

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VAGOTROSIN 450 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 496,286 mg υδροχλωρικής βαλγκανσικλοβίρης ισοδύναμη με 450 mg βαλγκανσικλοβίρης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ροζ, οβάλ, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία χαραγμένα με το '450' στη μία πλευρά με διαστάσεις 17,1±0,3 mm μήκος, 8,2 ±0,3 mm πλάτος και 6,1±0,3 mm πάχος.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

Το VAGOTROSIN 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 σημαντική για την αποφυγή υπερδοσολογίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.9).

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η βαλγκανσικλοβίρη μεταβολίζεται ταχέως και εκτεταμένα σε γκανσικλοβίρη. Η από του στόματος βαλγκανσικλοβίρη 900 mg χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα ισοδυναμεί θεραπευτικώς με ενδοφλέβια χορήγηση γκανσικλοβίρης 5 mg/kg δύο φορές την ημέρα.

Θεραπεία της αμφιβληστροειδίτιδας από μεγαλοκυτταροϊό (CMV)

Ενήλικες ασθενείς

Αγωγή εφόδου της αμφιβληστροειδίτιδας από CMV

Σε ασθενείς με ενεργό αμφιβληστροειδίτιδα από CMV, η συνιστώμενη δόση είναι 900 mg βαλγκανσικλοβίρης (δύο δισκία VAGOTROSIN 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 (βλ. παράγραφο 4.4).

Αγωγή συντήρησης της αμφιβληστροειδίτιδας από CMV

Μετά την αγωγή εφόδου ή σε ασθενείς με ανενεργό αμφιβληστροειδίτιδα από CMV, η συνιστώμενη δόση είναι 900 mg βαλγκανσικλοβίρης (δύο δισκία VAGOTROSIN 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 ανθεκτικότητας του ιού στο φαρμακευτικό προϊόν.

Η διάρκεια της θεραπείας συντήρησης θα πρέπει να προσδιορίζεται σε ατομική βάση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της βαλγκανσικλοβίρης στη θεραπεία της αμφιβληστροειδίτιδας από CMV δεν έχουν τεκμηριωθεί σε επαρκείς και καλά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Πρόληψη της νόσου από CMV στη μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων

Ενήλικες ασθενείς

Σε ασθενείς-λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, η συνιστώμενη δόση είναι 900 mg (δύο δισκία VAGOTROSIN 450 mg) 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 (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

Σε ασθενείς που έχουν λάβει μόσχευμα συμπαγούς οργάνου εκτός του νεφρού, η συνιστώμενη δόση είναι 900 mg (δύο δισκία VAGOTROSIN 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 συμπαγούς οργάνου, από την ηλικία της γέννησης, οι οποίοι διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης νόσου από CMV, η συνιστώμενη άπαξ ημερησίως δόση βαλγκανσικλοβίρης βασίζεται στην επιφάνεια του σώματος (BSA) και την κάθαρση κρεατινίνης (Clcr), η οποία προκύπτει από τον τύπο Schwartz (Clcr), και υπολογίζεται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη εξίσωση:

Παιδιατρική Δόση (mg) = 7 x BSA x ClcrS (βλ. τύπο BSA Mosteller και τύπο κάθαρσης κρεατινίνης Schwartz παρακάτω).

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

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

$$\text{Schwartz Creatinine Clearance (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{Height (cm)}}{\text{Serum Creatinine (mg/dl)}}$$

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 Clcr) 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 Clcr) 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 χορηγηθείσα δόση. Εάν η υπολογισθείσα δόση υπερβαίνει τα 900 mg, θα πρέπει να χορηγηθεί η μέγιστη δόση των 900 mg. Η διαθεσιμότητα για βαλγκανσικλοβίρη πόσιμο διάλυμα μπορεί να ελεγχθεί, εφόσον 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 βαλγκανσικλοβίρης ενδέχεται να χρησιμοποιηθούν εάν οι υπολογισθείσες δόσεις βρίσκονται μέσα στο 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, ένα δισκίο των 450 mg μπορεί να ληφθεί.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η δοσολογία των παιδιατρικών ασθενών-ληπτών μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου (SOT) εξατομικεύεται βάσει της νεφρικής λειτουργίας του ασθενούς, σε συνδυασμό με την επιφάνεια σώματος.

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. Καθώς η νεφρική κάθαρση μειώνεται με την ηλικία, η χορήγηση του VAGOTROSIN σε ηλικιωμένους ασθενείς θα πρέπει να διενεργείται αφού ληφθεί ειδικά υπόψη η κατάσταση της νεφρικής λειτουργίας τους (see table below) (βλ. παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Τα επίπεδα της κρεατινίνης ορού ή η εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης, όπως φαίνεται στον ακόλουθο πίνακα (βλ. 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:

$$\text{Για τους άνδρες} = \frac{(140 - \text{age [years]}) \times (\text{body weight [kg]})}{(72) \times (0.011 \times \text{serum creatinine [micromol/l]})}$$

Για τις γυναίκες = 0,85 x τιμή για άνδρες

Clcr (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 (Clcr < 10 mL/min). Έτσι, τα VAGOTROSIN επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δεν πρέπει να χορηγούνται στους ασθενείς αυτούς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων βαλγκανσικλοβίρης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

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

Βλέπε παράγραφο 4.4 πριν την έναρξη της αγωγής.

Σε περίπτωση σημαντικής επιδείνωσης των τιμών των αιματολογικών εξετάσεων κατά τη διάρκεια της

αγωγής με VAGOTROSIN, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αντιμετώπισης με αιμοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες και/ή διακοπής της χορήγησης (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το VAGOTROSIN θα πρέπει, όποτε είναι δυνατόν, να λαμβάνεται μαζί με φαγητό (βλ. παράγραφο 5.2).

Για τους παιδιατρικούς ασθενείς, οι οποίοι δεν είναι σε θέση να καταπιούν τα VAGOTROSIN επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, μπορεί να ελεγχθεί η διαθεσιμότητα για βαλγκανσικλοβίρη κόνις για πόσιμο διάλυμα.

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 η βαλγκανσικλοβίρη θεωρείται δυνητικά τερατογόνος και καρκινογόνος για τους ανθρώπους, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά το χειρισμό τεμαχισμένων δισκίων (βλ. παράγραφο 4.4). Η επαφή των τεμαχισμένων ή συνθλιμμένων δισκίων με το δέρμα ή τους βλεννογόνους πρέπει να αποφεύγεται. Σε περίπτωση επαφής, το δέρμα πρέπει να πλυθεί πολύ καλά με σαπούνι και νερό και τα μάτια πρέπει να ξεπλυθούν πολύ καλά με αποστειρωμένο νερό ή με νερό βρύσης εάν δεν είναι διαθέσιμο αποστειρωμένο νερό.

