

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Wirnazir 450 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο 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, ωοειδή αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, διαστάσεων περίπου 16,7 x 7,8 mm, με χαραγμένο “J” στη μία πλευρά και “156” στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

Το Wirnazir 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, (βλ. 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 Wirnazir 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 (βλ. 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 Wirnazir 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 ανοχής του ιού στο φάρμακο.

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 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 Wirmazir 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 ανέρχεται σε 900 mg (δύο δισκία Wirmazir 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 της βαλγκανσικλοβίρης βασίζεται στην επιφάνεια του σώματος (BSA) και την κάθαρση κρεατινίνης (Clcr), η οποία προκύπτει από τον τύπο Schwartz (Clcr_S), και υπολογίζεται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη εξίσωση:

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

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.

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

$$\text{Schwartz Creatinine Clearance (ml / min / 1.73m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{Height (cm)}}{\text{Serum Creatinine (mg / dl)}}$$

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 ($7 \times \text{BSA} \times \text{Clcr}_s$) 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 ($7 \times \text{BSA} \times \text{Clcr}_s$) 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 βαλγκανσικλοβίρης 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

Παιδιατρικός πληθυσμός:

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

Ηλικιωμένοι ασθενείς:

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. Καθώς η νεφρική κάθαρση μειώνεται με την ηλικία, η χορήγηση του Wirmazir σε ηλικιωμένους ασθενείς θα πρέπει να διενεργείται αφού ληφθεί ειδικά υπόψη η κατάσταση της νεφρικής λειτουργίας τους (βλ. πίνακα ακολούθως) (βλ. παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια:

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:

$$\text{Για τους άνδρες} = \frac{(140 - \text{ηλικία [έτη]}) \times (\text{σωματικό βάρος [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{κρεατινίνη ορού [micromol/l]})}$$

$$\text{Για τις γυναίκες} = 0,85 \times \text{τιμή για άνδρες}$$

Clcr (ml/min)	Δόση εφόδου βαλγκανσικλοβίρης	Συντήρηση/Δόση 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 (Cl_{cr} < 10 ml/min). Έτσι, τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία βαλγκανσικλοβίρης δεν πρέπει να χορηγούνται στους ασθενείς αυτούς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια:

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των δισκίων βαλγκανσικλοβίρης σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια δεν έχουν τεκμηριωθεί (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 βαλγκανσικλοβίρη, θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο αντιμετώπισης με αιμοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες και/ή διακοπής της χορήγησης (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

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

Στους παιδιατρικούς ασθενείς, οι οποίοι δεν είναι σε θέση να καταπιούν τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία του Wirmazir, μπορεί να χορηγηθεί 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 τερατογόνα και καρκινογόνα για τους ανθρώπους, θα πρέπει να δίδεται προσοχή κατά το χειρισμό τεμαχισμένων δισκίων (βλ. παράγραφο 4.4). Να αποφεύγεται η άμεση επαφή των τεμαχισμένων ή συνθλιμμένων 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 Wirmazir αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη βαλγκανσικλοβίρη, την γκανσικλοβίρη ή κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Το Wirmazir αντενδείκνυται κατά τη γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Διασταυρούμενη υπερευαισθησία

Εξαιτίας της ομοιότητας της χημικής δομής της γκανσικλοβίρης με εκείνη της ακυκλοβίρης και της πενσικλοβίρης, είναι πιθανή διασταυρούμενη αντίδραση υπερευαισθησίας μεταξύ των φαρμάκων αυτών. Συνεπώς, το Wirmazir θα πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην ακυκλοβίρη ή την πενσικλοβίρη (ή τα προφάρμακά τους, την βαλακυκλοβίρη ή την φαμσικλοβίρη, 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 μεταλλαξιγόνο, τερατογόνο, καρκινογόνο και καταστέλλει τη γονιμότητα. Ως εκ τούτου, η βαλγκανσικλοβίρη πρέπει να θεωρείται δυνητικά τερατογόνα και καρκινογόνα για τους ανθρώπους, με δυνατότητα πρόκλησης γενετικών ανωμαλιών και καρκίνων (βλ. παράγραφο 5.3). Με βάση κλινικές και μη κλινικές μελέτες η πρόκληση προσωρινής ή μόνιμης αναστολής της σπερματογένεσης θεωρείται επίσης πιθανή για τη βαλγκανσικλοβίρη. Οι γυναίκες με αναπαραγωγική δυνατότητα πρέπει

