκε σε μελέτες σε πειραματόζωα με γκανσικλοβίρη (βλέπε παράγραφο 5.3), υπάρχει ο θεωρητικός κίνδυνος τερατογόνου δράσης για τους ανθρώπους.

Το Valcyte δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση, εκτός εάν το θεραπευτικό όφελος για τη μητέρα υπερβαίνει το δυνητικό κίνδυνο τερατογόνου βλάβης στο παιδί.

## Θηλασμός

## Δεν είναι γνωστό εάν η γκανσικλοβίρη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα έκκρισης της γκανσικλοβίρης στο μητρικό γάλα και πρόκλησης σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο θηλάζον βρέφος. Ως εκ τούτου, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

## Οι γυναίκες με αναπαραγωγική δυνατότητα πρέπει να καθοδηγούνται όπως χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της αγωγής. Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται όπως χρησιμοποιούν προφυλακτικό κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 90 ημέρες μετά την αγωγή με Valcyte, με σκοπό την αντισύλληψη, εκτός εάν είναι βέβαιο ότι η σύντροφός τους δε διατρέχει κίνδυνο εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 5.3).

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

## Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες επί της επίδρασης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

## Έχουν αναφερθεί σπασμοί, καταστολή, ζάλη, αταξία και/ή σύγχυση με τη χρήση Valcyte και/ή γκανσικλοβίρης. Εάν εμφανιστούν, τα φαινόμενα αυτά μπορεί να επηρεάσουν τις ασχολίες που απαιτούν εγρήγορση, συμπεριλαμβανομένης της ικανότητας του ασθενούς για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

***a Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας***

## Η βαλγκανσικλοβίρη αποτελεί προφάρμακο της γκανσικλοβίρης η οποία μετά την από του στόματος χορήγηση μεταβολίζεται ταχέως και εκτεταμένως σε γκανσικλοβίρη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες είναι γνωστό ότι σχετίζονται με τη χρήση γκανσικλοβίρης μπορούν να αναμένονται και με τη βαλγκανσικλοβίρη. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες με βαλγκανσικλοβίρης είχαν προηγουμένως παρατηρηθεί με την γκανσικλοβίρη.

## Οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις μετά από χορήγηση βαλγκανσικλοβίρης σε ενήλικες είναι η ουδετεροπενία, η αναιμία και η διάρροια.

Η βαλγκανσικλοβίρη σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο διάρροιας συγκριτικώς προς την ενδοφλέβια γκανσικλοβίρη. Επιπρόσθετα, η βαλγκανσικλοβίρη σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο ουδετεροπενίας και λευκοπενίας συγκριτικώς προς την από του στόματος γκανσικλοβίρη.

## Η σοβαρή ουδετεροπενία (ANC < 500 κύτταρα/μl) παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς με AIDS και αμφιβληστροειδίτιδα από CMV που υποβάλλονται σε αγωγή με βαλγκανσικλοβίρη απ’ότι σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου που λαμβάνουν βαλγκανσικλοβίρη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές είτε με βαλγκανσικλοβίρη, είτε με από του στόματος γκανσικλοβίρη ή με ενδοφλέβια γκανσικλοβίρη, παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται, αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με AIDS, σε αγωγή εφόδου ή αγωγή συντήρησης της αμφιβληστροειδίτιδας από CMV ή σε ασθενείς μεταμοσχευθέντες με ήπαρ, νεφρό ή καρδιά στην πρόληψη της νόσου από CMV. Στον πίνακα, ο όρος (σοβαρή), σε παρένθεση, υποδηλώνει ότι η ανεπιθύμητη αντίδραση έχει αναφερθεί σε ασθενείς τόσο με ήπια/μέτρια ένταση όσο και με σοβαρή/απειλητική για τη ζωή ένταση, σε αυτή τη συγκεκριμένη συχνότητα.

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του Valcyte δεν μεταβάλλεται με την επέκταση της προφύλαξης σε έως και 200 ημέρες στους ενήλικες ασθενείς-λήπτες νεφρικού μοσχεύματος που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο νόσου από CMV (D+/R-). Αναφέρθηκε λευκοπενία με ελαφρώς υψηλότερη επίπτωση στο σκέλος των 200 ημερών ενώ η επίπτωση της ουδετεροπενίας, της αναιμίας και της θρομβοκυτταροπενίας ήταν παρόμοια σε αμφότερα τα σκέλη.

***β Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα***

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά

φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

| **Οργανικό Σύστημα** | **Πολύ συχνές (≥ 1/10)** | **Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)** | **Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)** | **Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις |  | Καντιντίαση του στόματος, σηψαιμία (βακτηριαιμία, ιαιμία), κυτταρίτιδα, ουρολοίμωξη |  |  |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | (Σοβαρή) ουδετεροπενία, αναιμία | Σοβαρή αναιμία, (σοβαρή) θρομβοπενία, (σοβαρή) λευκοπενία, (σοβαρή) πανκυτταροπενία | Ανεπάρκεια του μυελού των οστών | Απλαστική αναιμία |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος |  |  | Αναφυλακτική αντίδραση |  |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης |  | Μειωμένη όρεξη, ανορεξία |  |  |
| Ψυχιατρικές διαταραχές |  | Κατάθλιψη, άγχος, σύγχυση, σκέψη μη φυσιολογική | Διέγερση, ψυχωσική διαταραχή, ψευδαίσθηση |  |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος |  | Κεφαλαλγία, αϋπνία, δυσγευσία (διαταραχές της γεύσης), υπαισθησία, παραισθησία , περιφερική νευροπάθεια, ζάλη, σπασμοί | Τρόμος |  |
| Οφθαλμικές διαταραχές |  | Οίδημα της ωχράς κηλίδας, αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος, πόνος του οφθαλμού | Οπτική διαταραχή, επιπεφυκίτιδα |  |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου |  | Ωταλγία | Κώφωση |  |
| Καρδιακές διαταραχές |  |  | Αρρυθμία |  |
| Αγγειακές διαταραχές |  |  | Υπόταση |  |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Δύσπνοια | Βήχας |  |  |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Διάρροια | Ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, δυσφαγία | Διάταση της κοιλίας, εξέλκωση του στόματος, παγκρεατίτιδα |  |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων |  | (Σοβαρή) μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη | Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη |  |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού |  | Δερματίτιδα, νυκτερινοί ιδρώτες, κνησμός | Αλωπεκία, κνίδωση, ξηροδερμία |  |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού |  | Οσφυαλγία, μυαλγία, αρθραλγία,  μυϊκοί σπασμοί |  |  |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών |  | Νεφρική κάθαρση κρεατινίνης μειωμένη, νεφρική δυσλειτουργία | Αιματουρία, νεφρική ανεπάρκεια |  |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού |  |  | Στειρότητα άρρενος |  |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης |  | Κόπωση, πυρεξία, ρίγη, άλγος, θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας, εξασθένηση |  |  |
| Παρακλινικές Εξετάσεις |  | Μειωμένο σωματικό βάρος, αυξημένη κρεατινίνη αίματος |  |  |

Σοβαρή θρομβοπενία ενδέχεται να σχετίζεται με απειλητική για τη ζωή αιμορραγία.

