

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Valcyte 50 mg/ml prašek za peroralno raztopino

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena steklenica vsebuje 5,5 g valganciklovirijevega klorida v 12 g praška za peroralno raztopino. En mililiter pripravljene raztopine vsebuje 50 mg valganciklovirja (kot klorida).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

To zdravilo po pripravi vsebuje 1 mg/ml natrijevega benzoata in skupno 0,188 mg natrija/ml (kot natrijevega benzoata in natrijevega saharinata), kar v bistvu pomeni "brez natrija". Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za peroralno raztopino.

Prašek je granulat bele do rahlo rumene barve.

Ko je prašek raztopljen, nastane bistra, brezbarvna do rjava raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Valcyte je indicirano za indukcijsko in vzdrževalno zdravljenje citomegalovirusnega (CMV) retinitisa pri odraslih bolnikih z akviriranim imunskim deficitnim sindromom (aidsom).

Zdravilo Valcyte je indicirano za preprečevanje citomegalovirusne bolezni pri CMV-negativnih odraslih in otrocih (od rojstva do 18. leta), ki jim je bil presajen čvrst organ CMV-pozitivnega dajalca.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Opozorilo – Za preprečitev prevelikega odmerjanja je treba strogo upoštevati priporočila za odmerjanje (glejte poglavji 4.4 in 4.9).

Valganciklovir se po peroralni uporabi hitro in v veliki meri presnovi v ganciklovir. Peroralni valganciklovir 900 mg dvakrat na dan je terapevtsko enakovreden intravenskemu ganciklovirju 5 mg/kg dvakrat na dan. Sistemska izpostavljenost ganciklovirju po uporabi peroralne raztopine 900 mg valganciklovirja je enakovredna izpostavljenosti 900 mg valganciklovirja v tabletah.

Zdravljenje citomegalovirusnega (CMV) retinitisa

Odrasli bolniki

Indukcijsko zdravljenje citomegalovirusnega retinitisa:

Priporočeni odmerek za bolnike z aktivnim citomegalovirusnim retinitisom je 900 mg valganciklovirja dvakrat na dan 21 dni. Dolgotrajno indukcijsko zdravljenje lahko poveča tveganje za toksične učinke na kostnem mozgu (glejte poglavje 4.4).

Vzdrževalno zdravljenje citomegalovirusnega retinitisa:

Po indukcijskem zdravljenju ali pri bolnikih z neaktivnim citomegalovirusnim retinitisom je priporočeni odmerek 900 mg valganciklovirja enkrat na dan. V primeru poslabšanja retinitisa je indukcijsko zdravljenje mogoče ponoviti, vendar je treba upoštevati možnost odpornosti virusov proti zdravilu.

Trajanje vzdrževalnega zdravljenja je treba določiti za vsakega bolnika posebej.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Valcyte, pri zdravljenju citomegalovirusnega retinitisa pri pediatričnih bolnikih, z ustreznimi in dobro kontroliranimi kliničnimi študijami še nista bili dokazani.

Preprečevanje citomegalovirusne bolezní po presaditvi čvrstih organov

Odrasli bolniki

Za bolnike s presajeno ledvico je priporočeni odmerek 900 mg enkrat na dan; zdravljenje je treba začeti v 10 dneh po presaditvi in ga nadaljevati do 100 dni po presaditvi. Profilaksa se lahko nadaljuje do 200 dni po presaditvi (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

Za bolnike s presajenim čvrstim organom razen ledvic je priporočeni odmerek 900 mg enkrat na dan; zdravljenje je treba začeti v 10 dneh po presaditvi in ga nadaljevati do 100 dni po presaditvi.

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih, starih od rojstva naprej, s presajenim čvrstim organom in s tveganjem razvoja citomegalovirusne bolezní, je priporočljiv odmerek zdravila Valcyte enkrat dnevno na podlagi telesne površine (BSA, *body surface area*) in očistka kreatinina (Clcr, *creatinine clearance*), ki izhaja iz Schwartzove formule (ClcrS) in se izračuna z naslednjo enačbo:

Pediatrični odmerek (mg) = 7 x BSA x ClcrS (glej formulo za telesno površino po Mostellerju in očistek kreatinina po Schwartzu spodaj).

Če izračunan očistek kreatinina po Schwartzu preseže 150 ml/min/1,73m², se v enačbi uporablja največja vrednost 150 ml/min/1,73m²:

$$\text{telesna površina po Mostellerju (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{višina (cm)} \times \text{teža (kg)}}{3600}}$$

$$\text{očistek kreatinina po Schwartzu (ml/min /1,73 m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{višina (cm)}}{\text{serumski kreatinin (mg/dl)}}$$

in je k = 0,45 za bolnike, mlajše od 2 let, 0,55 za dečke v starosti od 2 do < 13 let in deklice v starosti od 2 do 16 let ter 0,7 za dečke v starosti od 13 do 16 let. Za bolnike, starejše od 16 let, glejte odmerjanje za odrasle.

Navedene vrednosti k temeljijo na Jaffejevi metodi merjenja serumskega kreatinina. Lahko je potreben popravek, če se uporabljajo encimatske metode.

* Pri določeni subpopulaciji bo morda potrebno vrednost k tudi znižati (npr. pri pediatričnih bolnikih z nizko porodno težo).

Za pediatrične bolnike s presajeno ledvico je priporočen odmerek v mg (7 x BSA x ClcrS) enkrat na dan, zdravljenje pa je treba začeti v 10 dneh po presaditvi in ga nadaljevati do 200 dni po presaditvi.

Za pediatrične bolnike s presajenim čvrstim organom razen ledvic je priporočen odmerek v mg ($7 \times \text{BSA} \times \text{ClcrS}$) enkrat na dan, zdravljenje pa je treba začeti v 10 dneh po presaditvi in ga nadaljevati do 100 dni po presaditvi.

Vse izračunane odmerke je treba zaokrožiti na najbližji 25-mg prirastek za dejanski odmerek. Peroralni odmernik ima merilno skalo v ml. 50-mg odmerek ustreza 1 ml:

Odmerek valganciklovirja	Peroralna raztopina zdravila Valcyte za aplikacijo
50 mg	1 ml
75 mg	1,5 ml
100 mg	2 ml
500 mg	10 ml

Če izračunani odmerek preseže 900 mg (2 x 9 ml), se uporabi največji odmerek 900 mg (2 x 9 ml). Peroralna raztopina je priporočena formulacija, ker omogoča uporabo odmerka, izračunanega po formuli, navedeni zgoraj. Vendar pa se lahko zdravilo Valcyte uporablja v obliki filmsko obloženih tablet, če so izračunani odmerki znotraj 10 % od razpoložljivih odmerkov filmsko obloženih tablet in jih je bolnik sposoben pogoltniti. Na primer, če je izračunani odmerek med 405 mg in 495 mg, se lahko vzame ena 450-mg tableta.

Priporočljivo je, da se redno spremlja serumsko koncentracijo kreatinina in upoštevajo spremembe v višini in telesni masi in ustrezno prilagodi odmerek v obdobju profilakse.

Posebna navodila za odmerjanje

Pediatrična populacija:

Odmerjanje pri pediatričnih bolnikih s presajenimi čvrstimi organi je prilagojeno posamezniku in temelji na bolnikovi funkciji ledvic skupaj s telesno površino.