να καθοδηγούνται όπως χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την αγωγή. Οι άνδρες πρέπει να καθοδηγούνται όπως χρησιμοποιούν προφυλακτικό κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 90 ημέρες μετά την αγωγή, με σκοπό την αντισύλληψη, εκτός εάν είναι βέβαιο ότι η σύντροφός τους δε 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/μλ ή εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι μικρότερος από 25.000 κύτταρα/μλ 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)

Το Wirtazir θα 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 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 (βλ. παράγραφο 4.2).

Διαφορά στη βιοδιαθεσιμότητα με την 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 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 Wirtazir 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 Wirtazir (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 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Wirtazir δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Χρήση με άλλα φάρμακα

Έχουν αναφερθεί επιληπτικές κρίσεις σε ασθενείς υπό 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 βαλγκανσυκλοβίρη 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 (βλ. παράγραφο 4.5).

Στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη, όπου χρησιμοποιήθηκε βαλγκανσυκλοβίρη 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 βαλγκανσυκλοβίρης

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

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις της γκανσυκλοβίρης

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Προβενεσίδη

Η χορήγηση προβενεσίδης με από του στόματος γκανσυκλοβίρη είχε σαν αποτέλεσμα στατιστικώς σημαντική μείωση της νεφρικής κάθαρσης της γκανσυκλοβίρης (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 Wirmazir θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τοξικότητα που οφείλεται στην γκανσυκλοβίρη.

Διδανοσίνη

Έχει βρεθεί ότι οι συγκεντρώσεις της διδανοσίνης στο πλάσμα αυξάνονται σταθερά όταν χορηγείται μαζί με ενδοφλέβια γκανσυκλοβίρη. Με ενδοφλέβιες δόσεις γκανσυκλοβίρης 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 φαρμάκων. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις της γκανσυκλοβίρης. 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 γκανσυκλοβίρης. 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 γκανσυκλοβίρη 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 γκανσυκλοβίρη 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).

Δυνητικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Η τοξικότητα μπορεί να ενισχυθεί όταν η γκανσικλοβίρη/βαλγκανσικλοβίρη συγχωρηγείται με άλλα φάρμακα 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), αντινεοπλασματικούς παράγοντες (π.χ. δοξορουβικίνη, βινβλαστίνη, βινκριστίνη, υδροξουρία) και αντιμολυσματικούς παράγοντες (τριμεθοπρίμη/σουλφοναμίδες, δαψόνη, αμφοτερικίνη Β, φλουκυτοσίνη, πενταμιδίνη). Κατά συνέπεια, η ταυτόχρονη χρήση της βαλγκανσικλοβίρης με αυτά τα φάρμακα 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 ικανότητα πρέπει να καθοδηγούνται όπως χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 30 ημέρες μετά τη θεραπεία. Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται όπως χρησιμοποιούν προφυλακτικό κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 90 ημέρες μετά τη θεραπεία με βαλγκανσικλοβίρη, εκτός εάν είναι βέβαιο ότι η σύντροφός τους δεν διατρέχει κίνδυνο εγκυμοσύνης (βλ. παραγράφους 4.4. και 5.3).

Εγκυμοσύνη

Η ασφάλεια της χρήσης της βαλγκανσικλοβίρης σε έγκυες γυναίκες δεν έχει τεκμηριωθεί. Ο ενεργός μεταβολίτης του, η γκανσικλοβίρη, διέρχεται 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.

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

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η γκανσικλοβίρη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα έκκρισης της γκανσικλοβίρης στο μητρικό γάλα και πρόκλησης σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο θηλάζον βρέφος. Τα δεδομένα από μελέτες σε ζώα 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 σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα που έλαβαν βαλγκανσικλοβίρη για προφύλαξη από CMV για διάστημα μέχρι 200 ημερών έδειξε επίδραση της βαλγκανσικλοβίρης στη σπερματογένεση, με μειωμένη πυκνότητα και κινητικότητα σπερματοζωαρίων που μετρήθηκε μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Αυτή η επίδραση φαίνεται να είναι αναστρέψιμη και περίπου έξι μήνες μετά τη διακοπή της βαλγκανσικλοβίρης, η μέση πυκνότητα και η κινητικότητα του σπέρματος ανακτήθηκαν σε επίπεδα συγκρίσιμα με αυτά που παρατηρήθηκαν στο σκέλος που δεν έλαβε θεραπεία.