4.3 Αντενδείξεις

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

Το VAGOTROSIN αντενδείκνυται κατά τον θηλασμό (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Διασταυρούμενη υπερευαισθησία

Λόγω της ομοιότητας της χημικής δομής της γκανσικλοβίρης με εκείνη της ακυκλοβίρης και της πενσικλοβίρης, είναι πιθανή μία διασταυρούμενη αντίδραση υπερευαισθησίας μεταξύ αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων. Επομένως, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του VAGOTROSIN σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην ακυκλοβίρη ή την πενσικλοβίρη (ή στα προφάρμακά τους βαλακυκλοβίρη ή φαμκυκλοβίρη, αντίστοιχα).

Μεταλλαξιγένεση, τερατογένεση, καρκινογένεση, γονιμότητα και αντισύλληψη

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 και καρκινογόνος και καταστέλλει τη γονιμότητα. Ως εκ τούτου, η βαλγκανσικλοβίρη πρέπει να θεωρείται δυνητικά τερατογόνος και καρκινογόνος για τους ανθρώπους, με δυνατότητα πρόκλησης γενετικών ανωμαλιών και καρκίνων (βλ. παράγραφο 5.3). Βάσει κλινικών και μη κλινικών μελετών, θεωρείται επίσης πιθανό ότι η βαλγκανσικλοβίρη προκαλεί προσωρινή ή μόνιμη αναστολή της σπερματογένεσης. Οι γυναίκες με αναπαραγωγική δυνατότητα πρέπει να καθοδηγούνται να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της αγωγής και για τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την αγωγή. Οι άνδρες πρέπει να καθοδηγούνται να εφαρμόζουν αντισύλληψη φραγμού κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 90 ημέρες μετά την αγωγή, εκτός εάν είναι βέβαιο ότι η σύντροφός τους δεν διατρέχει κίνδυνο εγκυμοσύνης (βλ. παραγράφους 4.6, 4.8 και 5.3).

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

Μυελοκαταστολή

Σε ασθενείς που έλαβαν βαλγκανσικλοβίρη (και γκανσικλοβίρη) έχουν παρατηρηθεί σοβαρή λευκοπενία, ουδετεροπενία, αναιμία, θρομβοπενία, πανκυτταροπενία, ανεπάρκεια του μυελού των οστών 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 25.000/ μL ή εάν η τιμή της αιμοσφαιρίνης είναι μικρότερη από 8 g/dL (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

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

Η βαλγκανσικλοβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αιματολογική κυτταροπενία ή ιστορικό αιματολογικής κυτταροπενίας σχετιζόμενης με φαρμακευτικά προϊόντα, καθώς και 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 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 εξεταστεί το ενδεχόμενο αντιμετώπισης με αιμοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες και/ή διακοπής της χορήγησης (βλ. παράγραφο 4.2).

Διαφορά στη βιοδιαθεσιμότητα με από του στόματος γκανσικλοβίρη

Η βιοδιαθεσιμότητα της γκανσικλοβίρης μετά από εφάπαξ δόση 900 mg βαλγκανσικλοβίρης είναι περίπου 60%, συγκριτικώς με περίπου 6% μετά από χορήγηση 1.000 mg από του στόματος γκανσικλοβίρης (υπό μορφή καψακίων). Η υπερβολική έκθεση στην γκανσικλοβίρη πιθανόν να σχετίζεται με απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες. Ως εκ τούτου, συνιστάται προσεκτική τήρηση των δοσολογικών συστάσεων κατά την έναρξη της θεραπείας, 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 η βαλγκανσικλοβίρη 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 βαλγκανσικλοβίρης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.9).

Νεφρική ανεπάρκεια

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

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

Χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Έχουν αναφερθεί επιληπτικές κρίσεις σε ασθενείς που έπαιρναν ιμιπενέμη-σιλαστατίνη και γκανσικλοβίρη. Η βαλγκανσικλοβίρη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με ιμιπενέμη-σιλαστατίνη εκτός εάν τα πιθανά οφέλη υπερβαίνουν τους πιθανούς κινδύνους (βλ. παράγραφο 4.5).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με βαλγκανσικλοβίρη και (α) διδανασίνη, (β) φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία είναι γνωστό πως είναι μυελοκατασταλτικά (π.χ. ζιδοβουδίνη) ή (γ) ουσίες που επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία, πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ενδείξεις αθροιστικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.5).

Στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη, όπου χρησιμοποιήθηκε βαλγκανσικλοβίρη για τη θεραπεία πρόληψης από τη νόσο από CMV στη μεταμόσχευση, όπως περιγράφεται λεπτομερώς στην παράγραφο 5.1, δεν συμπεριλαμβάνονταν ασθενείς-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

Αλληλεπιδράσεις της βαλγκανσικλοβίρης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν έχουν διενεργηθεί *in vivo* μελέτες αλληλεπιδράσεων με την βαλγκανσικλοβίρη. Επειδή η βαλγκανσικλοβίρη μεταβολίζεται εκτεταμένα και ταχέως προς γκανσικλοβίρη, οι αλληλεπιδράσεις που συνδέονται με την γκανσικλοβίρη αναμένονται και για τη βαλγκανσικλοβίρη.

Αλληλεπιδράσεις της γκανσικλοβίρης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Προβενεσίδη

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

Διδανοσίνη

Έχει βρεθεί ότι οι συγκεντρώσεις της διδανοσίνης στο πλάσμα αυξάνονται σταθερά όταν χορηγείται μαζί με ΕΦ γκανσικλοβίρη. Με ενδοφλέβιες δόσεις 5 και 10 mg/kg/ημέρα, έχει παρατηρηθεί αύξηση της AUC της διδανοσίνης, η οποία κυμαίνεται από 38 έως 67% επιβεβαιώνοντας φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις της γκανσικλοβίρης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τοξικότητα οφειλόμενη στη διδανοσίνη π.χ. παγκρεατίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4).

Άλλα αντιρετροϊκά

Τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 δεν παίζουν ρόλο στη φαρμακοκινητική της γκανσικλοβίρης. Ως εκ τούτου, δεν προβλέπονται φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με τους αναστολείς πρωτεάσης και τους μη νουκλεοτιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Ιμιπενέμη-σιλαστατίνη

Έχουν αναφερθεί επιληπτικές κρίσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα γκανσικλοβίρη και ιμιπενέμη-σιλαστατίνη ενώ η φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση των δύο φαρμάκων δεν μπορεί να αποκλειστεί. Τα φάρμακα αυτά δεν πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα, εκτός εάν τα πιθανά οφέλη υπερβαίνουν τους πιθανούς κινδύνους (βλ. παράγραφο 4.4).

Ζιδοβουδίνη

Τόσο η ζιδοβουδίνη όσο και η γκανσικλοβίρη δύνανται να προκαλέσουν ουδετεροπενία και αναιμία. Φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση ενδέχεται να παρατηρηθεί κατά τη συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων. Ορισμένοι ασθενείς ενδέχεται να μην ανέχονται τη ταυτόχρονη αγωγή στην πλήρη δόση (βλ. παράγραφο 4.4).

Πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

Η τοξικότητα μπορεί να ενισχυθεί όταν η γκανσικλοβίρη/βαλγκανσικλοβίρη συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν μυελοκαταστολή ή συνδέονται με νεφρική δυσλειτουργία. Αυτά περιλαμβάνουν νουκλεοσίδια (π.χ. ζιδοβουδίνη, διδανοσίνη, σταβουδίνη) και ανάλογα νουκλεοτιδίων (π.χ. τενοφοβίρη, αδενοφοβίρη), ανοσοκατασταλτικά (π.χ. κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, μυκοφαινολάτη μοφετίλη), αντινεοπλασματικοί παράγοντες (π.χ. δοξορουβικίνη, βινβλαστίνη, βινκριστίνη, υδροξουρία) και αντιμολυσματικοί παράγοντες (τριμεθοπρίνη/σουλφοναμίδες, δαψόνη, αμφοτερικίνη Β, φλουκυτοσίνη, πενταμιδίνη). Κατά συνέπεια, ταυτόχρονη χρήση της βαλγκανσικλοβίρης με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν τα πιθανά οφέλη υπερβαίνουν τους πιθανούς κινδύνους (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Λόγω του ενδεχόμενου τοξικότητας και τερατογένεσης κατά την αναπαραγωγή, οι γυναίκες με αναπαραγωγική δυνατότητα πρέπει να καθοδηγούνται να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της αγωγής και για τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την αγωγή. Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να εφαρμόζουν αντισύλληψη φραγμού κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 90 ημέρες μετά την αγωγή με βαλγκανσικλοβίρη, εκτός εάν είναι βέβαιο ότι η σύντροφός τους

δεν διατρέχει κίνδυνο εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.3).

Κύηση

Η ασφάλεια της βαλγκανσικλοβίρης για χρήση σε έγκυες γυναίκες δεν έχει τεκμηριωθεί. Ο ενεργός μεταβολίτης του, η γκανσικλοβίρη, διαχέεται εύκολα στον ανθρώπινο πλακούντα. Βάσει του φαρμακολογικού μηχανισμού δράσης και της αναπαραγωγικής τοξικότητας που παρατηρήθηκε σε μελέτες σε πειραματόζωα με γκανσικλοβίρη (βλ. παράγραφο 5.3), υπάρχει ο θεωρητικός κίνδυνος τερατογόνου δράσης για τους ανθρώπους.

Η βαλγκανσικλοβίρη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση, εκτός εάν το θεραπευτικό όφελος για τη μητέρα υπερβαίνει το πιθανό κίνδυνο τερατογόνου βλάβης στο έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η γκανσικλοβίρη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα, αλλά δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα έκκρισης της γκανσικλοβίρης στο μητρικό γάλα και πρόκλησης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στο θηλάζον βρέφος. Τα δεδομένα από μελέτες σε πειραματόζωα υποδεικνύουν ότι η γκανσικλοβίρη εκκρίνεται στο γάλα θηλαζόντων επιμυών. Ως εκ τούτου, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βαλγκανσικλοβίρη (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.3).

Γονιμότητα

Μια μικρή κλινική μελέτη με ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, οι οποίοι λάμβαναν βαλγκανσικλοβίρη για πρόληψη της νόσου από CMV για έως 200 ημέρες, κατέδειξε επίδραση της βαλγκανσικλοβίρης στη σπερματογένεση με μειωμένη πυκνότητα και κινητικότητα σπέρματος που μετρήθηκε μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Η επίδραση αυτή φαίνεται ότι είναι αντιστρέψιμη και περίπου έξι μήνες μετά τη διακοπή της βαλγκανσικλοβίρης, η μέση πυκνότητα και κινητικότητα του σπέρματος επανήλθε σε επίπεδα συγκρίσιμα με αυτά που παρατηρήθηκαν στους μάρτυρες που δεν είχαν λάβει θεραπεία.

Σε μελέτες πειραματόζωων, η γκανσικλοβίρη επηρέασε αρνητικά τη γονιμότητα σε αρσενικά και θηλυκά ποντίκια και έχει δείξει ότι προκαλεί αναστολή της σπερματογένεσης και επαγωγή ατροφίας των όρχεων σε ποντίκια, επίμυες και σκύλους σε δόσεις που θεωρούνται κλινικά σχετικές.

Βάσει κλινικών και μη κλινικών μελετών, θεωρείται πιθανό ότι η γκανσικλοβίρη (και η βαλγκανσικλοβίρη) ενδέχεται να προκαλέσουν προσωρινή ή μόνιμη αναστολή της σπερματογένεσης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις, όπως επιληπτικές κρίσεις, ζάλη, και σύγχυση με τη χρήση της βαλγκανσικλοβίρης και/ή της 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

α. Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Η βαλγκανσικλοβίρη αποτελεί προφάρμακο της γκανσικλοβίρης η οποία μετά την από του στόματος χορήγηση μεταβολίζεται ταχέως και εκτεταμένα σε γκανσικλοβίρη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες είναι γνωστό ότι σχετίζονται με τη χρήση γκανσικλοβίρης μπορούν να αναμένονται και με τη βαλγκανσικλοβίρη. Όλες οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις του φαρμάκου που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες με βαλγκανσικλοβίρη είχαν προηγουμένως παρατηρηθεί με την γκανσικλοβίρη. Ως εκ τούτου, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις του φαρμάκου που αναφέρθηκαν με ενδοφλέβια ή από του στόματος γκανσικλοβίρη (το σκεύασμα δεν είναι πλέον διαθέσιμο) ή με βαλγκανσικλοβίρη περιλαμβάνονται στον πίνακα ανεπιθύμητων αντιδράσεων του φαρμάκου που παρατίθεται ακολούθως.

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με βαλγκανσικλοβίρη/γκανσικλοβίρη, οι σοβαρότερες και συχνότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις του φαρμάκου είναι οι αιματολογικές αντιδράσεις και περιλαμβάνουν ουδετεροπενία, αναιμία και θρομβοπενία – βλέπε παράγραφο 4.4.