Starejši bolniki:

Varnost in učinkovitost zdravila Valcyte v tej populaciji bolnikov nista dokazani. Pri odraslih, starejših od 65 let, študij niso izvedli. Ker se ledvični očistek s starostjo zmanjšuje, je treba med uporabo zdravila Valcyte pri starejših bolnikih še posebej upoštevati stanje njihovih ledvic (glejte spodnjo preglednico) (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z okvaro ledvic:

Natančno je treba preverjati koncentracijo kreatinina v serumu ali ocenjeni očistek kreatinina. Odmerjanje je treba prilagoditi očistku kreatinina, kot prikazuje spodnja preglednica (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Očistek kreatinina (ml/min) je mogoče oceniti na podlagi kreatinina v serumu po naslednjih formulah:

$$\text{Za moške} = \frac{(140 - \text{starost [leta]}) \times (\text{telesna masa [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{serumski kreatinin [mikromoli/l]})}$$

$$\text{Za ženske} = 0,85 \times \text{vrednost za moške.}$$

Očistek kreatinina (ml/min)	Indukcijski odmerek valganciklovirja	Vzdrževalni/preventivni odmerek valganciklovirja
≥ 60	900 mg dvakrat na dan	900 mg enkrat na dan
40–59	450 mg dvakrat na dan	450 mg enkrat na dan
25–39	450 mg enkrat na dan	225 mg enkrat na dan
10–24	225 mg enkrat na dan	125 mg enkrat na dan

< 10

| 200 mg trikrat na teden po dializi

| 100 mg trikrat na teden po dializi

Odmerjanje za bolnike z okvaro ledvic:

Odmerek valganciklovirja	Peroralna raztopina zdravila Valcyte za aplikacijo
125 mg	2,5 ml
225 mg	4,5 ml
450 mg	9 ml

Bolniki na hemodializi:

Bolnikom na hemodializi (očistek kreatinina < 10 ml/min) je treba odmerjanje prilagoditi (glejte poglavji 4.4 in 5.2); priporočila za odmerjanje so prikazana v zgornji preglednici.

Bolniki z okvaro jeter

Varnost in učinkovitost zdravila Valcyte pri bolnikih z okvaro jeter nista dokazani (glejte poglavje 5.2).

Bolniki s hudo levkopenijo, nevtropenijo, anemijo, trombocitopenijo in pancitopenijo:

Pred začetkom zdravljenja bolnikov s temi boleznimi glejte poglavje 4.4. Če se krvna slika med zdravljenjem z zdravilom Valcyte bistveno poslabša, pride v poštev zdravljenje s hematopoetskimi rastnimi faktorji in/ali prekinitev uporabe tega zdravila (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Zdravilo Valcyte se uporablja peroralno; če je le mogoče, ga je treba vzeti s hrano (glejte poglavje 5.2).

Previdnostni ukrepi pred ravnanjem z zdravilom in njegovo uporabo:

Zdravilo Valcyte prašek za peroralno raztopino je treba pred peroralno uporabo pripraviti. Priložena sta dva peroralna odmernika z merilno skalo do 10 ml (500 mg) in stopnjami po 0,5 ml (25 mg). Priporočljivo je, da bolniki uporabljajo odmernik. Najdaljši čas uporabe enega odmernika je določen za 20 uporab. Za navodila o pripravi zdravila pred uporabo glejte poglavji 4.4 in 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Valcyte je kontraindicirano pri bolnikih, preobčutljivih za valganciklovir, ganciklovir ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Valcyte je kontraindicirano med obdobjem dojenja (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Navzkrižna preobčutljivost

Ker je kemijska zgradba ganciklovirja podobna kemijski zgradbi aciklovirja in penciklovirja, je med temi zdravili možna navzkrižna preobčutljivost. Pri predpisovanju zdravila Valcyte bolnikom z znano preobčutljivostjo na aciklovir ali penciklovir (ali na njuni predzdravili valaciclovir oz. famciclovir) je zato potrebna previdnost.

Varnostni ukrepi pred uporabo zdravila

Zaradi teratogenosti je treba s praškom in pripravljeno raztopino zdravila Valcyte ravnati previdno. Paziti je treba, da ne pride do vdihanja. Če pride prašek za raztopino v neposreden stik s kožo, je treba predel temeljito umiti z milom in vodo. Če raztopina pride v oko, ga je treba nemudoma temeljito sprati z vodo (glejte poglavje 6.6).

Mutagenost, teratogenost, kancerogenost, plodnost in kontracepcija

Pred uvedbo zdravljenja z valganciklovirjem je treba bolnike seznaniti z mogočimi tveganji za plod. V študijah na živalih se je ganciklovir izkazal za mutagenega, teratogenega in kancerogenega ter je zmanjšal plodnost. Mogoče je, da zdravilo Valcyte pri človeku deluje teratogeno in kancerogeno, zato ga je treba obravnavati tako, kot da lahko povzroči prirojene hibe in raka (glejte poglavje 5.3). Na podlagi kliničnih in nekliničnih študij je verjetno tudi, da zdravilo Valcyte prehodno ali trajno zavre spermatogenezo. Ženskam v rodni dobi je treba naročiti, da morajo med zdravljenjem in vsaj še 30 dni po zdravljenju uporabljati učinkovito kontracepcijo. Moškim je treba naročiti, da morajo med zdravljenjem in vsaj še 90 dni po zdravljenju uporabljati pregradno kontracepcijo, razen če njihova partnerka zanesljivo ne more zanositi (glejte poglavja 4.6, 4.8 in 5.3).

Valganciklovir je dolgoročno lahko kancerogen in ima toksične učinke na sposobnost za razmnoževanje.

Mielosupresija

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Valcyte (in ganciklovirjem), so bile opisane huda levkopenija, nevtropenija, anemija, trombocitopenija, pancitopenija, odpoved kostnega mozga in aplastična anemija. Zdravljenja se ne sme začeti, če je absolutno število nevtrofilcev manjše od 500/ μ l, ali če je število trombocitov manjše od 25.000/ μ l, ali če je koncentracija hemoglobina manjša od 8 g/dl (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

V primeru podaljšanja profilaktične uporabe na več kot 100 dni je treba upoštevati mogoče tveganje za levkopenijo in nevtropenijo (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.1).

Pri bolnikih z obstoječo hematološko citopenijo, bolnikih z anamnezo medikamentozne hematološke citopenije in bolnikih, zdravljenih z radioterapijo, je treba zdravilo Valcyte uporabljati previdno.

Med zdravljenjem je priporočljivo redno nadzirati celotno krvno sliko in število trombocitov. Bolniki z okvaro ledvic in pediatrični bolniki lahko potrebujejo intenzivnejši hematološki nadzor, vedno ko bolnik obišče bolnišnico. Pri bolnikih, ki se jim pojavi huda levkopenija, nevtropenija, anemija in/ali trombocitopenija, je treba razmisliti o zdravljenju s hematopoetskimi rastnimi dejavniki in/ali o prekinitvi uporabe tega zdravila (glejte poglavje 4.2 in 4.8).

Okvara ledvic

Bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic je treba odmerjanja prilagoditi glede na očistek kreatinina (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Uporaba z drugimi zdravili

Pri bolnikih, ki so jemali imipenem-cilastatin in ganciklovir, so bili opisani epileptični napadi. Zdravila Valcyte se ne sme uporabljati hkrati z imipenem-cilastatinom, razen če mogoče koristi odtehtajo mogoča tveganja (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Valcyte in (a) didanozin, (b) mielosupresivna zdravila (npr. zidovudin) ali (c) snovi, ki vplivajo na delovanje ledvic, je treba natančno nadzirati znake dodatne toksičnosti (glejte poglavje 4.5).