Η αποκόλληση αμφιβληστροειδούς έχει αναφερθεί μόνο σε ασθενείς με AIDS που έχουν λάβει θεραπεία με Valcyte για την αμφιβληστροειδίτιδα από CMV.

***γ*** Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Valcyte έχει μελετηθεί σε 179 παιδιατρικούς ασθενείς-λήπτες μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου, οι οποίοι διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης νόσου από CMV (ηλικίας από 3 εβδομάδων έως 16 ετών) και σε 133 νεογνά με συμπτωματική συγγενή νόσο από CMV (ηλικίας από 2 έως 31 ημερών), με διάρκεια έκθεσης στη γκανσικλοβίρη, η οποία κυμαίνονταν από 2 έως 200 ημέρες.

Οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας στις παιδιατρικές κλινικές μελέτες ήταν η διάρροια, η ναυτία, η ουδετεροπενία, η λευκοπενία και η αναιμία.

Στους ασθενείς-λήπτες μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου, το συνολικό προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο με αυτό των παιδιατρικών ασθενών συγκριτικά με τους ενήλικες. Ωστόσο, τα ποσοστά συγκεκριμένων ανεπιθύμητων συμβάντων, όπως είναι η λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, η πυρεξία, ο κοιλιακός πόνος και η δυσουρία, τα οποία ενδέχεται να είναι χαρακτηριστικά του παιδιατρικού πληθυσμού, αναφέρθηκαν σε υψηλότερη επίπτωση στους παιδιατρικούς ασθενείς σε σχέση με τους ενήλικες. Η ουδετεροπενία αναφέρθηκε, επίσης, με ελαφρώς μεγαλύτερη επίπτωση στις δύο μελέτες, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς-λήπτες μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου συγκριτικά με τους ενήλικες, αλλά δεν υπήρξε συσχέτιση ανάμεσα στην ουδετεροπενία και τα λοιμώδη ανεπιθύμητα συμβάντα στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Στους παιδιατρικούς ασθενείς-λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, η επιμήκυνση της έκθεσης στη βαλγκανσικλοβίρη έως και 200 ημέρες δεν σχετίστηκε με συνολική αύξηση στην επίπτωση των ανεπιθύμητων συμβάντων. Η επίπτωση της σοβαρής ουδετεροπενίας (ANC < 500/µL) ήταν υψηλότερη στους παιδιατρικούς ασθενείς-λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία έως την Ημέρα 200 συγκριτικά με τους παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία έως την Ημέρα 100 και συγκριτικά με τους ενήλικες ασθενείς-λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία έως την Ημέρα 100 ή την Ημέρα 200 (βλέπε παράγραφο 4.4).

Διατίθενται μόνο περιορισμένα δεδομένα σε νεογνά ή βρέφη με συμπτωματική συγγενή λοίμωξη από CMV, τα οποία έλαβαν θεραπεία με Valcyte. Ωστόσο, η ασφάλεια φαίνεται να συνάδει με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της βαλγκανσικλοβίρης/γκανσικλοβίρης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. λεπτομέρειες παρακάτω).

**Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

**Κύπρος**

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Φαξ: + 357 22608649

Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

**4.9 Υπερδοσολογία**

Εμπειρία από την υπερδοσολογία με Βαλγκανσικλοβίρη

Ένας ενήλικας ανέπτυξε θανατηφόρο καταστολή του μυελού των οστών (μυελική απλασία), μετά από αρκετές ημέρες λήψης δόσης 10 τουλάχιστον φορές μεγαλύτερης της συνιστώμενης για το βαθμό της νεφρικής βλάβης του ασθενούς (ελαττωμένη κάθαρση κρεατινίνης).

Αναμένεται ότι η υπέρβαση της δόσης της βαλγκανσικλοβίρης πιθανόν να προκαλούσε επίσης αύξηση της νεφροτοξικότητας (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Σε ασθενείς που υπερβαίνουν τη δόση βαλγκανσικλοβίρης, η αιμοκάθαρση και η ενυδάτωση μπορεί να αποδειχθούν ευεργετικές, όσον αφορά στη μείωση των επιπέδων στο πλάσμα του αίματος (βλέπε παράγραφο *5.2*).

Εμπειρία από την υπερδοσολογία με ενδοφλέβια γκανσικλοβίρη

Υπάρχουν αναφορές υπερδοσολογίας με ενδοφλέβια γκανσικλοβίρη, τόσο από τις κλινικές δοκιμές όσο και από την εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Σε μερικές από τις περιπτώσεις αυτές δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητα συμβάματα. Η πλειονότητα των ασθενών εμφάνισε ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα ανεπιθύμητα συμβάματα:

*- Αιματολογική τοξικότητα:* πανκυτταροπενία, καταστολή του μυελού των οστών, μυελική απλασία, λευκοπενία, ουδετεροπενία, κοκκιοκυτταροπενία.

*- Ηπατοτοξικότητα*: ηπατίτιδα, διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας.

*- Νεφρική τοξικότητα*: επιδείνωση αιματουρίας σε έναν ασθενή με προϋπάρχουσα νεφρική βλάβη, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αύξηση κρεατινίνης.

*- Γαστρεντερική τοξικότητα*: κοιλιακό άλγος, διάρροια, έμετος.

*- Νευροτοξικότητα*: γενικευμένος τρόμος, σπασμοί.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιϊικά για συστηματική χρήση, νουκλεοσίδια και νουκλεοτίδια, εξαιρούνται οι αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης, κωδικός ATC: J05A B14.

Μηχανισμός δράσης

Η βαλγκανσικλοβίρη είναι ένας L-βαλυλεστέρας (προφάρμακο) της γκανσικλοβίρης. Μετά την από του στόματος χορήγηση, η βαλγκανσικλοβίρη μεταβολίζεται ταχέως και εκτεταμένως προς γκανσικλοβίρη από εστεράσες του εντέρου και του ήπατος. Η γκανσικλοβίρη είναι ένα συνθετικό ανάλογο της 2’-δεοξυγουανοσίνης, η οποία αναστέλλει, *in vitro* και *in vivo*, την αναπαραγωγή των ερπητοϊών. Οι ευαίσθητοι ανθρώπινοι ιοί περιλαμβάνουν τον ανθρώπινο μεγαλοκυτταροϊό (HCMV), τον ιό του απλού έρπη -1 και -2 (HSV-1 και HSV-2), τον ανθρώπινο ιό έρπη -6, -7 και -8 (HHV-6, HHV-7, HHV8), τον ιό Epstein-Barr (EBV), τον ιό ανεμεβλογιάς-ζωστήρα (VZV) και τον ιό της ηπατίτιδας B.