Σε μελέτες σε ζώα, η γκανσικλοβίρη εξασθένησε τη γονιμότητα σε αρσενικούς και θηλυκούς ποντικούς και έχει δείξει ότι αναστέλλει τη σπερματογένεση και προκαλεί ατροφία των όρχεων σε ποντίκια, αρουραίους και σκύλους σε δόσεις που θεωρούνται κλινικά σχετιζόμενες.

Με βάση κλινικές και μη κλινικές μελέτες, θεωρείται πιθανό ότι η γκανσικλοβίρη (και η βαλγκανσικλοβίρη) μπορεί να προκαλέσει προσωρινή ή μόνιμη αναστολή της ανθρώπινης σπερματογένεσης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

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

Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως επιληπτικές κρίσεις, ζάλη, και σύγχυση με τη χρήση βαλγκανσικλοβίρης 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 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 που παρατίθεται ακολούθως.

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

Οι συχνότητες που παρουσιάζονται στον πίνακα ανεπιθύμητων ενεργειών 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 υψηλότερο κίνδυνο διάρροιας σε σύγκριση με την ενδοφλέβια γκανσικλοβίρη. Έχουν αναφερθεί συχνότερα πυρεξία, καντιντίασεις, 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.

b. Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων του φαρμάκου σε μορφή πίνακα

ADR (MedDRA) Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Κατηγορία συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:	
Καντιντίασεις περιλαμβανομένης της καντιντίασης του στόματος.	Πολύ συχνές
Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	
Σηψαιμία	Συχνές
Γρίπη	
Λοίμωξη των ουροφόρων οδών	
Κυτταρίτιδα	

ADR (MedDRA) Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Κατηγορία συχνότητας
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:	
Ουδετεροπενία	Πολύ συχνές
Αναιμία	
Θρομβοκυτταροπενία	Συχνές
Λευκοπενία	
Πανκυτταροπενία	Όχι συχνές
Ανεπάρκεια μυελού των οστών	
Απλαστική αναιμία	Σπάνιες
Ακοκκιοκυττάρωση*	
Κοκκιοκυτταροπενία*	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:	
Υπερευαισθησία	Συχνές
Αναφυλακτική αντίδραση*	Σπάνιες
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:	
Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνές
Μειωμένο βάρος	Συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές:	
Κατάθλιψη	Συχνές
Κατάσταση σύγχυσης	
Άγχος	Όχι συχνές
Διέγερση	
Ψυχωσική διαταραχή	
Σκέψη μη φυσιολογική	
Ψευδαίσθηση	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος:	
Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές
Αϋπνία	Συχνές
Περιφερική νευροπάθεια	
Ζάλη	
Παραισθησία	
Υπαισθησία	
Επιληπτική κρίση	
Δυσγευσία (διαταραχή γεύσης)	
Τρόμος	Όχι συχνές
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:	

ADR (MedDRA) Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Κατηγορία συχνότητας
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	Συχνές
Δυσπεψία	
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 ιστού:	
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	

ADR (MedDRA) Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Κατηγορία συχνότητας
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 HIV που έχουν λάβει 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 εμφανίζεται συνήθως 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/μL) 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 (ANC <500/μL) παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς με αμφιβληστροειδίτιδα από CMV (14%) υπό θεραπεία με βαλγκανσικλοβίρη, ενδοφλέβια ή από του στόματος γκανσικλοβίρη έναντι των ασθενών-ληπτών μοσχεύματος συμπαγών οργάνων που 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 ασφάλειας της βαλγκανσικλοβίρης δεν μεταβάλλεται με την επέκταση της προφύλαξης σε έως και 200 ημέρες στους ασθενείς-λήπτες νεφρικού μοσχεύματος που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο. Αναφέρθηκε λευκοπενία με ελαφρώς υψηλότερη επίπτωση στο σκέλος των 200 ημερών ενώ η επίπτωση της ουδετεροπενίας, της αναιμίας και της θρομβοκυτταροπενίας ήταν παρόμοια σε αμφοτέρωτα τα σκέλη.