Kontrolirana klinična študija, v kateri so uporabili valganciklovir za profilakso citomegalovirusne bolezni po presaditvah (podrobno opisana v poglavju 5.1), ni vključevala bolnikov s presajenimi pljuči ali črevesom. Zato je izkušenj pri takšnih bolnikih po presaditvi malo.

Nadzorovana dieta

Podatek za bolnike, ki uživajo prehrano z nadzorovano količino natrija: to zdravilo vsebuje skupno 0,188 mg natrija na mililiter (kar v bistvu pomeni "brez natrija").

Benzojska kislina in benzoati (natrijev benzoat)

To zdravilo vsebuje 100 mg natrijevega benzoata v eni 12-g steklenički, kar je po pripravi enako 1 mg/ml. Benzoat lahko poveča tveganje za zlatenico (rumeno obarvanje kože in oči) pri

novorojenčkih (do 4. tedna starosti). Povečanje bilirubinemije, ki je posledica sprostitve bilirubina z albumina, lahko poveča neonatalno zlatenico, ki se lahko razvije v kernikterus (nekonjugirani bilirubin se odlaga v možganskem tkivu).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje z valganciklovirjem

Študij medsebojnega delovanja drugih zdravil in zdravila Valcyte *in vivo* niso izvedli. Ker se valganciklovir v veliki meri in hitro presnovi v ganciklovir, je mogoče med uporabo valganciklovirja pričakovati takšna medsebojna delovanja zdravil kot med uporabo ganciklovirja.

Medsebojno delovanje z ganciklovirjem

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Probenecid

Probenecid, uporabljen s peroralnim ganciklovirjem, je statistično značilno zmanjšal ledvični očistek ganciklovirja (20 %), kar je statistično značilno povečalo izpostavljenost (40 %). Te spremembe se skladajo z mehanizmom medsebojnega delovanja, ki vključuje tekmovanje za ledvično tubularno sekrecijo. Zato je treba pri bolnikih, ki jemljejo probenecid in zdravilo Valcyte, natančno nadzirati toksične učinke ganciklovirja.

Didanozin

Ugotovili so, da je bila med sočasno uporabo didanozina z intravenskim ganciklovirjem koncentracija didanozina v plazmi konsistentno zvišana. Ob uporabi intravenskih odmerkov 5 in 10 mg/kg/dan so opazili porast AUC didanozina od 38 % do 67 %, kar potrjuje farmakokinetično medsebojno delovanje med sočasno uporabo teh zdravil. Klinično pomembnega vpliva na koncentracijo ganciklovirja ni bilo. Bolnike je treba skrbno spremljati glede toksičnih učinkov didanozina, npr. pankreatitisa (glejte poglavje 4.4).

Druga protiretrovirusna zdravila

Izoencimi citokroma P450 ne igrajo nobene vloge v farmakokinetiki ganciklovirja. Glede na to ni pričakovati farmakokinetičnih medsebojnih delovanj z zaviralci proteaz in zaviralci nenukleozidne reverzne transkriptaze.

Farmakodinamično medsebojno delovanje

Imipenem-cilastatin

Pri bolnikih, ki so sočasno jemali ganciklovir in imipenem-cilastatin, so bili opisani epileptični napadi; farmakodinamičnih interakcij med tema dvema zdraviloma ne moremo izključiti. Teh zdravil se ne sme uporabljati hkrati, razen če mogoče koristi odtehtajo mogoča tveganja (glejte poglavje 4.4).

Zidovudin

Oba, zidovudin in ganciklovir, lahko povzročita nevtropenijo in anemijo. Med sočasno uporabo teh zdravil se lahko pojavi farmakodinamično medsebojno delovanje. Nekateri bolniki morda ne prenesejo sočasnega zdravljenja v polnem odmerku (glejte poglavje 4.4).

Možno medsebojno delovanje z zdravili

Toksičnost se lahko poveča, če je ganciklovir/valganciklovir uporabljen sočasno z drugimi zdravili, za katera je znano, da so mielosupresivna ali povezana z okvaro ledvic. Ta zdravila vključujejo nukleozidne analoge (npr. zidovudin, didanozin, stavudin), nukleotidne analoge (npr. tenofovir, adefovir), imunosupresive (npr. ciklosporin, takrolimus, mofetilmikofenolat), antineoplastične učinkovine (npr. doksorubicin, vinblastin, vinkristin, hidroksisečnino) in učinkovine proti okužbam (trimetoprim/sulfonamid, dapson, amfotericin B, flucitozin, pentamidin). Zato pridejo ta zdravila v poštev za sočasno uporabo z valganciklovirjem le v primeru, da možne koristi odtehtajo možna tveganja (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija za moške in ženske

Zaradi možnih reproduktivnih toksičnih učinkov in teratogenosti je treba ženskam v rodni dobi naročiti, da morajo med zdravljenjem in vsaj še 30 dni po zdravljenju uporabljati učinkovito kontracepcijo. Moškim je treba naročiti, naj med zdravljenjem z ganciklovirjem in vsaj še 90 dni po njem uporabljajo pregradno kontracepcijo, razen če je popolnoma gotovo, da partnerka ne more zanositi (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Nosečnost

Varnost zdravila Valcyte za uporabo pri nosečnicah ni bila dokazana. Njegov aktivni presnovek ganciklovir zlahka prehaja skozi človeško placento. Glede na farmakološke mehanizme delovanja in reproduktivno toksičnost, ugotovljeno v študijah ganciklovirja na živalih (glejte poglavje 5.3), obstaja teoretično tveganje za teratogenost pri človeku.

Zdravila Valcyte se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če terapevtska korist za mater odtehta mogoče tveganje teratogenih okvar pri plodu.

Dojenje

Ni znano, ali se ganciklovir izloča v materino mleko, vendar te možnosti in posledičnih resnih neželenih učinkov pri dojenem otroku ni mogoče izključiti. Podatki na živalih kažejo, da se ganciklovir izloča v mleko doječih podgan. Zato je treba med zdravljenjem z valganciklovirjem dojenje prekiniti (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Plodnost

Majhna klinična študija pri bolnikih s presadkom ledvic, ki so prejeli zdravilo Valcyte za profilakso CMV do 200 dni, je pokazala vpliv valganciklovirja na spermatogenezo, z izmerjeno zmanjšano gostoto in gibljivostjo spermijev po zaključku zdravljenja. Zdi se, da je ta učinek reverzibilen, saj sta se povprečna gostota in gibljivost spermijev približno šest mesecev po prenehanju zdravljenja z zdravilom Valcyte vrnila na raven, primerljivo s tisto, ki so jo opazili pri nezdravljeni kontrolni skupini.

V študijah na živalih je ganciklovir pri odmerkih, ki jih smatramo za klinično pomembne, zmanjšal plodnost mišjih samcev in samic, zavrl spermatogenezo in povzročil atrofijo testisov pri miših, podganah in psih.

Na podlagi kliničnih in nekliničnih študij je verjetno, da ganciklovir (in valganciklovir) povzroči začasno ali trajno zavrtje spermatogeneze pri človeku (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev niso izvedli.

Med uporabo zdravila Valcyte in/ali ganciklovirja so bili opisani neželeni učinki, kot so epileptični napadi, omotica in zmedenost. Če se takšni učinki pojavijo, lahko poslabšajo bolnikovo sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

Valganciklovir je predzdravilo ganciklovirja, ki se po peroralni uporabi hitro in v veliki meri presnovi v ganciklovir. Neželene učinke, za katere je znano, da so povezani z ganciklovirjem, je mogoče pričakovati tudi pri valganciklovirju. Vse neželene učinke zdravila, zabeležene v kliničnih študijah z valganciklovirjem, so pred tem ugotovili tudi z ganciklovirjem. Zato so v spodnjo preglednico neželenih učinkov vključeni neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali pri intravenskem ali peroralnem ganciklovirju (oblika ni več na voljo) ali valganciklovirju.