Σε κύτταρα με λοίμωξη από CMV, η γκανσικλοβίρη αρχικώς φωσφορυλιώνεται προς μονοφωσφορική γκανσικλοβίρη από την ιική πρωτεϊνική κινάση, pUL97. Περαιτέρω φωσφορυλίωση λαμβάνει χώρα από κυτταρικές κινάσες προς δημιουργία τριφωσφορκής γκανσικλοβίρης, η οποία μεταβολίζεται κατόπιν βραδέως, ενδοκυτταρικά. Ο μεταβολισμός προς τριφωσφορκή γκανσικλοβίρη έχει καταδειχθεί ότι λαμβάνει χώρα σε κύτταρα με λοίμωξη HSV και HCMV με ημιπεριόδους ζωής, αντίστοιχα, 18 και μεταξύ 6 και 24 ωρών μετά την απομάκρυνση της εξωκυτταρικής γκανσικλοβίρης. Επειδή η φωσφορυλίωση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ιική κινάση, η φωσφορυλίωση της γκανσικλοβίρης λαμβάνει χώρα κατά προτίμηση σε κύτταρα με ιική λοίμωξη.

Η ιοστατική δραστικότητα της γκανσικλοβίρης οφείλεται σε αναστολή της σύνθεσης του ιικού DNA μέσω: (α) ανταγωνιστικής αναστολής της ενσωμάτωσης της τριφωσφορικής δεοξυγουανοσίνης στο DNA από την πολυμεράση του ιικού DNA και (β) ενσωμάτωσης της τριφωσφορικής γκανσικλοβίρης στο ιικό DNA, η οποία προκαλεί διακοπή της περαιτέρω επιμήκυνσης του ιικού DNA ή περιορισμό της σε μεγάλο βαθμό.

Αντιική δραστικότητα

Η *in vitro* αντιική δραστικότητα, μετρηθείσα ως IC50 της γκανσικλοβίρης έναντι του CMV, κυμαίνεται μεταξύ 0,08 μM (0,02 μg/ml) και 14 μM (3,5 μg/ml).

Η κλινική αντιική δράση του Valcyte έχει καταδειχθεί κατά την αγωγή ασθενών με AIDS με πρόσφατα διεγνωσμένη αμφιβληστροειδίτιδα από CMV. Η ελευθέρωση CMV στα ούρα μειώθηκε, από 46% (32/69) των ασθενών κατά την ένταξή τους στη μελέτη, σε 7% (4/55) των ασθενών μετά από τέσσερις εβδομάδες αγωγής με Valcyte.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ενήλικες ασθενείς

*Αγωγή στην αμφιβληστροειδίτιδα από CMV:*

Σε μία μελέτη τυχαιοποιήθηκαν ασθενείς με πρόσφατα διεγνωσμένη αμφιβληστροειδίτιδα από CMV, ώστε να λάβουν αγωγή εφόδου είτε με Valcyte 900 mg δύο φορές την ημέρα ή με ενδοφλέβια γκανσικλοβίρη 5 mg/kg δύο φορές την ημέρα. Το ποσοστό ασθενών που εμφάνισε εξέλιξη της αμφιβληστροειδίτιδας από CMV επιβεβαιωμένη με φωτογραφίες την 4η εβδομάδα, ήταν συγκρίσιμο και για τις δύο ομάδες αγωγής, με 7/70 και 7/71 εξελισσόμενους ασθενείς στο σκέλος της ενδοφλέβιας γκανσικλοβίρης και της βαλγκανσικλοβίρης, αντίστοιχα.

Στη μελέτη αυτή, όλοι οι ασθενείς έλαβαν, μετά τη δόση εφόδου, αγωγή συντήρησης με Valcyte σε δόση 900 mg μία φορά ημερησίως. Ο μέσος (διάμεσος) χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την εξέλιξη της αμφιβληστροειδίτιδας από CMV ανήλθε, στην ομάδα που λάμβανε αγωγή εφόδου και συντήρησης με Valcyte, σε 226 (160) ημέρες, ενώ στην ομάδα που λάμβανε αγωγή εφόδου με ενδοφλέβια γκανσικλοβίρη και αγωγή συντήρησης με Valcyte, σε 219 (125) ημέρες.

*Πρόληψη της νόσου από CMV στη μεταμόσχευση:*

Έχει διενεργηθεί μία διπλά τυφλή μελέτη, με διπλό εικονικό, συγκριτικό με το δραστικό, φάρμακο, σε λήπτες καρδιακού, ηπατικού και νεφρικού μοσχεύματος (δεν συμπεριλαμβάνονταν λήπτες πνευμονικού και γαστρεντερικού μοσχεύματος), οι οποίοι διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο για νόσο CMV (D+/R-) και λάμβαναν είτε Valcyte (900 mg μία φορά την ημέρα) ή από του στόματος γκανσικλοβίρη (1000 mg τρεις φορές την ημέρα) αρχίζοντας εντός 10 ημερών από τη μεταμόσχευση έως την Ημέρα 100 μετά την μεταμόσχευση. Κατά τους πρώτους 6 μήνες μετά την μεταμόσχευση, η συχνότητα εμφάνισης της νόσου CMV (σύνδρομο CMV + διηθητική νόσος ιστών) ήταν 12,1% στο σκέλος του Valcyte (n=239), συγκριτικά με 15,2% στο σκέλος της από του στόματος γκανσικλοβίρης (n=125). Στη μεγάλη τους πλειονότητα οι περιπτώσεις παρατηρήθηκαν μετά τον τερματισμό της προφυλακτικής αγωγής (μετά την Ημέρα 100), με τις περιπτώσεις στο σκέλος της βαλγκανσικλοβίρης να παρατηρούνται κατά μέσο όρο αργότερα από εκείνες στο σκέλος της από του στόματος γκανσικλοβίρης. Η συχνότητα εμφάνισης οξείας απόρριψης στους πρώτους 6 μήνες ήταν 29,7% στους ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί στη βαλγκανσικλοβίρη συγκριτικά με 36,0% στο σκέλος της από του στόματος γκανσικλοβίρης, με ισοδύναμη συχνότητα απώλειας μοσχεύματος, παρατηρούμενη σε 0,8% των ασθενών σε κάθε σκέλος.

Έχει διενεργηθεί μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 326 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος οι οποίοι διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο για νόσο CMV (D+/R-) για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια επέκτασης της χρήσης Valcyte για προφύλαξη από CMV από 100 σε 200 ημέρες μετά την μεταμόσχευση. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν δισκία Valcyte (900 mg μια φορά ημερησίως) μέσα σε 10 ημέρες από τη μεταμόσχευση ή έως και την Ημέρα 200 μετά τη μεταμόσχευση ή την Ημέρα 100 μετά τη μεταμόσχευση ακολουθούμενα από εικονικό φάρμακο για 100 ημέρες.