c. 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 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. Ουδετεροπενία αναφέρθηκε 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. Ο υψηλότερος κίνδυνος εμφάνισης κυτταροπενίας σε νεογνά και βρέφη δικαιολογεί την προσεκτική παρακολούθηση των αιμοπεταλίων 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 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 (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 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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. λεπτομέρειες παρακάτω).

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-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 υπέρβαση της δόσης της βαλγκανσικλοβίρης πιθανόν να προκαλέσει αύξηση της νεφροτοξικότητας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Υπάρχουν αναφορές υπερδοσολογίας με ενδοφλέβια γκανσικλοβίρη, ορισμένες από τις οποίες με θανατηφόρο έκβαση, 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:* μυελοκαταστολή περιλαμβανομένης πανκυτταροπενίας, ανεπάρκειας μυελού των οστών, λευκοπενίας, ουδετεροπενίας, κοκκιοκυτταροπενίας.
- *Ηπατοτοξικότητα:* ηπατίτιδα, διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας.
- *Νεφρική τοξικότητα:* επιδείνωση αιματοουρίας σε έναν ασθενή με προϋπάρχουσα νεφρική βλάβη, οξεία νεφρική βλάβη, αύξηση κρεατινίνης.
- *Γαστρεντερική τοξικότητα:* κοιλιακό άλγος, διάρροια, έμετος.
- *Νευροτοξικότητα:* γενικευμένος τρόμος, επιληπτική κρίση.

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: J05AB14

Μηχανισμός δράσης

Η βαλγκανσικλοβίρη είναι ένας L-βαλβλεστέρας (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 άνθρωποι 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 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, 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 δραστηριότητα 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 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 αντιική 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

Αγωγή στην αμφιβληστροειδίτιδα 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 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 βαλγκανσυκλοβίρη 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 βαλγκανσυκλοβίρη, σε 226 (160) ημέρες, ενώ στην ομάδα που λάμβανε αγωγή εφόδου με ενδοφλέβια γκανσυκλοβίρη και αγωγή συντήρησης με βαλγκανσυκλοβίρη, 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 βαλγκανσυκλοβίρη (900 mg μία φορά την ημέρα) ή από του στόματος γκανσυκλοβίρη (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 CMV (σύνδρομο CMV + διηθητική νόσος ιστών) ήταν 12,1% στο σκέλος της βαλγκανσυκλοβίρης (n=239), συγκριτικά με 15,2% στο σκέλος της από του στόματος γκανσυκλοβίρης (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 βαλγκανσυκλοβίρης να παρατηρούνται κατά μέσο όρο αργότερα από εκείνες στο σκέλος της από του στόματος γκανσυκλοβίρης. Η συχνότητα εμφάνισης οξείας απόρριψης στους πρώτους 6 μήνες ήταν 29,7% στους ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί στη βαλγκανσυκλοβίρη συγκριτικά με 36,0% στο σκέλος της από του στόματος γκανσυκλοβίρης, 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 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 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

	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 CMV νόσο ²	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 Η 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 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 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 ανοχή

Μετά από χρόνια χορήγηση βαλγκανσικλοβίρης μπορεί να εμφανιστεί ανοχή του ιού στην γκανσικλοβίρη μέσω επιλογής μεταλλάξεων στο γονίδιο της ιικής κινάσης (UL97) που ευθύνεται για τη μονοφωσφορυλίωση της γκανσικλοβίρης και/ή το γονίδιο της ιικής πολυμεράσης (UL54). Σε κλινικά απομονωμένους, οι επτά κανονικές υποκαταστάσεις της UL97, οι M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W είναι οι πιο συχνά αναφερόμενες υποκαταστάσεις της γκανσικλοβίρης που σχετίζονται με την ανοχή. 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 αντιϊκά, τα οποία στοχεύουν επίσης την ιική πολυμεράση.