Pri bolnikih, zdravljenih z valganciklovirjem ali ganciklovirjem, so najresnejši in najpogostejši neželeni učinki hematološke reakcije, ki vključujejo nevtropenijo, anemijo in trombocitopenijo – glejte poglavje 4.4.

Pogostnosti, navedene v preglednici neželenih učinkov, izhajajo iz združene populacije bolnikov (n = 1704), ki so prejeli vzdrževalno zdravljenje z ganciklovirjem ali valganciklovirjem. Izjeme so anafilaktična reakcija, agranulocitoza in granulocitopenija, katerih pogostnosti izhajajo iz uporabe po prihodu zdravila na trg. Neželeni učinki zdravila so navedeni po organskih sistemih MedDRA. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) in zelo redki ($< 1/10\ 000$).

Splošne varnostne značilnosti ganciklovirja/valganciklovirja so pri populaciji z virusom HIV in populaciji s presajenimi organi podobne, razen odstopa mrežnice, o katerem so poročali le pri bolnikih s citomegalovirusnim retinitisom. Vendar pa obstajajo nekatere razlike v pogostnosti določenih reakcij. Valganciklovir je lahko povezan z večjim tveganjem za pojav diareje kot intravenski ganciklovir. O pireksiji, okužbah s kandido, depresiji, hudi nevtropeniji (absolutno število nevtrofilcev $< 500/\mu\text{l}$) in kožnih reakcijah so pogosteje poročali pri bolnikih z virusom HIV. O disfunkciji ledvic in jeter so pogosteje poročali pri prejemnikih presajenega organa.

b. Seznam neželenih učinkov zdravilav preglednici

Neželeni učinek zdravila (MedDRA)	Kategorija pogostnosti
Organski sistem	
Infekcijske in parazitske bolezni	
okužbe s <i>Candido</i> , vključno z oralno kandidozo	zelo pogosti
okužba zgornjih dihalnih poti	
sepsa	pogosti
gripa	
okužba sečil	
flegmona (celulitis)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
nevtropenija	zelo pogosti
anemija	
trombocitopenija	pogosti
levkopenija	
pancitopenija	
odpoved kostnega mozga	občasni
aplastična anemija	redki
agranulocitoza*	
granulocitopenija*	
Bolezni imunskega sistema	
preobčutljivost	pogosti
anafilaktična reakcija*	redki
Presnovne in prehranske motnje	
zmanjšan tek	zelo pogosti
zmanjšanje telesne mase	pogosti
Psihiatrične motnje	
depresija	pogosti
stanje zmedenosti	
anksioznost	
agitiranost	občasni
psihotična motnja	
nenormalno mišljenje	
halucinacije	

Neželeni učinek zdravila (MedDRA)	Kategorija pogostnosti
Organski sistem	
<i>Bolezni živčevja</i>	
glavobol	zelo pogosti
nespečnost	pogosti
periferna nevropatija	
omotica	
parestezija	
hipestezija	
epileptični napadi	
dizgevizija (motnje okušanja)	
tremor	občasni
<i>Očesne bolezni</i>	
motnje vida	pogosti
odstop mrežnice**	
delci v steklovini	
bolečine v očeh	
konjunktivitis	
edem makule	
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	
bolečine v ušesu	pogosti
naglušnost	občasni
<i>Srčne bolezni</i>	
aritmije	občasni
<i>Žilne bolezni</i>	
hipotenzija	pogosti
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
kašelj	zelo pogosti
dispneja	
<i>Bolezni prebavil</i>	
diareja	zelo pogosti
navzea	
bruhanje	
bolečine v trebuhu	
dispepsija	pogosti
flatulenca	
bolečine v zgornjem delu trebuha	
zaprtost	
razjeda v ustih	
disfagija	
napihnjenost trebuha	
pankreatitis	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
zvišanje alkalne fosfataze v krvi	pogosti
nenormalno delovanje jeter	
zvišanje aspartat-aminotransferaze	
zvišanje alanin-aminotransferaze	
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
dermatitis	zelo pogosti
nočno znojenje	pogosti
srbenje	
izpuščaj	
alopecija	
suha koža	občasni

Neželeni učinek zdravila (MedDRA) Organski sistem	Kategorija pogostnosti
urtikarija	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
bolečina v hrbtu	pogosti
mialgija	
artralgija	
spazmi mišic	
Bolezni sečil	
okvara ledvic	pogosti
zmanjšan ledvični očistek kreatinina	
zvišanje kreatinina v krvi	
odpoved ledvic	občasni
hematurija	
Motnje reprodukcije in dojk	
moška neplodnost	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pireksija	zelo pogosti
utrujenost	
bolečina	pogosti
mrzlica	
splošno slabo počutje	
astenija	
bolečina v prsih	občasni

*Pogostnosti teh neželenih učinkov izhajajo iz obdobja uporabe po prihodu zdravila na trg.

**O odstopu mrežnice so poročali samo pri bolnikih z virusom HIV, zdravljenih zaradi citomegalovirusnega retinitisa.

Opis izbranih neželenih učinkov

Nevtropenija

Tveganja za nevtropenijo ni mogoče napovedati na podlagi števila nevtrofilcev pred zdravljenjem. Nevtropenija se ponavadi pojavi v prvem ali drugem tednu indukcijskega zdravljenja. Število celic se ponavadi normalizira v 2 do 5 dneh po prenehanju uporabe zdravila ali zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.4).

Trombocitopenija

Bolniki z majhnim izhodiščnim številom trombocitov (< 100.000/ml) imajo večje tveganje za pojav trombocitopenije. Bolniki z iatrogeno imunosupresijo zaradi zdravljenja z imunosupresivnimi zdravili imajo večje tveganje za trombocitopenijo kot bolniki z AIDSom (glejte poglavje 4.4). Hudo trombocitopenijo lahko spremljajo potencialno življenjsko ogrožajoče krvavitve.

Vpliv trajanja zdravljenja ali indikacije na neželene učinke

Hudo nevtropenijo (absolutno število nevtrofilcev < 500/ μ l) pogosteje opažamo pri bolnikih s citomegalovirusnim retinitisom (14 %), ki se zdravijo z valganciklovirjem, intravenskim ali peroralnim ganciklovirjem, kot pri bolnikih s presajenimi čvrstimi organi, ki prejemajo valganciklovir ali peroralni ganciklovir. Pri bolnikih, ki so prejeli valganciklovir do 100. dneva po presaditvi, je bila incidenca hude nevtropenije 5 %, pri bolnikih, ki so prejeli peroralni ganciklovir do 100. dneva po presaditvi, 3 %, in pri bolnikih, ki so prejeli valganciklovir do 200. dneva po presaditvi, 10 %.

Pri bolnikih s presajenimi čvrstimi organi, zdravljenih z valganciklovirjem in peroralnim ganciklovirjem do 100. ali 200. dneva po presaditvi, je bil porast kreatinina v serumu večji kot pri bolnikih s citomegalovirusnim retinitisom. Vendar je okvarjeno delovanje ledvic značilnost, ki je pri bolnikih s presajenimi čvrstimi organi pogosta.