Το ποσοστό των ασθενών που ανέπτυξε CMV νόσο κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 μηνών μετά τη μεταμόσχευση παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα.

**Ποσοστό Ληπτών Νεφρικού Μοσχεύματος με Νόσο CMV1, 12 Μήνες σε ITT Πληθυσμό A**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Βαλγκανσικλοβίρη**  **900 mg μια φορά ημερησίως 100 Ημέρες**  **(N = 163)** | **Βαλγκανσικλοβίρη**  **900 mg μια φορά ημερησίως 200 Ημέρες**  **(N = 155)** | **Διαφορά Μεταξύ Ομάδων Θεραπείας** |
| Ασθενείς με επιβεβαιωμένη ή πιθανολογούμενη CMV νόσο2 | 71 (43.6%)  [35.8% ; 51.5%] | 36 (23.2%)  [16.8% ; 30.7%] | 20.3%  [9.9% ; 30.8%] |
| Ασθενείς με επιβεβαιωμένη CMV νόσο | 60 (36.8%)  [29.4% ; 44.7%] | 25 (16.1%)  [10.7% ; 22.9%] | 20.7%  [10.9% ; 30.4%] |

1 H νόσος CMV ορίζεται είτε ως CMV σύνδρομο είτε ως διηθητική νόσος CMV των ιστών. 2 Επιβεβαιωμένη CMV νόσος είναι ένα κλινικά επιβεβαιωμένο περιστατικό CMV νόσου. Οι ασθενείς θεωρήθηκε ότι είχαν CMV νόσο ακόμα κι εάν δεν υπήρξε καμία εκτίμηση κατά την εβδομάδα 52 ούτε επιβεβαίωση CMV νόσου πριν από αυτή την περίοδο.

A Τα αποτελέσματα που βρέθηκαν μέχρι και 24 μήνες ήταν σε συμφωνία με τα αποτελέσματα μέχρι και 12 μήνες: Επιβεβαιωμένη ή πιθανολογούμενη CMV νόσος ήταν 48.5% στο σκέλος θεραπείας των 100 ημερών έναντι 34.2% στο σκέλος θεραπείας των 200 ημερών, η διαφορά μεταξύ ομάδων θεραπείας ήταν 14.3% [3.2 %; 25.3%].

Οι σημαντικά χαμηλού κινδύνου λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ανέπτυξαν CMV νόσο μετά από προφυλακτική αγωγή από τον CMV με Valcyte μέχρι την Ημέρα 200 μετά τη μεταμόσχευση σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν προφύλαξη από τον CMV με Valcyte μέχρι την Ημέρα 100 μετά τη μεταμόσχευση.

Το ποσοστό επιβίωσης μοσχεύματος καθώς και η συχνότητα οξείας απόρριψης αποδεδειγμένη με βιοψία ήταν παρόμοια και στις δύο θεραπευτικές ομάδες. Το ποσοστό επιβίωσης μοσχεύματος 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση ήταν 98.2% (160/163) για δοσολογικό σχήμα 100 ημερών και 98.1% (152/155) για δοσολογικό σχήμα 200 ημερών. Έχουν αναφερθεί τέσσερα πρόσθετα περιστατικά στο δοσολογικό σχήμα 100 ημερών 24 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Η συχνότητα οξείας απόρριψης που τεκμηριώνεται με βιοψία, 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση ήταν 17.2% (28/163) για δοσολογικό σχήμα 100 ημερών και 11.0% (17/155) για δοσολογικό σχήμα 200 ημερών.

Έχει αναφερθεί ένα πρόσθετο περιστατικό στο δοσολογικό σχήμα 200 ημερών μέχρι και 24 μήνες μετά τη μεταμόσχευση.

Ιική αντοχή

Μετά από χρόνια χορήγηση βαλγκανσικλοβίρης μπορεί να εμφανιστεί αντοχή του ιού στην γκανσικλοβίρη μέσω επιλογής μεταλλάξεων στο γονίδιο της ιικής κινάσης (UL97) που ευθύνεται για τη μονοφωσφορυλίωση της γκανσικλοβίρης και/ή στο γονιδίο της ιικής πολυμεράσης (UL54). Οι ιοί που περιέχουν μεταλλάξεις στο γονίδιο UL97 είναι ανθεκτικοί στην γκανσικλοβίρη μόνη, ενώ οι ιοί με μεταλλάξεις στο γονίδιο UL54 είναι ανθεκτικοί στην γκανσικλοβίρη αλλά πιθανόν να εμφανίζουν διασταυρούμενη αντίσταση σε άλλα αντιικά, τα οποία στοχεύουν επίσης την ιική πολυμεράση.

*Θεραπεία αμφιβληστροειδίτιδας από CMV:*

Γονοτυπική ανάλυση του CMV σε πολυμορφοπύρηνα λευκοκύτταρα (PMNL), απομονωθέντα από 148 ασθενείς με αμφιβληστροειδίτιδα από CMV, ενταγμένους σε μία κλινική μελέτη, έδειξε ότι το 2,2%, 6,5%, 12,8% και 15,3% αυτών περιέχουν μεταλλάξεις του UL97 μετά από 3, 6, 12 και 18 μήνες, αντίστοιχα, αγωγής με βαλγκανσικλοβίρη.

*Πρόληψη από τη νόσο CMV στη μεταμόσχευση:*

Ενεργή συγκριτική μελέτη

Η αντοχή μελετήθηκε μέσω γονοτυπικής ανάλυσης του CMV σε δείγματα PMNL συλλεχθέντα α) την Ημέρα 100 (πέρας της προφύλαξης με το υπό μελέτη φάρμακο) και β) σε περιπτώσεις όπου υπήρχε υποψία νόσου CMV, έως και 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Από τους 245 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν βαλγκανσικλοβίρη, ήταν διαθέσιμα για έλεγχο 198 δείγματα της Ημέρας 100 και δεν παρατηρήθηκε καμμία μετάλλαξη αντοχής στη γκανσικλοβίρη. Συγκριτικά ανιχνεύθηκαν 2 μεταλλάξεις αντοχής στη γκανσικλοβίρη σε 103 αναλυθέντα δείγματα (1,9%) για τους ασθενείς στο σκέλος της από του στόματος γκανσικλοβίρης.

Από τους 245 ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί ώστε να λάβουν βαλγκανσικλοβίρη, εξετάσθηκαν δείγματα 50 ασθενών για τους οποίους υπήρχε υποψία νόσου CMV και δεν παρατηρήθηκε καμμία μετάλλαξη αντοχής. Από τους 127 ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί ώστε να λάβουν γκανσικλοβίρη στο συγκριτικό σκέλος, εξετάσθηκαν δείγματα από 29 ασθενείς για τους οποίους υπήρχε υποψία νόσου CMV, στα οποία παρατηρήθηκαν δύο μεταλλάξεις αντοχής, δίνοντας συχνότητα εμφάνισης της αντοχής 6,9%.