Οι συχνότητες που παρουσιάζονται στον πίνακα ανεπιθύμητων αντιδράσεων προέρχονται από συγκεντρωμένο πληθυσμό ασθενών (n=1.704) υπό θεραπεία συντήρησης με γκανσικλοβίρη ή βαλγκανσικλοβίρη. Εξαιρείται η αναφυλακτική αντίδραση, ακοκκιοκυττάρωση και κοκκιοκυτταροπενία, οι συχνότητες των οποίων προέρχονται από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται την Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα MedDRA. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται σύμφωνα με τα ακόλουθα: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας της γκανσικλοβίρης/βαλγκανσικλοβίρης είναι σταθερό στους πληθυσμούς HIV και ληπτών μοσχεύματος με εξαίρεση το γεγονός ότι η αποκόλληση αμφιβληστροειδούς έχει αναφερθεί μόνο σε ασθενείς με αμφιβληστροειδίτιδα από CMV. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένες διαφορές στη συχνότητα ορισμένων αντιδράσεων. Η βαλγκανσικλοβίρη σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο διάρροιας συγκριτικώς προς την ενδοφλέβια γκανσικλοβίρη. Έχουν αναφερθεί συχνότερα πυρεξία, καντιντιάσεις, κατάθλιψη, σοβαρή ουδετεροπενία, (ANC $< 500/\mu\text{L}$) και λοιμώξεις του δέρματος σε ασθενείς με HIV. Αναφέρθηκαν συχνότερα νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία σε λήπτες μοσχευμάτων συμπαγών οργάνων.

β. Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων του φαρμάκου σε μορφή πίνακα

ADR (MedDRA) Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Κατηγορία συχνότητας
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:</i>	
Καντιντιάσεις περιλαμβανομένης της καντιντιάσης του στόματος	Πολύ συχνές
Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	
Σηψαιμία	Συχνές
Γρίπη	
Λοίμωξη των ουροφόρων οδών	
Κυτταρίτιδα	
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:</i>	
Ουδετεροπενία	Πολύ συχνές
Αναιμία	
Θρομβοκυτταροπενία	Συχνές
Λευκοπενία	
Πανκυτταροπενία	
Ανεπάρκεια του μυελού των οστών	Πολύ συχνές
Απλαστική αναιμία	Σπάνιες
Ακοκκιοκυττάρωση*	
Κοκκιοκυτταροπενία*	
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>	
Υπερευαισθησία	Συχνές
Αναφυλακτική αντίδραση*	Σπάνιες
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>	
Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνές
Μείωση βάρους	Συχνές
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές:</i>	

Κατάθλιψη	Συχνές
Κατάσταση σύγχυσης	
Άγχος	
Διέγερση	Όχι συχνές
Ψυχωσική διαταραχή	
Σκέψη μη φυσιολογική	
Ψευδαισθήσεις	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος:	
Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές
Αϋπνία	Συχνές
Περιφερική νευροπάθεια	
Ζάλη	
Παραισθησία	
Υπαισθησία	
Επιληπτικές κρίσεις	
Δυσγευσία (διαταραχή γεύσης)	
Τρόμος	
Οφθαλμικές διαταραχές:	
Οπτική διαταραχή	Συχνές
Αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς**	
Εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος	
Πόνος του οφθαλμού	
Επιπεφυκίτιδα	
Οίδημα της ωχράς κηλίδας	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:	
Ωταλγία	Συχνές
Κώφωση	Όχι συχνές
Καρδιακές διαταραχές:	
Αρρυθμίες	Όχι συχνές
Αγγειακές διαταραχές:	
Υπόταση	Συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:	
Βήχας	Πολύ συχνές
Δύσπνοια	
Διαταραχές του γαστρεντερικού:	
Διάρροια	Πολύ συχνές
Ναυτία	
Έμετος	
Κοιλιακό άλγος	
Δυσπεψία	Συχνές
Μετεωρισμός	
Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	
Δυσκοιλιότητα	

Εξέλκωση στόματος	
Δυσφαγία	
Διάταση της κοιλίας	
Παγκρεατίτιδα	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:	
Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος	Συχνές
Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία	
Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	
Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:	
Δερματίτιδα	Πολύ συχνές
Νυχτερινή εφίδρωση	Συχνές
Κνησμός	
Εξάνθημα	
Αλωπεκία	
Ξηροδερμία	Όχι συχνές
Κνίδωση	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού:	
Οσφυαλγία	Συχνές
Μυαλγία	
Αρθραλγία	
Μυϊκοί σπασμοί	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:	
Νεφρική δυσλειτουργία	Συχνές
Μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνης	
Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	
Νεφρική ανεπάρκεια	Όχι συχνές
Αιματουρία	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:	
Στείρωση άρρενος	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές καταστάσεις της οδού χορήγησης:	
Πυρεξία	Πολύ συχνές
Κόπωση	
Άλγος	Συχνές
Ρίγη	
Αίσθημα κακουχίας	
Εξασθένηση	
Θωρακικό άλγος	Όχι συχνές

*Οι συχνότητες αυτών των ανεπιθύμητων αντιδράσεων προέρχονται από εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

**Η αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς αναφέρθηκε μόνο σε ασθενείς με AIDS που έλαβαν θεραπεία για αμφιβληστροειδίτιδα από CMV.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Ουδετεροπενία

Ο κίνδυνος ουδετεροπενίας δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί με βάση τον αριθμό των ουδετερόφιλων πριν τη θεραπεία. Η ουδετεροπενία συνήθως εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της πρώτης ή της δεύτερης εβδομάδας θεραπείας εφόδου. Ο αριθμός των κυττάρων συνήθως ομαλοποιείται εντός 2 έως 5 ημερών μετά από διακοπή του φαρμάκου ή μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Θρομβοκυτταροπενία

Οι ασθενείς με χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων κατά την αρχική αξιολόγηση ($< 100.000/\mu\text{L}$) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης θρομβοκυτταροπενίας. Οι ασθενείς με ιατρογενή ανοσοκαταστολή λόγω θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο θρομβοκυτταροπενίας από τους ασθενείς με AIDS (βλ. παράγραφο 4.4). Η σοβαρή θρομβοκυτταροπενία ενδέχεται να σχετίζεται με δυνητικά απειλητική για τη ζωή αιμορραγία.

Επίδραση της διάρκειας της θεραπείας ή ένδειξη για ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Σοβαρή ουδετεροπενία ($\text{ANC} < 500/\mu\text{L}$) παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς με αμφιβληστροειδίτιδα από CMV (14%) που υποβάλλονται σε αγωγή με βαλγκανσικλοβίρη, ενδοφλέβια ή από του στόματος γκανσικλοβίρη από ότι σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου και λαμβάνουν βαλγκανσικλοβίρη ή από του στόματος γκανσικλοβίρη. Σε ασθενείς που λαμβάνουν βαλγκανσικλοβίρη ή από του στόματος γκανσικλοβίρη έως την Ημέρα 100 μετά τη μεταμόσχευση, η επίπτωση της σοβαρής ουδετεροπενίας ήταν 5% και 3% αντίστοιχα, ενώ σε ασθενείς που λάμβαναν βαλγκανσικλοβίρη έως τη Ημέρα 200 μετά τη μεταμόσχευση, η επίπτωση της σοβαρής ουδετεροπενίας ήταν 10%.

Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αύξηση της κρεατινίνης ορού σε ασθενείς λήπτες μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου υπό θεραπεία έως την Ημέρα 100 ή την Ημέρα 200 μετά τη μεταμόσχευση με βαλγκανσικλοβίρη και από του στόματος γκανσικλοβίρη σε σύγκριση με τους ασθενείς που πάσχουν από αμφιβληστροειδίτιδα από CMV. Ωστόσο, η μειωμένη νεφρική λειτουργία είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό των ασθενών ληπτών μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου.