Varnostne značilnosti zdravila Valcyte se pri bolnikih s presajeno ledvico z visokim tveganjem ob podaljšanji profilaksi do 200. dneva na splošno niso spremenile. Poročali so o levkopeniji z nekoliko višjo incidenco v skupini z 200-dnevno profilakso, medtem ko so bile incidence nevtropenije, anemije in trombocitopenije v obeh skupinah podobne.

c. *Pediatrična populacija*

Zdravilo Valcyte so proučevali pri 179 pediatričnih bolnikih s presajenimi čvrstimi organi s tveganjem za razvoj citomegalovirusne bolezni (starih od 3 tednov do 16 let) ter pri 133 novorojenčkih s prirojeno simptomatsko citomegalovirusno boleznijo (starih od 2 do 31 dni) s trajanjem izpostavljenosti ganciklovirju v razponu od 2 do 200 dni.

Najpogosteje opisani neželeni učinki pri zdravljenju v pediatričnih kliničnih preskušanjih so bili driska, slabost, nevtropenija, levkopenija in anemija.

Pri bolnikih s presajenimi čvrstimi organi je bil celotni varnostni profil pri otrocih podoben kot pri odraslih. V dveh študijah pri pediatričnih bolnikih s presajenimi čvrstimi organi, so poročali o nekoliko večji incidenci nevtropenije v primerjavi z odraslimi. Vendar pri pediatrični populaciji ni bilo nobene povezave med nevtropenijo in okužbami kot neželenimi učinki. Pri novorojenčkih in dojenčkih je smiselno skrbno spremljanje števila krvnih celic, ker je pri teh starostnih skupinah tveganje za citopenije večje (glejte poglavje 4.4).

Pri pediatričnih bolnikih s presajeno ledvico podaljšanje izpostavljenosti valganciklovirju do 200 dni ni bilo povezano s splošnim povečanjem pojavnosti neželenih učinkov. Incidenca hude nevtropenije (absolutno število nevtrofilcev < 500/ μ l) je bila pri pediatričnih ledvičnih bolnikih, zdravljenih do 200. dneva, višja v primerjavi s pediatričnimi bolniki, zdravljenimi do 100. dneva, in v primerjavi z odraslimi bolniki po presaditvi ledvice, zdravljenimi do 100. ali 200. dneva (glejte poglavje 4.4).

Le malo podatkov je na voljo pri novorojenčkih in dojenčkih s simptomatsko kongenitalno okužbo s CMV, zdravljenih z zdravilom Valcyte, vendar pa se zdi, da je varnost v skladu z znanim varnostnim profilom valganciklovirja/ganciklovirja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem valganciklovirja in intravenskega ganciklovirja

Pričakovati je mogoče, da bi lahko preveliko odmerjanje valganciklovirja povzročilo večjo nefrotoksičnost (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

V kliničnih preskušanjih in po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih prevelikega odmerjanja intravenskega ganciklovirja, nekaterih s smrtnim izidom. V nekaterih od teh primerov niso zabeležili nobenih neželenih učinkov. Pri večini bolnikov pa se je pojavil eden ali več naslednjih neželenih učinkov:

- *Hematotoksičnost*: mielosupresija, vključno s pancitopenijo, odpovedjo kostnega mozga, levkopenijo, nevtropenijo in granulocitopenijo.
- *Hepatotoksičnost*: hepatitis, motnja jetrnega delovanja.
- *Nefrotoksičnost*: poslabšanje hematurije pri bolniku z že prej obstoječo okvaro ledvic, akutna poškodba ledvic, zvišanje kreatinina.
- *Gastrointestinalna toksičnost*: bolečine v trebuhu, driska, bruhanje.
- *Nevrotoksičnost*: generaliziran tremor, epileptični napadi.

Bolnikom, ki dobijo prevelik odmerek valganciklovirja, lahko za zmanjšanje koncentracije v plazmi koristita hemodializa in hidracija (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: protivirusna zdravila za sistemsko zdravljenje, nukleozidi in nukleotidi (razen zaviralcev reverzne transkriptaze), oznaka ATC: J05A B14

Mehanizem delovanja

Valganciklovir je L-valil-ester (predzdravilo) ganciklovirja. Po peroralni uporabi se valganciklovir s črevesnimi in jetrnimi esterazami hitro in v veliki meri presnovi v ganciklovir. Ganciklovir je sintezni analog 2'-deoksigvanozina in zavira replikacijo herpesvirusov *in vitro* in *in vivo*. Med občutljivimi humanimi virusi so humani citomegalovirus (HCMV), herpes simpleks virus-1 in -2 (HSV-1 in HSV-2), humani herpesvirus-6, -7 in -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barrov virus (EBV), virus varicella zoster (VZV) in virus hepatitisa B (HBV).

V celicah, okuženih s CMV, se ganciklovir z virusno protein-kinazo pUL97 najprej fosforilira v ganciklovir-monofosfat. Nadaljnja fosforilacija poteka s celičnimi kinazami, tako da nastane ganciklovir-trifosfat, ki se nato počasi presnovi v celicah. Presnova trifosfata poteka v celicah, okuženih s HSV oz. HCMV, z razpolovnim časom 18 oz. od 6 do 24 ur po odstranitvi zunajceličnega ganciklovirja. Ker je fosforilacija v veliki meri odvisna od virusne kinaze, poteka fosforilacija ganciklovirja predvsem v celicah, okuženih z virusom.

Virustatično delovanje ganciklovirja je posledica zavrtja sinteze virusne DNA z: (a) kompetitivno inhibicijo vgradnje deoksigvanozin-trifosfata v DNA z virusno DNA-polimerazo in (b) vgradnjo ganciklovir-trifosfata v virusno DNA, kar povzroči konec ali le še zelo majhno nadaljevanje podaljševanja virusne DNA.

Protivirusno delovanje

Protivirusno delovanje *in vitro*, merjeno z IC₅₀ ganciklovirja proti citomegalovirusom, je od 0,08 μM (0,02 μg/ml) do 14 μM (3,5 μg/ml).

Klinični protivirusni učinek zdravila Valcyte je bil dokazan pri zdravljenju bolnikov z aidsom in novodiagnosticiranim citomegalovirusnim retinitisom. Izločanje CMV v urinu se je zmanjšalo s 46 % (32/69) bolnikov ob vključitvi v študijo na 7 % (4/55) bolnikov po štirih tednih zdravljenja z zdravilom Valcyte.

Klinična učinkovitost in varnost

Odrasli bolniki

Zdravljenje citomegalovirusnega retinitisa:

Bolnike z novodiagnosticiranim citomegalovirusnim retinitisom so v eni študiji randomizirali na indukcijsko zdravljenje z 900 mg zdravila Valcyte (dvakrat na dan) ali s 5 mg/kg ganciklovirja intravensko (dvakrat na dan). Delež bolnikov s fotografsko ugotovljenim napredovanjem citomegalovirusnega retinitisa je bil po 4 tednih med terapevtskima skupinama primerljiv: napredovanje se je pojavilo pri 7 od 70 bolnikov v kraku z intravenskim ganciklovirjem in pri 7 od 71 bolnikov v kraku z valganciklovirjem.

Po indukcijskem zdravljenju so vsi bolniki v tej študiji dobili vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Valcyte v odmerku 900 mg enkrat na dan. Povprečni (mediani) čas od randomizacije do napredovanja citomegalovirusnega retinitisa je bil v skupini, ki je dobivala indukcijsko in vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Valcyte, 226 (160) dni, v skupini, ki je dobivala indukcijsko zdravljenje z intravenskim ganciklovirjem in vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Valcyte, pa 219 (125) dni.