Θεραπεία αμφιβληστροειδίτιδας από CMV:

Γονοτυπική ανάλυση του CMV σε πολυμορφοπύρρηνα 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 ανοχή 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 καμία μετάλλαξη ανοχής στην γκανσικλοβίρη. Συγκριτικά ανιχνεύθηκαν 2 μεταλλάξεις ανοχής στην 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, εξετάστηκαν δείγματα 50 ασθενών για τους οποίους υπήρχε υποψία νόσου CMV και δεν παρατηρήθηκε καμία μετάλλαξη ανοχής. 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 CMV, στα οποία παρατηρήθηκαν δύο μεταλλάξεις ανοχής, δίνοντας συχνότητα εμφάνισης της ανοχής 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 ανοχής: 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 ανοχής 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 τη βαλγκανσυκλοβίρη σε όλα τα υποσύνολα παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία λοίμωξης εξαιτίας του CMV σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες για παιδιατρική χρήση).

Πρόληψη της νόσου CMV στη μεταμόσχευση

Μια φαρμακοκινητική και μελέτη ασφάλειας φάσης II σε παιδιατρικούς λήπτες μοσχευμάτων συμπαγών οργάνων (ηλικίας από 4 μηνών έως 16 ετών, n=63) που έλαβαν βαλγκανσυκλοβίρη μία φορά ημερησίως έως και 100 ημέρες, κατέδειξε εκθέσεις παρόμοιες με αυτές των ενηλίκων (βλ. παράγραφο 5.2) σύμφωνα με τον παιδιατρικό δοσολογικό αλγόριθμο (βλ. 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 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 βαλγκανσυκλοβίρη μία φορά την ημέρα για έως και 200 ημέρες σύμφωνα με τον δοσολογικό αλγόριθμο (βλ. 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. Ιαμμία 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 παρόμοιες φύσης με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες (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 βαλγκανσυκλοβίρης 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 ασφάλειας ήταν συνεπές με άλλες μελέτες παιδιατρικών και ενηλίκων ασθενών, αν και οι αριθμοί των ασθενών και η έκθεση στη βαλγκανσυκλοβίρη ήταν περιορισμένοι σε αυτή τη μελέτη.

Συγγενής CMV

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

Στην πρώτη μελέτη, η φαρμακοκινητική και η ασφάλεια εφάπαξ δόσης βαλγκανσυκλοβίρης (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 βαλγκανσυκλοβίρη, και στις υπόλοιπες 2 εβδομάδες έλαβαν γκανσυκλοβίρη ενδοφλεβίως. Οι 5 υπόλοιποι ασθενείς έλαβαν γκανσυκλοβίρη 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 βαλγκανσυκλοβίρη μελετήθηκαν σε 109 βρέφη ηλικίας 2 έως 30 ημερών με συμπτωματική συγγενή νόσο από CMV. Όλα τα βρέφη έλαβαν από του στόματος βαλγκανσυκλοβίρη στη δόση των 16 mg/kg δις ημερησίως για 6 εβδομάδες. Μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας, τα βρέφη τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να συνεχίσουν τη θεραπεία με βαλγκανσυκλοβίρη 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 βαλγκανσυκλοβίρη. 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.

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

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 βιοδιαθεσιμότητα της γκανσικλοβίρης από την από στόματος χορήγηση της βαλγκανσικλοβίρης 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 (βλ. ακολούθως). 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) 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
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 που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου:

Στη σταθεροποιημένη κατάσταση η συστηματική έκθεση στην γκανσικλοβίρη των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση 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 λίπτες 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:

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 περιορίζεται όταν η βαλγκανσικλοβίρη λαμβάνεται με τροφή. Στις κλινικές μελέτες η βαλγκανσικλοβίρη έχει χορηγηθεί μόνο μαζί με τροφή. Ως εκ τούτου, συνιστάται όπως η βαλγκανσικλοβίρη χορηγείται μαζί με τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Λόγω της ταχείας μετατροπής της βαλγκανσικλοβίρης σε γκανσικλοβίρη, η πρωτεϊνική σύνδεση της βαλγκανσικλοβίρης δεν προσδιορίστηκε. Σε κατάσταση ισορροπίας, ο όγκος κατανομής της γκανσικλοβίρης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ήταν $0,680 \pm 0,161$ l/kg (n=114). Για την ενδοφλέβια γκανσικλοβίρη, ο όγκος κατανομής συσχετίζεται με το σωματικό βάρος με τιμές κατανομής σε κατάσταση ισορροπίας 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 $\mu\text{g/mL}$.