Μελέτη επέκτασης της προφύλαξης από 100 σε 200 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση

Γονοτυπική ανάλυση πραγματοποιήθηκε στα γονίδια UL54 και UL97 του ιού από 72 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια ανάλυσης αντοχής: ασθενείς που είχαν θετικό ιικό φορτίο (>600 αντίγραφα/ml) στο τέλος της προφυλακτικής αγωγής και/ή ασθενείς που είχαν επιβεβαιωμένη νόσο CMV μέχρι και 12 μήνες (52 εβδομάδες) μετά τη μεταμόσχευση. Τρεις ασθενείς σε κάθε ομάδα θεραπείας παρουσίασαν γνωστή μετάλλαξη αντοχής στη γκανσικλοβίρη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

*Θεραπεία της αμφιβληστροειδίτιδας από CMV:*

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Valcyte σε όλα τα υποσύνολα παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία λοίμωξης εξαιτίας του CMV σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες για παιδιατρική χρήση).

*Πρόληψη της νόσου CMV στη μεταμόσχευση*

Μια φαρμακοκινητική και μελέτη ασφάλειας φάσης ΙΙ σε παιδιατρικούς λήπτες μοσχευμάτων συμπαγών οργάνων (ηλικίας από 4 μηνών έως 16 ετών, n = 63) που έλαβαν βαλγκανσικλοβίρη μία φορά ημερησίως έως και 100 ημέρες, κατέδειξε εκθέσεις παρόμοιες με αυτές των ενηλίκων (βλέπε παράγραφο 5.2 ) σύμφωνα με τον παιδιατρικό δοσολογικό αλγόριθμο (βλέπε παράγραφο 4.2). Η παρακολούθηση μετά τη θεραπεία ήταν 12 εβδομάδες. Η ορολογική κατάσταση D/R του CMV στην έναρξη της θεραπείας ήταν D+/R- στο 40%, D+/R+ στο 38%, D-/R+στο 19% και D-/R- στο 3% των περιστατικών. Σε 7 ασθενείς αναφέρθηκε η παρουσία ιού CMV. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν παρόμοιας φύσης με αυτές των ενηλίκων (βλέπε παράγραφο 4.8).

Μία μελέτη ανεκτικότητας φάσης IV σε παιδιατρικούς λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (ηλικίας 1 έως 16 ετών, n = 37), οι οποίοι έλαβαν βαλγκανσικλοβίρη μία φορά την ημέρα για έως και 200 ημέρες σύμφωνα με τον δοσολογικό αλγόριθμο (βλέπε παράγραφο 4.2) οδήγησε σε χαμηλή επίπτωση του CMV. Η παρακολούθηση μετά από τη θεραπεία ήταν 24 εβδομάδες. Η ορολογική κατάσταση D/R του CMV κατά την έναρξη ήταν D+/R+ στο 45%, D+/R- στο 39%, D-/R+ στο 7%, D-/R- στο 7% και ND/R+ στο 2% των περιπτώσεων. Ιαιμία από CMV αναφέρθηκε σε 3 ασθενείς και υπήρξε υποψία ενός περιστατικού συνδρόμου CMV σε έναν ασθενή αλλά δεν επιβεβαιώθηκε από τη CMV PCR που πραγματοποιήθηκε από το κεντρικό εργαστήριο. Οι παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιας φύσης με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες (βλέπε παράγραφο 4.8).

Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν την αναγωγή δεδομένων αποτελεσματικότητας από τους ενήλικες στα παιδιά και παρέχουν δοσολογικές συστάσεις για τους παιδιατρικούς ασθενείς.

Μία μελέτη φαρμακοκινητικής και ασφάλειας φάσης Ι σε ασθενείς-λήπτες καρδιακού μοσχεύματος (ηλικίας 3 εβδομάδων έως 125 ημερών, n=14), οι οποίοι έλαβαν εφάπαξ ημερήσια δόση βαλγκανσικλοβίρης σύμφωνα με τον παιδιατρικό δοσολογικό αλγόριθμο (βλέπε παράγραφο 4.2) σε 2 διαδοχικές ημέρες οδήγησε σε παρόμοιες εκθέσεις με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες (βλέπε παράγραφο 5.2). Η παρακολούθηση μετά από τη θεραπεία ήταν 7 ημέρες. Το προφίλ ασφάλειας ήταν συνεπές με άλλες μελέτες παιδιατρικών και ενηλίκων ασθενών, αν και οι αριθμοί των ασθενών και η έκθεση στη βαλγκανσικλοβίρη ήταν περιορισμένοι σε αυτή τη μελέτη.

*Συγγενής CMV*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της γκανσικλοβίρης και/ή της βαλγκανσικλοβίρης μελετήθηκαν σε νεογνά και βρέφη με συγγενή συμπτωματική λοίμωξη από CMV σε δύο μελέτες.

Στην πρώτη μελέτη, η φαρμακοκινητική και η ασφάλεια εφάπαξ δόσης βαλγκανσικλοβίρης (δοσολογικό εύρος 14-16-20 mg / kg / δόση) μελετήθηκαν σε 24 νεογνά (ηλικίας 8 έως 34 ημερών) με συμπτωματική συγγενή νόσο CMV (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα νεογνά έλαβαν 6 εβδομάδες αντιική θεραπεία, ενώ 19 από τους 24 ασθενείς έλαβαν έως και 4 εβδομάδες θεραπείας με από του στόματος βαλγκανσικλοβίρη, και στις υπόλοιπες 2 εβδομάδες έλαβαν γκανσικλοβίρη ενδοφλεβίως. Οι 5 υπόλοιποι ασθενείς έλαβαν γκανσικλοβίρη ενδοφλεβίως για το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα της μελέτης. Στη δεύτερη μελέτη, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των έξι εβδομάδων έναντι των έξι μηνών θεραπείας με βαλγκανσικλοβίρη μελετήθηκαν σε 109 βρέφη ηλικίας 2 έως 30 ημερών με συμπτωματική συγγενή νόσο από CMV. Όλα τα βρέφη έλαβαν από του στόματος βαλγκανσικλοβίρη στη δόση των 16 mg/kg b.i.d. για 6 εβδομάδες. Μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας, τα βρέφη τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να συνεχίσουν τη θεραπεία με βαλγκανσικλοβίρη στην ίδια δόση ή να λάβουν αντίστοιχο εικονικό φάρμακο ώστε να ολοκληρώσουν τους 6 μήνες της θεραπείας.