Το συνολικό προφίλ ασφαλείας της βαλγκανσικλοβίρης δεν μεταβλήθηκε με την επέκταση της προφύλαξης σε έως και 200 ημέρες στους ασθενείς-λήπτες νεφρικού μοσχεύματος υψηλού κινδύνου. Αναφέρθηκε λευκοπενία με ελαφρώς υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στο σκέλος των 200 ημερών ενώ η συχνότητα εμφάνισης της ουδετεροπενίας, της αναιμίας και της θρομβοκυτταροπενίας ήταν παρόμοια σε αμφότερα τα σκέλη.

γ. Παιδιατρικός πληθυσμός

Η βαλγκανσικλοβίρη 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 στην γκανσικλοβίρη, η οποία κυμαινόταν 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 ασφαλείας ήταν παρόμοιο στους παιδιατρικούς ασθενείς συγκριτικά με τους ενήλικες. Η ουδετεροπενία αναφέρθηκε, με ελαφρώς μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης 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 τις λοιμώδεις ανεπιθύμητες ενέργειες στον παιδιατρικό πληθυσμό. Ο υψηλότερος κίνδυνος κυτταροπενιών σε νεογνά και βρέφη δικαιολογεί την προσεκτική παρακολούθηση των αιματολογικών μετρήσεων σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες (βλ. παράγραφο 4.4).

Στους παιδιατρικούς ασθενείς-λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, η επιμήκυνση της έκθεσης στη βαλγκανσικλοβίρη έως και 200 ημέρες δεν σχετίστηκε με συνολική αύξηση στην συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών. Η συχνότητα εμφάνισης της σοβαρής ουδετεροπενίας ($\text{ANC} < 500/\mu\text{L}$) 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 (βλ. παράγραφο 4.4).

Διατίθενται μόνο περιορισμένα δεδομένα σε νεογνά ή βρέφη με συμπτωματική συγγενή λοίμωξη από CMV, τα οποία έλαβαν θεραπεία με βαλγκανσικλοβίρη. Ωστόσο, η ασφάλεια φαίνεται να συνάδει με το γνωστό προφίλ ασφαλείας 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 υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του

Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων

Μεσογείων 284

15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Εμπειρία από την υπερδοσολογία με βαλγκανσικλοβίρη και ενδοφλέβια γκανσικλοβίρη

Αναμένεται ότι η υπερδοσολογία της βαλγκανσικλοβίρης πιθανόν να προκαλούσε αύξηση της νεφροτοξικότητας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Υπάρχουν αναφορές υπερδοσολογίας με ενδοφλέβια γκανσικλοβίρη, ορισμένες με θανατηφόρες εκβάσεις, τόσο από τις κλινικές δοκιμές όσο και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Σε μερικές από αυτές τις περιπτώσεις δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Η πλειονότητα των ασθενών εμφάνισε μία ή περισσότερες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- *Αιματολογική τοξικότητα*: μυελοκαταστολή, συμπεριλαμβανομένων της πανκυτταροπενίας, της ανεπάρκειας του μυελού των οστών της λευκοπενίας, της ουδετεροπενίας και της κοκκιοκυτταροπενίας.
- *Ηπατοτοξικότητα*: ηπατίτιδα, διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας.
- *Νεφροτοξικότητα*: επιδείνωση αιματουρίας σε έναν ασθενή με προϋπάρχουσα νεφρική βλάβη, οξύς νεφρικός τραυματισμός, αύξηση κρεατινίνης.
- *Γαστρεντερική τοξικότητα*: κοιλιακό άλγος, διάρροια, έμετος.
- *Νευροτοξικότητα*: γενικευμένος τρόμος, επιληπτικές κρίσεις.

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 (βλ. παράγραφο 5.2).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιικά 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 εκτεταμένα προς γκανσικλοβίρη από εστεράσες του εντέρου και του ήπατος. Η γκανσικλοβίρη είναι ένα συνθετικό ανάλογο της 2'-δεοξυγουανοσίνης και αναστέλλει την αναπαραγωγή των ερπητοϊών *in vitro* και *in vivo*. Οι ευαίσθητοι ανθρώπινοι ιοί περιλαμβάνουν τον ανθρώπινο μεγαλοκυτταροϊό (HCMV), τον ιό του απλού έρπη -1 και -2 (HSV-1 και HSV-2), τον ανθρώπινο ερπητοϊό -6, -7 και -8 (HHV-6, HHV-7, HHV8), τον ιό Epstein-Barr (EBV), τον ιό ανεμοβλογιάς-ζωστήρα (VZV) και τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV).

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 τριφωσφορικής γκανσικλοβίρης, η οποία μεταβολίζεται κατόπιν βραδέως, ενδοκυτταρικά. Ο μεταβολισμός προς τριφωσφορική γκανσικλοβίρη έχει καταδειχθεί ότι λαμβάνει χώρα σε κύτταρα με λοίμωξη HSV και HCMV με ημιπεριόδους ζωής 18 και μεταξύ 6 και 24 ωρών, αντίστοιχα, 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 δραστηριότητα της γκανσικλοβίρης οφείλεται σε αναστολή της σύνθεσης του ιικού DNA μέσω: (α) ανταγωνιστικής αναστολής της ενσωμάτωσης της τριφωσφορικής δεοξυγουανοσίνης στο DNA από την ιική DNA πολυμεράση 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 δραστηριότητα

Η *in vitro* αντιική δραστηριότητα, 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 δράση της βαλγκανσικλοβίρης 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 βαλγκανσικλοβίρη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ενήλικες ασθενείς

Θεραπεία της αμφιβληστροειδίτιδας από CMV

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

Στη μελέτη αυτή, όλοι οι ασθενείς έλαβαν, μετά την αγωγή με δόση εφόδου, αγωγή συντήρησης με βαλγκανσικλοβίρη 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 βαλγκανσικλοβίρη, σε 226 (160) ημέρες, ενώ στην ομάδα που λάμβανε αγωγή εφόδου με ενδοφλέβια γκανσικλοβίρη και αγωγή συντήρησης με βαλγκανσικλοβίρη, 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 ασθενείς-λήπτες καρδιακού, ηπατικού και νεφρικού μοσχεύματος (σε αυτήν την μελέτη δεν συμπεριλαμβάνονταν ασθενείς-λήπτες πνευμονικού και γαστρεντερικού μοσχεύματος), οι οποίοι διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο για νόσο από CMV (D+/R-) και λάμβαναν είτε βαλγκανσικλοβίρη (900 mg μία φορά την ημέρα) ή από του στόματος γκανσικλοβίρη (1.000 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 από CMV (CMV σύνδρομο + διηθητική νόσος ιστών) ήταν 12,1% στο σκέλος της βαλγκανσικλοβίρης (n=239), συγκριτικά με 15,2% στο σκέλος της από του στόματος γκανσικλοβίρης (n=125). Η μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων παρατηρήθηκε 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 ασθενείς-λήπτες