Preprečevanje citomegalovirusne bolezni po presaditvi:

Opravljen je bil dvojno slepa klinična študija z aktivno primerjalno učinkovino in vzporednim placebom pri bolnikih s presajenim srcem, jetri ali ledvico (bolniki s presajenimi pljuči ali gastrointestinalnimi presadki niso bili vključeni), ki so imeli veliko tveganje za citomegalovirusno bolezen (pozitiven dajalec, negativen prejemnik). Bolniki so prejeli ali zdravilo Valcyte (900 mg enkrat na dan) ali peroralni ganciklovir (1000 mg trikrat na dan); zdravljenje se je začelo v 10 dneh po presaditvi in je trajalo do 100. dneva po presaditvi. Incidenca citomegalovirusne bolezni (citomegalovirusni sindrom in tkivna invazivna bolezen) je bila v prvih 6 mesecih po presaditvi 12,1 % v kraku z zdravilom Valcyte (n = 239) in 15,2 % v kraku s peroralnim ganciklovirjem (n = 125). Velika večina primerov se je pojavila po prenehanju profilakse (po 100. dnevu), pri čemer so se primeri v kraku z valganciklovirjem povprečno pojavili pozneje kot v kraku s peroralnim ganciklovirjem. Incidenca akutne zavrnitve v prvih 6 mesecih je bila 29,7-% pri bolnikih, randomiziranih na valganciklovir, in 36-% pri bolnikih v kraku s peroralnim ganciklovirjem; incidenca izgube presadka je bila v obeh krakih enaka, 0,8-%.

Za oceno učinkovitosti in varnosti podaljšanja profilakse CMV z zdravilom Valcyte s 100 na 200 dni po presaditvi so izvedli dvojno slepo, s placebom kontrolirano študijo 326 bolnikov s presajeno ledvico, ki so imeli veliko tveganje za citomegalovirusno bolezen (dajalec +/-prejemnik -). Bolniki so začeli prejemati tablete zdravila Valcyte (900 mg enkrat na dan) v 10 dneh po presaditvi in so jih (v razmerju 1:1) randomizirali ali na prejetje zdravila do 200. dne po presaditvi ali do 100. dne po presaditvi, čemur je sledilo 100 dni placeba.

Delež bolnikov, ki se jim je v prvih 12 mesecih po presaditvi pojavila citomegalovirusna bolezen, je prikazan v spodnji preglednici.

Odstotek bolnikov s presajeno ledvico s citomegalovirusno boleznijo¹, 12-mesečna populacija z namenom zdravljenja^A

	Valganciklovir 900 mg enkrat na dan 100 dni n = 163	Valganciklovir 900 mg enkrat na dan 200 dni n = 155	Razlika med terapevtskima skupinama
Bolniki s potrjeno ali domnevno citomegalovirusno boleznijo ²	71 (43,6 %) [35,8 %, 51,5 %]	36 (23,2 %) [16,8 %, 30,7 %]	20,3 % [9,9 %, 30,8 %]
Bolniki s potrjeno citomegalovirusno boleznijo	60 (36,8 %) [29,4 %, 44,7 %]	25 (16,1 %) [10,7 %, 22,9 %]	20,7 % [10,9 %, 30,4 %]

¹ Citomegalovirusna bolezen je bila opredeljena kot citomegalovirusni sindrom ali tkivna invazivna bolezen.

² Potrjeni CMV je klinično potrjen primer citomegalovirusne bolezni. Domnevali so, da imajo bolniki citomegalovirusno bolezen, če ni bilo ocene 52. teden in ni bilo potrjene citomegalovirusne bolezni pred to časovno točko.

^A Izsledki po 24 mesecih so se ujemali z izsledki obdobja do 12 mesecev: Potrjene ali domnevne citomegalovirusne bolezni je bilo 48,5 % v skupini s 100 dnevi zdravljenja in 34,2 % v skupini z 200 dnevi zdravljenja; razlika med terapevtskima skupinama je bila 14,3 % [3,2 %, 25,3 %].

Med bolniki s presajeno ledvico in velikim tveganjem je bilo pojavov citomegalovirusne bolezni značilno manj pri tistih, ki so dobivali profilakso z zdravilom Valcyte do 200. dne po presaditvi, kot pri tistih, ki so jo dobivali do 100. dne po presaditvi.

Delež preživetja presadkov in incidenca z biopsijo dokazane akutne zavrnitve sta bila v obeh terapevtskih skupinah podobna. Preživetje presadka 12 mesecev po presaditvi je bilo 98,2-% (160/163) med uporabniki zdravila 100 dni in 98,1-% (152/155) med uporabniki zdravila 200 dni. Do 24. meseca po presaditvi so zabeležili še štiri dodatne izgube presadka, vse v skupini uporabnikov zdravila 100 dni. Incidenca z biopsijo dokazane akutne zavrnitve 12 mesecev po presaditvi je bila 17,2-% (28/163) med uporabniki zdravila 100 dni in 11,0-% (17/155) med uporabniki zdravila 200 dni. Do 24. meseca po presaditvi so zabeležili en dodaten primer v skupini uporabnikov zdravila 200 dni.

Odpornost virusov

Virus, odporen proti ganciklovirju, se lahko pojavi po kronični uporabi valganciklovirja s selekcijo mutacij v genu virusne kinaze (UL97), odgovorne za monofosforilacijo ganciklovirja, in/ali genu virusne polimeraze (UL54). Pri kliničnih izolatih so najpogosteje poročali o 7 kanoničnih substitucijah, UL97, M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S in C603W, povezanih z odpornostjo na ganciklovir. Virusi z mutacijami v genu UL97 so odporni samo proti ganciklovirju, medtem ko so virusi z mutacijami v genu UL54 odporni proti ganciklovirju, navzkrižno pa so lahko odporni tudi proti drugim protivirusnim zdravilom, usmerjenim na virusno polimerazo.

Zdravljenje citomegalovirusnega retinitisa:

Genotipska analiza CMV v izolatih polimorfonuklearnih levkocitov (PMNL) 148 bolnikov s citomegalovirusnim retinitisom, vključenih v eno klinično študijo, je pokazala, da je imelo mutacije UL97 po 3 mesecih zdravljenja z valganciklovirjem 2,2 %, po 6 mesecih 6,5 %, po 12 mesecih 12,8 % in po 18 mesecih 15,3 % bolnikov.

Preprečevanje citomegalovirusne bolezni po presaditvi:

Primerjalna študija z aktivno učinkovino

Odpornost so raziskali z genotipsko analizo CMV v vzorcih PMNL, zbranih (1) na 100. dan (konec profilakse z raziskovanim zdravilom) in (2) v primerih suma na citomegalovirusno bolezen do 6 mesecev po presaditvi. Od 245 bolnikov, randomiziranih na prejetje valganciklovirja, je bilo za testiranje 100. dan na voljo 198 vzorcev; mutacij za odpornost proti ganciklovirju niso ugotovili. V primerjavi s tem so v 103 testiranih vzorcih bolnikov v primerjalnem kraku s peroralnim ganciklovirjem ugotovili 2 mutaciji (1,9 %) za odpornost proti ganciklovirju.

Od 245 bolnikov, randomiziranih na prejetje valganciklovirja, so testirali vzorce 50 bolnikov s sumom na citomegalovirusno bolezen; mutacij za odpornost niso ugotovili. Od 127 bolnikov, randomiziranih v primerjalni krak z ganciklovirjem, so testirali vzorce 29 bolnikov s sumom na citomegalovirusno bolezen; med temi so ugotovili dva primera mutacij za odpornost, kar pomeni incidenco odpornosti 6,9 %.