Αυτή η θεραπευτική ένδειξη δεν συνιστάται επί του παρόντος για τη βαλγκανσικλοβίρη. Ο σχεδιασμός των μελετών και τα αποτελέσματα που προέκυψαν είναι πολύ περιορισμένα για να επιτρέψουν κατάλληλα συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της βαλγκανσικλοβίρης.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της βαλγκανσικλοβίρης αξιολογήθηκαν σε HIV- και CMV-οροθετικούς ασθενείς, σε ασθενείς με AIDS και CMV αμφιβληστροειδίτιδα και σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου.

Απορρόφηση

Η βαλγκανσικλοβίρη αποτελεί προφάρμακο της γκανσικλοβίρης. Απορροφάται καλώς από τη γαστρεντερική οδό και μεταβολίζεται ταχέως και εκτεταμένως στο εντερικό τοίχωμα και το ήπαρ σε γκανσικλοβίρη. Η συστηματική έκθεση στη βαλγκανσικλοβίρη είναι παροδική και χαμηλή. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της γκανσικλοβίρης από τη βαλγκανσικλοβίρη είναι περίπου 60%, σε όλους τους πληθυσμούς που μελετήθηκαν και η προκύπτουσα έκθεση στην γκανσικλοβίρη είναι παρόμοια με εκείνη που ακολουθεί την ενδοφλέβια χορήγησή της (βλέπε ακολούθως). Συγκριτικά, η βιοδιαθεσιμότητα της γκανσικλοβίρης μετά από χορήγηση 1000 mg από του στόματος γκανσικλοβίρης (υπό μορφή καψακίων) είναι 6 - 8%.

*Βαλγκανσικλοβίρη σε HIV θετικούς, CMV θετικούς ασθενείς:*

Σε HIV θετικούς, CMV θετικούς ασθενείς η συστηματική έκθεση μετά από χορήγηση δύο φορές την ημέρα γκανσικλοβίρης και βαλγκανσικλοβίρης επί μία εβδομάδα είναι:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Παράμετρος | Γκανσικλοβίρη (5 mg/kg, ενδοφλεβίως)  n = 18 | Βαλγκανσικλοβίρη (900 mg, από του στόματος)  n = 25 | |
| Γκανσικλοβίρη | Βαλγκανσικλοβίρη |
| AUC(0-12 h) (μg.h/ml) | 28,6 ± 9,0 | 32,8 ± 10,1 | 0,37 ± 0,22 |
| Cmax (μg/ml) | 10,4 ± 4,9 | 6,7 ± 2,1 | 0,18 ± 0,06 |

Έχει καταδειχθεί ότι η αποτελεσματικότητα της γκανσικλοβίρης στην αύξηση του χρόνου έως την εξέλιξη της αμφιβληστροειδίτιδας από CMV συσχετίζεται με τη συστηματική έκθεση (AUC).

*Βαλγκανσικλοβίρη σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου:*

Στη σταθεροποιημένη κατάσταση η συστηματική έκθεση στη γκανσικλοβίρη των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου μετά από καθημερινή από του στόματος χορήγηση γκανσικλοβίρης και βαλγκανσικλοβίρης είναι:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Παράμετρος | Γκανσικλοβίρη (1000 mg τρεις φορές την ημέρα)  n = 82 | Βαλγκανσικλοβίρη (900 mg, μία φορά την ημέρα)  n = 161 |
| Γκανσικλοβίρη |
| AUC(0-24 h) (μg.h/ml) | 28,0 ± 10,9 | 46,3 ± 15,2 |
| Cmax (μg/ml) | 1,4 ± 0,5 | 5,3 ± 1,5 |

Η συστηματική έκθεση στη γκανσικλοβίρη σε λήπτες καρδιακού, νεφρικού και ηπατικού μοσχεύματος ήταν παρόμοια μετά την από του στόματος χορήγηση βαλγκανσικλοβίρης, σύμφωνα με το δοσολογικό αλγόριθμο βάσει της νεφρικής λειτουργίας.

*Επίδραση της τροφής:*

Δοσοεξαρτώμενη σχέση όσον αφορά στην AUC της γκανσικλοβίρης μετά από χορήγηση βαλγκανσικλοβίρης σε δοσολογικά πλαίσια 450 έως 2625 mg κατεδείχθη μόνο μετά από λήψη τροφής. Κατά τη χορήγηση βαλγκανσικλοβίρης, μαζί με τροφή, στη συνιστώμενη δόση των 900 mg, παρατηρήθηκαν αυξήσεις τόσο της μέσης AUC της γκανσικλοβίρης (περίπου 30%), όσο και των μέσων τιμών Cmax της γκανσικλοβίρης (περίπου 14%), συγκριτικώς με τις συνθήκες νηστείας. Επίσης, η ατομική διακύμανση στην έκθεση στην γκανσικλοβίρη περιορίζεται όταν το Valcyte λαμβάνεται με τροφή. Στις κλινικές μελέτες το Valcyte έχει χορηγηθεί μόνο μαζί με τροφή. Ως εκ τούτου, συνιστάται όπως το Valcyte χορηγείται μαζί με τροφή (βλέπε παράγραφο 4.2).

Κατανομή:

Λόγω της ταχείας μετατροπής της βαλγκανσικλοβίρης σε γκανσικλοβίρη, η πρωτεϊνική σύνδεση της βαλγκανσικλοβίρης δεν προσδιορίσθηκε. Η σύνδεση της γκανσικλοβίρης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν 1-2% για συγκεντρώσεις μεταξύ 0,5 και 51 μg/ml. Σε κατάσταση ισορροπίας, ο όγκος κατανομής της γκανσικλοβίρης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ήταν 0,680 ± 0,161 l/kg (n=114).

### Βιομετασχηματισμός

Η βαλγκανσικλοβίρη μεταβολίζεται ταχέως και εκτεταμένως σε γκανσικλοβίρη. Δεν έχουν ανιχνευθεί άλλοι μεταβολίτες. Σε κανένα μεταβολίτη της από του στομάτος χορηγούμενης ραδιοεπισημασμένης γκανσικλοβίρης (εφάπαξ δόση 1000 mg) δεν αποδόθηκε περισσότερο από 1-2% της ραδιοδραστικότητας που ανακτήθηκε στα κόπρανα ή τα ούρα.

Αποβολή

Μετά τη χορήγηση Valcyte, η κύρια οδός απομάκρυνσης της βαλγκανσικλοβίρης είναι η νεφρική απέκκρισή της ως γκανσικλοβίρης, μέσω σπειραματικής διήθησης και ενεργούς σωληναριακής απέκκρισης. Ποσοστό 81,5% ±22% (n=70) της συστηματικής κάθαρσης της γκανσικλοβίρης αποδίδεται στη νεφρική κάθαρση. Σε HIV και CMV οροθετικούς ασθενείς, ο χρόνος ημιζωής της γκανσικλοβίρης από τη βαλγκανσικλοβίρη ανέρχεται σε 4,1 ± 0,9 ώρες.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικές κλινικές καταστάσεις

*Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια*

Η μείωση της νεφρικής λειτουργίας είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση της κάθαρσης της γκανσικλοβίρης από την βαλγκανσικλοβίρη με αντίστοιχη αύξηση του τελικού χρόνου ημιζωής. Ως εκ τούτου, απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.2και 4.4).