Βιομετασχηματισμός

Η βαλγκανσικλοβίρη μεταβολίζεται ταχέως και εκτεταμένως σε γκανσικλοβίρη. Δεν έχουν ανιχνευθεί άλλοι μεταβολίτες. Η γκανσικλοβίρη δεν μεταβολίζεται σε σημαντικό βαθμό.

Αποβολή

Μετά τη χορήγηση της δόσης με από του στόματος βαλγκανσικλοβίρη, το φάρμακο 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 έως 2,0 ώρες.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικές κλινικές καταστάσεις

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια φαρμακοκινητική και μελέτη ασφάλειας φάσης II 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 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 αμφοτέρως 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 γκανσικλοβίρης 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 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)		
		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)
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	25.4 ± 4.32	-	-	-
AUC_{0-12h} (μg·h/mL)	-	38.2 ± 42.7	30.1 ± 15.1	20.85 ± 5.40

C_{max} (µg/ml)	9.03 ± 1.26	12.9 ± 21.5	5.44 ± 4.04	-
t_{1/2} (h)	3.32 ± 0.47	2.52 ± 0.55	2.98 ± 1.26	2.98 ± 1.12

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.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί έρευνες για την 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 δυσλειτουργία.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της γκανσικλοβίρης από μία εφάπαξ από του στόματος δόση 900 mg 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 υμένιο δισκία βαλγκανσικλοβίρης 450 mg στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Αυτό οφείλεται στο ότι η εξατομικευμένη δόση της 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 βαλγκανσικλοβίρης 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 επισήμανσης 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 των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων 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 ασφάλειας ήταν ίδια με αυτή που παρατηρήθηκε με τη γκανσικλοβίρη και προκλήθηκε σε επίπεδα έκθεσης της γκανσικλοβίρης συγκρίσιμα ή χαμηλότερα από εκείνα των ανθρώπων που έλαβαν επαγωγική δόση.

Αυτά τα ευρήματα ήταν η γοναδοτοξικότητα (απώλεια των όρχεων) και η νεφροτοξικότητα (ουραιμία, εκφύλιση κυττάρων), τα οποία ήταν μη αναστρέψιμα. Η μυελοτοξικότητα (αναιμία, ουδετεροπενία, λεμφοκυτταροπενία) και η γαστρεντερική τοξικότητα (νέκρωση κυττάρων των βλεννογόνων), ήταν αναστρέψιμες.

Η γκανσικλοβίρη είχε μεταλλαξιογόνο δράση στα κύτταρα λεμφώματος μύος 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.

Περαιτέρω μελέτες έχουν δείξει ότι η γκανσικλοβίρη είναι τερατογόνος, εμβρυοτοξική, να αναστέλλει τη σπερματογένεση (δηλαδή να εξασθενεί την αρσενική γονιμότητα) και να καταστέλλει τη γυναικεία γονιμότητα.

Στοιχεία από μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η γκανσικλοβίρη εκκρίνεται στο γάλα των θηλαζόντων επιμύων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E 460)

Κροσποβιδόνη τύπου A (E 1202)

Ποβιδόνη (K-30) (E 1201)

Στεατικό οξύ (50) (E 570)

Επικάλυψη

Υπρομελλόζη 3 cP (E 464)

Υπρομελλόζη 6 cP (E 464)

Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

Οξείδιο του σιδήρου ερυθρό (E 172)

Πολυσορβικό 80 (E 433)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν έχει εφαρμογή.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φάρμακο δεν απαιτεί ειδικές οδηγίες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες OPA-Aluminium-PVC/Aluminium συσκευασμένες σε κουτί: 10 ή 60 δισκία
Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πώμα ασφαλείας για παιδιά, από πολυπροπυλένιο και τολύπιο βάμβακος: 60 δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

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

VOCATE ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Γούναρη 150
166 74 Γλυφάδα
Αθήνα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