Študija podaljšanja profilakse s 100 na 200 dni po presaditvi

Analizo genotipa so opravili na genih UL54 in UL97 iz virusov, pridobljenih od 72 bolnikov, ki so izpolnjevali merila za analizo odpornosti: bolniki, ki so imeli pozitivno virusno breme (> 600 kopij/ml) ob koncu profilakse in/ali bolniki, ki so imeli potrjeno citomegalovirusno bolezen do 12 mesecev (52 tednov) po presaditvi. Po trije bolniki v vsaki terapevtski skupini so imeli znano mutacijo odpornosti proti ganciklovirju.

Pediatrična populacija

Zdravljenje citalomegavirusnega retinitisa

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za izvajanje študij za zdravilo Valcyte v vseh podskupinah pediatrične populacije pri zdravljenju okužbe zaradi CMV pri imunsko oslabilih bolnikih (za podatke o uporabi pri pediatričnih bolnikih glejte poglavje 4.2).

Preprečevanje citomegalovirusne bolezni po presaditvi

Študija farmakokinetike in varnosti faze II pri pediatričnih prejemnikih presajenih čvrstih organov (starih od 4 mesece do 16 let, n = 63), ki so prejeli valganciklovir enkrat na dan do 100 dni v skladu s pediatričnim algoritmom odmerjanja (glejte poglavje 4.2), je pokazala podobne izpostavljenosti kot pri odraslih (glejte poglavje 5.2). Spremljanje po zdravljenju je trajalo 12 tednov. Izhodiščno stanje serologije CMV D/R (dajalec/prejemnik) je bilo: D+/R- 40 %, D+/R+ 38 %, D-/R+ 19 % in D-/R- 3 % primerov. Prisoten CMV je imelo 7 bolnikov. Opaženi neželeni učinki zdravila so bili podobne narave kot pri odraslih (glejte poglavje 4.8).

Študija prenosljivosti faze IV pri pediatričnih prejemnikih presajene ledvice (starih od 1 do 16 let, n = 57), ki so prejeli valganciklovir enkrat dnevno največ 200 dni v skladu z algoritmom (glejte poglavje 4.2), je pokazala nizko incidenco CMV. Spremljanje po zdravljenju je trajalo 24 tednov. CMV D/R serološki status v izhodišču je bil D+/R+ v 45 %, D+/R- v 39 %, D-/R+ v 7 %, D-/R- v 7 % in ND/R+ v 2 % primerov. Pri treh bolnikih so poročali o CMV viremiji in pri enem bolniku se je pojavil sum o CMV sindromu, ki pa ni bil potrjen s CMV PCR v centralnem laboratoriju. Opaženi neželeni učinki so bili podobne narave kot tisti pri odraslih (glejte poglavje 4.8).

Ti podatki podpirajo ekstrapolacijo podatkov o učinkovitosti pri odraslih na pediatrične bolnike in omogočajo priporočila za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih.

V študiji farmakokinetike in varnosti faze I pri bolnikih s presajenim srcem (starih od 3 tednov do 125 dni, n = 14), ki so prejeli en dnevni odmerek valganciklovirja v skladu s pediatričnim algoritmom odmerjanja (glejte poglavje 4.2) 2 dni zapored, so bile izpostavljenosti podobne kot pri odraslih (glejte poglavje 5.2). Spremljanje po zdravljenju je trajalo 7 dni. Varnostni profil je bil skladen z drugimi študijami pri pediatričnih bolnikih in odraslih, čeprav je bilo število bolnikov in izpostavljenost valganciklovirju v tej študiji omejeno.

Prirojena citomegalovirusna bolezen

Učinkovitost in varnost ganciklovirja in/ali valganciklovirja so preučevali pri novorojenčkih in dojenčkih s prirojenim simptomsko okužbo s CMV v dveh študijah.

V prvi študiji so farmakokinetiko in varnost enkratnega odmerka valganciklovirja (razpon odmerkov 14, 16, 20 mg/kg/odmerek) raziskali pri 24 novorojenčkih (starih od 8 do 34 dni) s simptomsko kongenitalno citomegalovirusno boleznijo (glejte poglavje 5.2). Novorojenčki so prejeli 6 tednov protivirusnega zdravljenja; pri tem je 19 od 24 bolnikov prejelo do 4 tedne zdravljenja s peroralnim valganciklovirjem, preostala 2 tedna pa so prejeli ganciklovir intravensko. Preostalih 5 bolnikov je večino časa študije prejelo ganciklovir intravensko. V drugi študiji so učinkovitost in varnost zdravljenja z valganciklovirjem v trajanju šestih tednov primerjali s šestimi meseci zdravljenja z valganciklovirjem pri 109 dojenčkih, starih od 2 do 30 dni, s simptomsko kongenitalno citomegalovirusno boleznijo. Vsi dojenčki so prejeli peroralno valganciklovir v odmerku 16 mg/kg dvakrat na dan 6 tednov. Po 6-tedenskem zdravljenju so bili dojenčki randomizirani v razmerju 1:1 za nadaljevanje zdravljenja z valganciklovirjem v enakem odmerku ali za prejemanje placeba za dokončanje 6-mesečnega zdravljenja.

Ta terapevtska indikacija za valganciklovir trenutno ni priporočena. Načrt študij in dobljeni rezultati so preveč omejeni, da bi omogočali ustrezne sklepe o učinkovitosti in varnosti valganciklovirja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti valganciklovirja so ocenili pri HIV- in CMV-seropozitivnih bolnikih, bolnikih z aidsom in citomegalovirusnim retinitisom ter pri prejemnikih presajenih čvrstih organov.

Sorazmernost odmerka glede na AUC ganciklovirja po uporabi valganciklovirja v razponu od 450 do 2625 mg je bila dokazana le na poln želodec.

Absorpcija

Valganciklovir je predzdravilo ganciklovirja. Dobro se absorbira iz prebavil in se v črevesni steni in jetrih hitro in v veliki meri presnovi v ganciklovir. Sistemska izpostavljenost valganciklovirju je prehodna in majhna. Biološka uporabnost ganciklovirja po peroralnem jemanju valganciklovirja je v vseh raziskovanih populacijah bolnikov približno 60-% in dosežena izpostavljenost ganciklovirju je podobna kot po intravenski uporabi (glejte spodaj).

Valganciklovir pri HIV-pozitivnih, CMV-pozitivnih bolnikih:

Sistemska izpostavljenost pri HIV-pozitivnih, CMV-pozitivnih bolnikih po enotedenski uporabi ganciklovirja in valganciklovirja dvakrat na dan je prikazana v spodnji preglednici:

Parameter	Ganciklovir (5 mg/kg iv.) n = 18	Valganciklovir (900 mg, p.o.) n = 25	
		Ganciklovir	Valganciklovir
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

Učinkovitost ganciklovirja glede podaljševanja časa do napredovanja citomegalovirusnega retinitisa korelira s sistemsko izpostavljenostjo (AUC).

Valganciklovir pri bolnikih s presajenimi čvrstimi organi:

Sistemska izpostavljenost ganciklovirju v stanju dinamičnega ravnovesja pri prejemnikih presajenih čvrstih organov po vsakodnevni peroralni uporabi je:

Parameter	Ganciklovir (1000 mg trikrat na dan) n = 82	Valganciklovir (900 mg, enkrat na dan) n = 161
		Ganciklovir
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

Sistemska izpostavljenost ganciklovirju pri bolnikih s presajenim srcem, ledvico ali jetri je bila po peroralni uporabi valganciklovirja v skladu z algoritmom odmerjanja glede na delovanje ledvic podobna.