### *Ασθενείς υποβαλλόμενοι σε αιμοκάθαρση*

Δεν μπορεί να δοθεί δοσολογική σύσταση για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Valcyte 450 mg για ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Αυτό οφείλεται στο ότι η εξατομικευμένη δόση Valcyte που απαιτείται για τους ασθενείς αυτούς είναι μικρότερη από την περιεκτικότητα του δισκίου των 450 mg. Γι’αυτό τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Valcyte δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στους ασθενείς αυτούς (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

### *Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων Valcyte δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Καθώς η γκανσικλοβίρη απεκκρίνεται από τους νεφρούς, ο περιορισμός της ηπατικής λειτουργίας δεν αναμένεται να επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητές της και ως εκ τούτου δε δίνονται ειδικές δοσολογικές συστάσεις.

*Ασθενείς με κυστική ίνωση*

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη φάσης Ι σε λήπτες πνευμονικού μοσχεύματος με ή χωρίς κυστική ίνωση (CF), 31 ασθενείς (16 με κυστική ίνωση/15 χωρίς κυστική ίνωση) έλαβαν προφύλαξη μετά από τη μεταμόσχευση με 90mg/ημέρα Valcyte. Η μελέτη υπέδειξε ότι η κυστική ίνωση δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στη συνολική μέση συστηματική έκθεση στη γκανσικλοβίρη σε λήπτες πνευμονικού μοσχεύματος. Η έκθεση στη γκανσικλοβίρη σε λήπτες πνευμονικού μοσχεύματος ήταν συγκρίσιμη με αυτή που δείχθηκε ως αποτελεσματική στην πρόληψη της νόσου από CMV σε άλλους λήπτες μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*Σε μια φαρμακοκινητική και μελέτη ασφάλειας φάσης ΙΙ σε παιδιατρικούς λήπτες μοσχευμάτων συμπαγών οργάνων (ηλικίας από 4 μηνών έως 16 ετών, n = 63) δόθηκε βαλγκανσικλοβίρη μία φορά ημερησίως έως και 100 ημέρες. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι ήταν παρόμοιες σε όλους τους τύπους οργάνων και ηλικιακές ομάδες και συγκρίσιμες με των ενηλίκων. Το μοντέλο φαρμακοκινητικής του πληθυσμού υπέδειξε ότι η βιοδιαθεσιμότητα ήταν περίπου 60%. Η κάθαρση επηρεάστηκε θετικά από την επιφάνεια του σώματος και τη νεφρική λειτουργία.

Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής και ασφάλειας φάσης Ι σε παιδιατρικούς λήπτες καρδιακού μοσχεύματος (ηλικίας 3 εβδομάδων έως 125 ημερών, n = 14), η βαλγκανσικλοβίρη χορηγήθηκε μία φορά την ημέρα για τις δύο ημέρες της μελέτης. Η φαρμακοκινητική πληθυσμού εκτίμησε ότι η μέση βιοδιαθεσιμότητα ήταν 64%.

Η σύγκριση των αποτελεσμάτων αυτών των δύο μελετών και τα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα από τον πληθυσμό των ενηλίκων δείχνουν ότι το εύρος της AUC 0-24h ήταν πολύ παρόμοιο σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, συμπεριλαμβανομένων των ενηλίκων. Οι μέσες τιμές για την AUC 0-24h και τη Cmax ήταν, επίσης, παρόμοιες ανάμεσα στις παιδιατρικές ηλικιακές ομάδες <12 ετών, παρόλο που υπήρξε τάση μείωσης των μέσων τιμών για τις AUC 0- 24h και Cmax σε όλο το εύρος της παιδιατρικής ηλικίας, η οποία φάνηκε να σχετίζεται με την αύξηση της ηλικίας. Η τάση αυτή ήταν εμφανέστερη για τις μέσες τιμές της κάθαρσης και της ημίσειας ζωής (t 1/2). Ωστόσο, αυτό αναμένεται καθώς η κάθαρση επηρεάζεται από τις μεταβολές του βάρους, του ύψους και της νεφρικής λειτουργίας, οι οποίες σχετίζονται με την ανάπτυξη του ασθενούς, όπως υποδεικνύεται από το φαρμακοκινητικό μοντέλο του πληθυσμού.

Ο παρακάτω πίνακας συνοψίζει το εκτιμώμενο από το μοντέλο εύρος της AUC0-24h για τη γκανσικλοβίρη για τις δύο αυτές μελέτες, καθώς και τις μέσες τιμές και τις τιμές τυπικής απόκλισης για τα AUC0-24h, Cmax, CL και t ½ για τις σχετικές παιδιατρικές ηλικιακές ομάδες σε σύγκριση με τα δεδομένα ενηλίκων:

| Φαρμακοκινητική παράμετρος | **Ενήλικες\*** | **Παιδιατρικοί ασθενείς** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **≥ 18 ετών**  **(n=160)** | **< 4 μηνών**  **(n = 14)** | **4 μηνών - ≤ 2 ετών**  **(n=17)** | **> 2 - < 12 ετών**  **(n=21)** | **≥ 12 ετών– 16 ετών**  **(n=25)** |
| **AUC0-24h (μg.h/ml)** | 46.3 ± 15.2 | 68.1 ± 19.8 | 64.3 ± 29.2 | 59.2 ± 15.1 | 50.3 ± 15.0 |
| **Εύρος AUC0-24h** | 15.4 – 116.1 | 34 - 124 | 34 - 152 | 36 - 108 | 22 - 93 |
| **Cmax (μg/ml)** | 5.3 ± 1.5 | 10.5 ± 3.36 | 10.3 ± 3.3 | 9.4 ± 2.7 | 8.0 ± 2.4 |
| **Κάθαρση (l/h)** | 12.7 ± 4.5 | 1.25 ± 0.473 | 2.5 ± 2.4 | 4.5 ± 2.9 | 6.4 ± 2.9 |
| **t1/2 (h)** | 6.5 ± 1.4 | 1.97 ± 0.185 | 3.1 ±1.4 | 4.1 ± 1.3 | 5.5 ± 1.1 |

\* Από έκθεση της μελέτης PV 16000

Η δόση Valcyte μία φορά ημερησίως σε αμφότερες τις μελέτες που περιγράφηκαν προηγουμένως βασίστηκε στην επιφάνεια σώματος (BSA) και στην κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) που προέρχεται από ένα τροποποιημένο τύπο Schwartz, και υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τον δοσολογικό αλγόριθμο που παρουσιάστηκε στην παράγραφο 4.2.