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

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

Ποσοστό Ασθενών-Ληπτών Νεφρικού Μοσχεύματος με Νόσο από CMV¹, 12 Μήνες σε ΙΤΤ Πληθυσμό^A

	Βαλγκανσυκλοβίρη 900 mg μια φορά ημερησίως 100 Ημέρες (N = 163)	Βαλγκανσυκλοβίρη 900 mg μια φορά ημερησίως 200 Ημέρες (N = 155)	Διαφορά Μεταξύ Ομάδων Θεραπείας
Ασθενείς με επιβεβαιωμένη ή πιθανολογούμενη νόσο από CMV ²	71 (43,6%) [35,8% , 51,5%]	36 (23,2%) [16,8% , 30,7%]	20,3% [9,9% , 30,8%]
Ασθενείς με επιβεβαιωμένη νόσο από CMV	60 (36,8%) [29,4% , 44,7%]	25 (16,1%) [10,7% , 22,9%]	20,7% [10,9% , 30,4%]

¹ Η νόσος από CMV ορίζεται είτε ως CMV σύνδρομο είτε ως διηθητική νόσος CMV των ιστών.

² Επιβεβαιωμένη νόσος από CMV είναι ένα κλινικά επιβεβαιωμένο περιστατικό νόσου από CMV. Οι ασθενείς θεωρήθηκε ότι είχαν νόσο από CMV εάν δεν υπήρξε καμία αξιολόγηση κατά την εβδομάδα 52 και καμία επιβεβαίωση νόσου από CMV 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 νόσος από CMV 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%].

Σημαντικά λιγότεροι ασθενείς-λήπτες νεφρικού μοσχεύματος υψηλού κινδύνου ανέπτυξαν νόσο από CMV μετά από προφυλακτική αγωγή από τον CMV με βαλγκανσυκλοβίρη μέχρι την Ημέρα 200 μετά τη μεταμόσχευση σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν προφύλαξη από τον CMV με βαλγκανσυκλοβίρη μέχρι την Ημέρα 100 μετά τη μεταμόσχευση.

Το ποσοστό επιβίωσης μοσχεύματος καθώς και η συχνότητα οξείας απόρριψης αποδεδειγμένης με βιοψία ήταν παρόμοιοι 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 επιπρόσθετα περιστατικά απώλειας μοσχεύματος στο δοσολογικό σχήμα 100 ημερών μέχρι και 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 επιπρόσθετο περιστατικό στο δοσολογικό σχήμα 200 ημερών μέχρι και 24 μήνες μετά τη μεταμόσχευση.

Ιική ανθεκτικότητα

Μετά από χρόνια χορήγηση βαλγκανσυκλοβίρης μπορεί να εμφανιστεί ανθεκτικότητα του ιού στην γκανσυκλοβίρη, μέσω επιλογής μεταλλάξεων στο γονίδιο της ιικής κινάσης (UL97) που ευθύνεται για τη μονοφωσφορλίωση της γκανσυκλοβίρης, και/ή το γονίδιο της ιικής πολυμεράσης (UL54). Σε κλινικά στελέχη, οι επτά κανονικές υποκαταστάσεις της UL97, οι M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W είναι οι πιο συχνά αναφερόμενες υποκαταστάσεις της γκανσυκλοβίρης που σχετίζονται με την ανθεκτικότητα. Οι ιοί που περιέχουν μεταλλάξεις στο γονίδιο UL97 είναι ανθεκτικοί στην γκανσυκλοβίρη μόνο, ενώ οι ιοί με μεταλλάξεις στο γονίδιο UL54 είναι ανθεκτικοί στην γκανσυκλοβίρη αλλά πιθανόν να εμφανίζουν διασταυρούμενη ανθεκτικότητα σε άλλα αντιικά, τα οποία επίσης στοχεύουν την ιική πολυμεράση.

Θεραπεία αμφιβληστροειδίτιδας από CMV

Γονοτυπική ανάλυση του CMV σε πολυμορφοπύρηνια λευκοκύτταρα (PMNL) που απομονώθηκαν 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 της νόσου από CMV στη μεταμόσχευση

Ενεργή συγκριτική μελέτη

Η ανθεκτικότητα μελετήθηκε μέσω γονοτυπικής ανάλυσης του CMV σε δείγματα PMNL συλλεχθέντα α) την Ημέρα 100 (πέρας της προφύλαξης με το υπό μελέτη φαρμακευτικό προϊόν και β) σε περιπτώσεις όπου υπήρχε υποψία νόσου από 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 καμία μετάλλαξη ανθεκτικότητας στην γκανσικλοβίρη. Αυτό μπορεί να συγκριθεί με 2 μεταλλάξεις ανθεκτικότητας στην γκανσικλοβίρη που ανιχνεύθηκαν σε 103 αναλυθέντα δείγματα (1,9%) για τους ασθενείς στο συγκριτικό σκέλος της από του στόματος γκανσικλοβίρης.

Από τους 245 ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί ώστε να λάβουν βαλγκανσικλοβίρη, εξετάστηκαν δείγματα 50 ασθενών για τους οποίους υπήρχε υποψία νόσου από CMV και δεν παρατηρήθηκε καμία μετάλλαξη ανθεκτικότητας. Από τους 127 ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί ώστε να λάβουν γκανσικλοβίρη στο συγκριτικό σκέλος, εξετάστηκαν δείγματα από 29 ασθενείς για τους οποίους υπήρχε υποψία νόσου από CMV, στα οποία παρατηρήθηκαν δύο μεταλλάξεις ανθεκτικότητας, δίνοντας συχνότητα εμφάνισης της ανθεκτικότητας 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 ανθεκτικότητας: ασθενείς που είχαν θετικό ιικό φορτίο (> 600 αντίγραφα/mL) στο τέλος της προφυλακτικής αγωγής και/ή ασθενείς που είχαν επιβεβαιωμένη νόσο από CMV μέχρι και 12 μήνες (52 εβδομάδες) μετά τη μεταμόσχευση. Τρεις ασθενείς σε κάθε ομάδα θεραπείας παρουσίασαν μία γνωστή μετάλλαξη ανθεκτικότητας στην γκανσικλοβίρη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Θεραπεία της αμφιβληστροειδίτιδας από CMV

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την βαλγκανσικλοβίρη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία λοίμωξης εξαιτίας του CMV σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Πρόληψη της νόσου από CMV στη μεταμόσχευση