Η φαρμακοκινητική της γκανσικλοβίρης μετά από τη χορήγηση βαλγκανσικλοβίρης αξιολογήθηκε επίσης σε δύο μελέτες σε νεογνά και βρέφη με συμπτωματική συγγενή νόσο από CMV. Στην πρώτη μελέτη 24 νεογνά ηλικίας 8 έως 34 ημερών έλαβαν 6 mg / kg γκανσικλοβίρη ενδοφλεβίως δύο φορές την ημέρα. Οι ασθενείς στη συνέχεια έλαβαν αγωγή με από του στόματος βαλγκανσικλοβίρη, όπου η δόση της βαλγκανσικλοβίρης κόνις για πόσιμο διάλυμα κυμαίνονταν από 14 mg / kg έως 20 mg / kg δύο φορές την ημέρα. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας ήταν 6 εβδομάδες. Μια δόση των 16 mg / kg δύο φορές την ημέρα της βαλγκανσικλοβίρης κόνις για πόσιμο διάλυμα έδωσε συγκρίσιμη έκθεση γκανσικλοβίρης ίση με 6 mg / kg ενδοφλέβιας γκανσικλοβίρης δύο φορές την ημέρα σε νεογνά, και επίσης πέτυχε έκθεση γκανσικλοβίρης παρόμοια με την ενδοφλέβια δόση των ενηλίκων 5 mg / kg.

Στη δεύτερη μελέτη, 109 νεογνά ηλικίας 2 έως 30 ημερών έλαβαν 16 mg/kg κόνεως βαλγκανσικλοβίρης για πόσιμο διάλυμα δύο φορές την ημέρα για 6 εβδομάδες και στη συνέχεια 96 από τους 109 ενταγμένους ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη συνέχιση της λήψης βαλγκανσικλοβίρης ή εικονικού φαρμάκου για 6 μήνες. Ωστόσο, η μέση AUC0-12h ήταν χαμηλότερη συγκριτικά με τις μέσες τιμές της AUC0-12h από την πρώτη μελέτη. Ο πίνακας που ακολουθεί δείχνει τις μέσες τιμές της AUC, Cmax, και t½, συμπεριλαμβανομένων των τυπικών αποκλίσεων σε σύγκριση με τα δεδομένα των ενηλίκων:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Φαρμακοκινητική παράμετρος** | Ενήλικες | Παιδιατρικοί ασθενείς (νεογνά και βρέφη) | | |
|  | **5 mg/kg GAN**  **Εφάπαξ δόση**  **(n=8)** | **6 mg/kg GAN**  **Δύο φορές την ημέρα (n=19)** | **16 mg/kg VAL**  **Δύο φορές την ημέρα**  **(n=19)** | **16 mg/kg VAL**  **Δύο φορές την ημέρα**  **(n = 100)** |
| **AUC0-∞ (μg.h/mL)** | 25.4 ± 4.32 | **-** | - | - |
| **AUC0-12h (μg.h/mL)** | - | 38.2 ± 42.7 | 30.1 ± 15.1 | 20.85 ± 5.40 |
| **Cmax (μg/ml)** | 9.03 ± 1.26 | 12.9 ± 21.5 | 5.44 ± 4. 04 | - |
| **t1/2 (h)** | 3.32 ± 0.47 | 2.52 ± 0. 55 | 2.98 ± 1. 26 | 2.98 ± 1.12 |

GAN = Γκανσικλοβίρη, ενδοφλεβίως.

VAL = Βαλγκανσικλοβίρη, από του στόματος

Αυτά τα στοιχεία είναι πολύ περιορισμένα ώστε να επιτρέπουν συμπεράσματα ως προς την αποτελεσματικότητα ή δοσολογικές συστάσεις για παιδιατρικούς ασθενείς με συγγενή λοίμωξη από CMV.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Η βαλγκανσικλοβίρη αποτελεί προφάρμακο της γκανσικλοβίρης και ως εκ τούτου οι επιδράσεις που παρατηρούνται με την γκανσικλοβίρη ισχύουν εξίσου και για τη βαλγκανσικλοβίρη. Η τοξικότητα της βαλγκανσικλοβίρης σε προκλινικές μελέτες ασφάλειας, ήταν ίδια με εκείνη που παρατηρείται με την γκανσικλοβίρη και προκλήθηκε σε επίπεδα γκανσικλοβίρης συγκρίσιμα ή χαμηλότερα εκείνων που παρατηρούνται επί χορήγησης δόσης εφόδου σε ανθρώπους.

Τα ευρήματα αυτά ήταν γοναδοτοξικότητα (απώλεια σπερματικών κυττάρων) και νεφροτοξικότητα (ουραιμία, κυτταρικός εκφυλισμός) τα οποία ήταν μη αναστρέψιμα, μυελοτοξικότητα (αναιμία, ουδετεροπενία, λεμφοκυτταροπενία) και γαστρεντερική τοξικότητα (νέκρωση βλεννογονικών κυττάρων) τα οποία ήταν αναστρέψιμα.

Σε περαιτέρω μελέτες έχει καταδειχθεί πως η βαλγκανσικλοβίρη είναι μεταλλαξιογόνος, καρκινογόνος, τερατογόνος, εμβρυοτοξική και ασπερματογόνος (παραβλάπτει δηλ. τη γονιμότητα των αρρένων) και καταστέλλει τη γονιμότητα των θηλέων.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

* 1. **Κατάλογος εκδόχων**

|  |  |
| --- | --- |
| Πυρήνας δισκίου | Επικάλυψη υμενίου του δισκίου |
| Ποβιδόνη K30 | Opadry Pink 15B24005 που περιέχει: |
| Κροσποβιδόνη | Υπρομελλόζη |
| Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική | Τιτανίου διοξείδιο (E171) |
| Στεατικό οξύ | Πολυαιθυλενογλυκόλη 400 |
|  | Σιδήρου οξείδιο Ερυθρό (E172) |
|  | Πολυσορβικό 80 |

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν έχει εφαρμογή.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες φύλαξης.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με πώμα ασφαλείας για παιδιά, από πολυπροπυλένιο και τολύπιο βάμβακος.

Μέγεθος συσκευασίας: Μία φιάλη περιέχει 60 δισκία.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**Υπεύθυνος αδείας κυκλοφορίας στην Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.

Αλαμάνας 4 & Δελφών

151 25 Μαρούσι, Αττική

ΤΗΛ: 210 6166100

FAX: 210 6104524

**Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας στην Κύπρο**

Γ. Α. Σταμάτης & Σία Λτδ

27 Ανδρέα Αραούζου

1076 Λευκωσία, Κύπρος

Τηλ.: 22766276

Fax: 22765935

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Αριθμός αδείας κυκλοφορίας στην Ελλάδα:

Αριθμός αδείας κυκλοφορίας στην Κύπρο: 20089

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης άδειας κυκλοφορίας: 21.06.2002

Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας κυκλοφορίας: 05.07.2008

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων ΕΟΦ <http://www.eof.gr>