Μια μελέτη φαρμακοκινητικής και ασφάλειας φάσης II σε παιδιατρικούς λήπτες μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου (ηλικίας από 4 μηνών έως 16 ετών, n = 63) που έλαβαν βαλγκανσικλοβίρη μία φορά ημερησίως έως και 100 ημέρες σύμφωνα με τον παιδιατρικό δοσολογικό αλγόριθμο (βλ. παράγραφο 4.2) κατέδειξε εκθέσεις παρόμοιες με αυτές των ενηλίκων (βλ. παράγραφο 5.2). 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 περιπτώσεων. Σε 7 ασθενείς αναφέρθηκε η παρουσία ιού CMV. Οι παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες φύσης με αυτές των ενηλίκων (βλ. 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 (βλ. παράγραφο 4.2) οδήγησε σε χαμηλή συχνότητα εμφάνισης 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. Ιαμμία από CMV αναφέρθηκε σε 3 ασθενείς και υπήρξε υποψία ενός περιστατικού CMV συνδρόμου σε έναν ασθενή αλλά δεν επιβεβαιώθηκε από τη CMV PCR που πραγματοποιήθηκε από το κεντρικό εργαστήριο. Οι παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες φύσης με αυτές των ενηλίκων (βλ. 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 I 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 (βλ. παράγραφο 4.2) σε 2 διαδοχικές ημέρες οδήγησε σε παρόμοιες εκθέσεις με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.2). Η παρακολούθηση μετά από τη θεραπεία ήταν 7 ημέρες. Το προφίλ ασφαλείας ήταν σύμφωνο με άλλες μελέτες παιδιατρικών και ενήλικων ασθενών, αν και οι αριθμοί των ασθενών και η έκθεση στη βαλγκανσικλοβίρη ήταν περιορισμένα 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 από CMV (βλ. παράγραφο 5.2). Τα νεογνά έλαβαν για 6 εβδομάδες αντιική θεραπεία, ενώ 19 από τους 24 ασθενείς έλαβαν για έως και 4 εβδομάδες θεραπεία 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 δύο φορές την ημέρα 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 αμφιβληστροειδίτιδα από CMV και σε ασθενείς-λήπτες μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου.

Δοσοεξαρτώμενη σχέση όσον αφορά στην AUC της γκανσικλοβίρης μετά από χορήγηση βαλγκανσικλοβίρης σε δοσολογικά πλαίσια 450 έως 2.625 mg κατεδείχθη μόνο μετά από λήψη τροφής.

Απορρόφηση

Η βαλγκανσικλοβίρη αποτελεί προφάρμακο της γκανσικλοβίρης. Απορροφάται καλώς από το γαστρεντερικό σωλήνα και μεταβολίζεται ταχέως και εκτεταμένα στο εντερικό τοίχωμα και το ήπαρ σε γκανσικλοβίρη. Η συστηματική έκθεση στη βαλγκανσικλοβίρη είναι παροδική και χαμηλή. Η βιοδιαθεσιμότητα της γκανσικλοβίρης από την από στόματος χορήγηση της βαλγκανσικλοβίρης είναι περίπου 60%, σε όλους τους πληθυσμούς ασθενών που μελετήθηκαν και η προκύπτουσα έκθεση στην γκανσικλοβίρη είναι παρόμοια με εκείνη μετά από ενδοφλέβια χορήγησή της (βλ. παρακάτω). Συγκριτικά, η βιοδιαθεσιμότητα της γκανσικλοβίρης μετά από χορήγηση 1.000 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)	Βαλγκανσικλοβίρη (900 mg, από του στόματος)
------------	---	--

	n = 18	n = 25	
		Γκανσικλοβίρη	Βαλγκανσικλοβίρη
AUC(0 - 12 h) (μg·h/mL)	28,6 ± 9,0	32,8 ± 10,1	0,37 ± 0,22
C _{max} (μg/mL)	10,4 ± 4,9	6,7 ± 2,1	0,18 ± 0,06

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-λήπτες μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου

Στη σταθεροποιημένη κατάσταση η συστηματική έκθεση στην γκανσικλοβίρη των ασθενών-ληπτών μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου μετά από καθημερινή από του στόματος χορήγηση γκανσικλοβίρης και βαλγκανσικλοβίρης είναι:

Παράμετρος	Γκανσικλοβίρη (1.000 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
C _{max} (μg/mL)	1,4 ± 0,5	5,3 ± 1,5

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

Επίδραση της 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 C_{max} της γκανσικλοβίρης (περίπου 14%), συγκριτικώς με τις συνθήκες νηστείας. Επίσης, η ατομική διακύμανση στην έκθεση στην γκανσικλοβίρη μειώνεται όταν η βαλγκανσικλοβίρη λαμβάνεται με τροφή. Στις κλινικές μελέτες η βαλγκανσικλοβίρη έχει χορηγηθεί μόνο μαζί με τροφή. Ως εκ τούτου, συνιστάται το VAGOTROSIN να χορηγείται μαζί με τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Λόγω της ταχείας μετατροπής της βαλγκανσικλοβίρης σε γκανσικλοβίρη, η πρωτεϊνική σύνδεση της βαλγκανσικλοβίρης δεν προσδιορίστηκε. Στην σταθερή κατάσταση ο όγκος κατανομής (V_d) της γκανσικλοβίρης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ήταν 0,680 ± 0,161 l/kg (n=114). Για την ενδοφλέβια γκανσικλοβίρη, ο όγκος κατανομής συσχετίζεται με το σωματικό βάρος για τιμές κατανομής σταθεροποιημένης κατάστασης μεταξύ 0,54–0,87 L/kg. Η γκανσικλοβίρη διαπερνά το εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν 1-2% σε συγκεντρώσεις γκανσικλοβίρης 0,5 και 51 μg/mL.

Βιομετασχηματισμός

Η βαλγκανσικλοβίρη μεταβολίζεται ταχέως και εκτεταμένα σε γκανσικλοβίρη. Η γκανσικλοβίρη δεν μεταβολίζεται σε σημαντικό βαθμό.

Αποβολή

Μετά τη χορήγηση από του στόματος βαλγκανσικλοβίρης, το δραστικό συστατικό υδρολύεται ταχέως σε γκανσικλοβίρη. Η γκανσικλοβίρη αποβάλλεται από τη συστηματική κυκλοφορία μέσω σπειραματικής διήθησης και ενεργούς σωληναριακής απέκκρισης. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία άνω του 90% της ενδοφλεβίως χορηγούμενης γκανσικλοβίρης ανακτήθηκε αμετάβλητη στα ούρα εντός 24 ωρών. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία οι συγκεντρώσεις γκανσικλοβίρης στο πλάσμα μετά τη μέγιστη τιμή μειώνονται μετά τη χορήγηση βαλγκανσικλοβίρης με χρόνο ημιζωής που κυμαίνεται από 0,4 h έως 2,0 h.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικές κλινικές καταστάσεις

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια μελέτη φαρμακοκινητικής και ασφάλειας φάσης II σε παιδιατρικούς λήπτες μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου (ηλικίας από 4 μηνών έως 16 ετών, n = 63) δόθηκε βαλγκανσικλοβίρη μία φορά ημερησίως για έως και 100 ημέρες. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι ήταν παρόμοιες σε όλους τους τύπους οργάνων και τις 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 I 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 C_{max} ήταν, επίσης, παρόμοιες ανάμεσα στις παιδιατρικές ηλικιακές ομάδες < 12 ετών, παρόλο που υπήρξε τάση μείωσης των μέσων τιμών για τις AUC_{0-24h} και C_{max} 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 AUC_{0-24h} για την γκανσικλοβίρη για τις δύο αυτές μελέτες, καθώς και τις μέσες τιμές και τις τιμές τυπικής απόκλισης για τα AUC_{0-24h}, C_{max}, CL και t_{1/2} 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)
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
Εύρος 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
Κάθαρση (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

*Από έκθεση της μελέτης PV 16000

Η δόση βαλγκανσικλοβίρης μία φορά ημερησίως σε αμφοτέρους τις μελέτες που περιγράφηκαν προηγουμένως βασίστηκε στην επιφάνεια σώματος (BSA) και στην κάθαρση κρεατινίνης (Cl_{cr}) 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 κυμαινόταν 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 αποτελεσματική δόση των 5 mg/kg των ενηλίκων.

Στη δεύτερη μελέτη, 109 νεογνά ηλικίας 2 έως 30 ημερών έλαβαν 16 mg/kg βαλγκανσικλοβίρη κόνις 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 AUC_{0-12h} ήταν χαμηλότερη συγκριτικά με τις μέσες τιμές της AUC_{0-12h} από την πρώτη μελέτη. Ο πίνακας που ακολουθεί δείχνει τις μέσες τιμές της AUC, C_{max}, και t_{1/2}, 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)
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	-
(h)	2 ± 0,47	2 ± 0,55	8 ± 1,26	8 ± 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 τις δοσολογικές συστάσεις για παιδιατρικούς ασθενείς με συγγενή λοίμωξη από CMV.

Ηλικιωμένοι

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί έρευνες για τη φαρμακοκινητική της βαλγκανσικλοβίρης ή της γκανσικλοβίρης σε ενήλικες άνω των 65 ετών (βλ. παράγραφο 4.2).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Αξιολογήθηκε η φαρμακοκινητική της γκανσικλοβίρης από μια εφάπαξ δόση από του στόματος 900 mg βαλγκανσικλοβίρης σε 24 κατά τα άλλα υγιή άτομα με νεφρική ανεπάρκεια.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της γκανσικλοβίρης από μία εφάπαξ από του στόματος δόση 900 mg σε δισκία βαλγκανσικλοβίρης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία διαφόρων βαθμών:

Εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης (mL/min)	N	Εμφανής κάθαρση (mL/min) Μέση±SD	AUC τελευταία (μg·h/mL) Μέση±SD	Χρόνος ημιζωής (ώρες) Μέση±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

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

Ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση

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

Σταθεροποιημένοι ασθενείς λήπτες ηπατικού μοσχεύματος

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της γκανσικλοβίρης προερχόμενης από τη βαλγκανσικλοβίρη διερευνήθηκαν σε μία ανοικτής επισημάνσης διασταυρούμενη μελέτη 4 σκελών (n=28), η οποία περιελάμβανε ασθενείς σταθεροποιημένης κατάστασης που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος. Η βιοδιαθεσιμότητα της γκανσικλοβίρης προερχόμενης από τη βαλγκανσικλοβίρη μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης βαλγκανσικλοβίρης 900 mg υπό συνθήκες λήψης τροφής ήταν περίπου 60%. Η AUC_{0-24h} της γκανσικλοβίρης ήταν παρόμοια με εκείνη που επιτεύχθηκε από δόση ενδοφλέβιας γκανσικλοβίρης 5 mg/kg σε ασθενείς λήπτες ηπατικού μοσχεύματος..

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της βαλγκανσικλοβίρης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Καθώς η γκανσικλοβίρη απεκκρίνεται από τους νεφρούς, η ηπατική ανεπάρκεια δεν αναμένεται να επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητές της και ως εκ τούτου δεν δίνονται ειδικές δοσολογικές συστάσεις.

Ασθενείς με κυστική ίνωση

Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη φάσης I 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 900 mg/ημέρα βαλγκανσικλοβίρης. Η μελέτη υπέδειξε ότι η κυστική ίνωση δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στη συνολική μέση συστηματική έκθεση στην γκανσικλοβίρη σε λήπτες πνευμονικού μοσχεύματος. Η έκθεση στην γκανσικλοβίρη σε λήπτες πνευμονικού μοσχεύματος ήταν συγκρίσιμη με αυτή που δείχθηκε αποτελεσματική στην πρόληψη της νόσου από CMV σε άλλους λήπτες μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου.

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 ασφαλείας ήταν ίδια με εκείνη που παρατηρείται με την γκανσικλοβίρη και προκλήθηκε σε επίπεδα έκθεσης γκανσικλοβίρης συγκρίσιμα ή χαμηλότερα εκείνων που παρατηρούνται σε ανθρώπους που λαμβάνουν δόση εφόδου.

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.

Η γκανσικλοβίρη είχε μεταλλαξιγόνο δράση στα κύτταρα λεμφώματος μυός και κλαστογόνο δράση στα κύτταρα των θηλαστικών. Αυτά τα αποτελέσματα συνάδουν με τη θετική για καρκινογένεση μελέτη με γκανσικλοβίρη σε μύες. Η γκανσικλοβίρη είναι δυνητικά καρκινογόνος.

Σε περαιτέρω μελέτες έχει καταδειχθεί πως η γκανσικλοβίρη είναι τερατογόνος, εμβρυοτοξική, αναστέλλει τη σπερματογένεση (δηλ. βλάπτει τη γονιμότητα των αρρένων) και καταστέλλει τη γονιμότητα των θηλέων.

Τα δεδομένα από μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν ότι η γκανσικλοβίρη εκκρίνεται στο γάλα θηλαζόντων επιμυών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη, Μικροκρυσταλλική
Ποβιδόνη (Κ 30)
Κροσποβιδόνη
Στεατικό οξύ 50

Μέσο επικάλυψης (Ροζ)

Υπρομελλόζη
Υπρομελλόζη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400
Οξείδιο του Σιδήρου Ερυθρό (E172)
Πολυσορβικό 80

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Χάρτινο κουτί που περιέχει μία λευκή αδιαφανή HDPE φιάλη με βιδωτό πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο (PP) και δίσκο επισφράγισης.

Μέγεθος συσκευασίας: Μία φιάλη που περιέχει 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο 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

ΦΑΡΜΑΤΕΝ ΑΒΕΕ

Δερβενακίων 6

153 51, Παλλήνη Αττικής

Τηλ.: 210 6604300

Fax: 210 6666749

Email: info@pharmathen.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

14186/12-2-2018

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

12-2-2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