Po uporabi valganciklovirja v peroralni raztopini so bile dosežene enakovredne izpostavljenosti ganciklovirju kot po uporabi tablet.

Vpliv hrane:

Po uporabi priporočenega odmerka 900 mg valganciklovirja s hrano sta bila povprečna AUC in povprečni C_{max} ganciklovirja večja (AUC za približno 30 %, C_{max} za približno 14 %) kot po uporabi na prazen želodec. V primeru jemanja zdravila Valcyte s hrano se zmanjša tudi interindividualna variabilnost izpostavljenosti ganciklovirju. Zdravilo Valcyte so v kliničnih študijah dajali samo skupaj s hrano. Zato je zdravilo Valcyte priporočljivo jemati s hrano (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Zaradi hitre pretvorbe valganciklovirja v ganciklovir vezava valganciklovirja na beljakovine ni ugotovljena. Po intravenski uporabi je bil volumen porazdelitve (V_d) ganciklovirja v stanju

dinamičnega ravnovesja $0,680 \pm 0,161$ l/kg ($n = 114$). Za intravenski ganciklovir volumen porazdelitve korelira s telesno maso pri vrednostih volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja v razponu od 0,54-0,87 l/kg. Ganciklovir prehaja v cerebrospinalno tekočino. Pri koncentracijah ganciklovirja od 0,5 do 51 $\mu\text{g/ml}$ je bila vezava na beljakovine v plazmi od 1 % do 2 %.

Biotransformacija

Valganciklovir se hitro in v veliki meri presnovi v ganciklovir; drugih presnovkov niso odkrili. Ganciklovir se v pomembnem obsegu ne presnavlja.

Izločanje

Po odmerjanju peroralnega valganciklovirja se učinkovina hitro hidrolizira do ganciklovirja. Ganciklovir se iz sistemskega obtoka izloča z glomerularno filtracijo in aktivno tubularno sekrecijo. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic se več kot 90 % intravensko apliciranega ganciklovirja nepresnovljenega v 24 urah pojavi v urinu.

Razpolovni čas izločanja ganciklovirja po uporabi valganciklovirja enkrat na dan je $4,1 \pm 0,9$ ure (mediana \pm SD) pri odraslih bolnikih, ki so HIV-pozitivni/CMV-pozitivni. Glejte spodnjo preglednico za razpolovni čas ganciklovirja po uporabi valganciklovirja enkrat na dan pri odraslih bolnikih s presajenim čvrstim organom.

Farmakokinetika v posebnih kliničnih okoliščinah

Pediatrična populacija

V študiji farmakokinetike in varnosti faze II pri pediatričnih prejemnikih presajenih čvrstih organov (starih od 4 mesece do 16 let, $n = 63$) so valganciklovir dajali enkrat na dan do 100 dni.

Farmakokinetični parametri so bili po vrsti organa in starostnem razponu podobni ter primerljivi tistim pri odraslih. Populacijsko farmakokinetično modeliranje kaže, da je bila biološka uporabnost približno 60-%. Na očistek sta pozitivno vplivala telesna površina in delovanje ledvic.

V študiji farmakokinetike in varnosti faze I so pediatrični bolniki s presajenim srcem (stari 3 tedne do 125 dni, $n = 14$) v dveh dneh študije prejeli valganciklovir enkrat na dan. Populacijska farmakokinetika je ocenila, da je bila povprečna biološka uporabnost 64 %.

Primerjava rezultatov teh dveh študij in farmakokinetičnih rezultatov pri odrasli populaciji kaže, da so bili razponi $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ zelo podobni v vseh starostnih skupinah, vključno z odraslimi. Povprečne vrednosti $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ in C_{max} so bile podobne v vseh pediatričnih starostnih skupinah, starih < 12 let, čeprav je bil opažen trend zmanjševanja povprečne vrednosti za $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ in C_{max} po celotni pediatrični starostni skupini, za katerega je bilo videti, da je v korelaciji z naraščajočo starostjo. Ta trend je bil bolj očit pri povprečnih vrednostih očistka in razpolovnega časa ($t_{1/2}$). To je bilo pričakovano, saj na očistek vplivajo spremembe v masi, višini in funkciji ledvic, povezane z rastjo bolnikov, kot je navedeno v populacijskem farmakokinetičnem modeliranju.

Naslednja preglednica povzema z modelom ocenjene vrednosti $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ za ganciklovir iz teh dveh študij, kakor tudi povprečno vrednost in standardne odklone za $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$, C_{max} , Cl in $t_{1/2}$ za relevantne pediatrične starostne skupine v primerjavi s podatki za odrasle.

FK parameter	Odrasli* ≥ 18 let ($n = 160$)	Pediatrični bolniki			
		< 4 mesece ($n = 14$)	4 meseci - ≤ 2 leti ($n = 17$)	$> 2 - < 12$ let ($n = 21$)	$\geq 12 - 16$ let ($n = 25$)
$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$46,3 \pm 15,2$	$68,1 \pm 19,8$	$64,3 \pm 29,2$	$59,2 \pm 15,1$	$50,3 \pm 15,0$
Razpon $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$	15,4 – 116,1	34 - 124	34 - 152	36 - 108	22 - 93
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$5,3 \pm 1,5$	$10,5 \pm 3,36$	$10,3 \pm 3,3$	$9,4 \pm 2,7$	$8,0 \pm 2,4$
Očistek (l/h)	$12,7 \pm 4,5$	$1,25 \pm 0,473$	$2,5 \pm 2,4$	$4,5 \pm 2,9$	$6,4 \pm 2,9$
$t_{1/2}$ (h)	$6,5 \pm 1,4$	$1,97 \pm 0,185$	$3,1 \pm 1,4$	$4,1 \pm 1,3$	$5,5 \pm 1,1$

* Izvleček študijskega poročila PV 16.000

Odmerek zdravila Valcyte enkrat na dan iz obeh zgoraj opisanih študij je temeljil na telesni površini in očistku kreatinina, ocenjenem po modificirani Schwartzovi formuli, in je bil izračunan po algoritmu odmerjanja, opisanem v poglavju 4.2.

Farmakokinetiko ganciklovirja po prejemu valganciklovirja so ocenili tudi v dveh študijah pri novorojenčkih in dojenčkih s simptomatsko kongenitalno citomegalovirusno boleznijo. V prvi študiji je 24 novorojenčkov, starih od 8 do 34 dni prejelo 6 mg/kg ganciklovirja intravensko dvakrat na dan. Bolnike so nato zdravili s peroralnim valganciklovirjem, pri čemer je odmerek praška valganciklovirja za peroralno odmerjanje segal od 14 do 20 mg/kg dvakrat na dan, skupno trajanje zdravljenja je bilo 6 tednov. Valganciklovir v prašku za peroralno raztopino je v odmerku 16 mg/kg dvakrat na dan pri novorojenčkih dosegel primerljivo izpostavljenost ganciklovirju kot uporaba intravenskega ganciklovirja v odmerku 6 mg/kg dvakrat na dan; dosegel je tudi podobno izpostavljenost ganciklovirju kot učinkovni odmerek za odrasle 5 mg/kg intravensko.

V drugi študiji je 109 novorojenčkov, starih od 2 do 30 dni prejelo 16 mg/kg valganciklovirja v obliki praška za peroralno raztopino, dvakrat na dan 6 tednov. Nato pa je bilo 96 od 109 vključenih bolnikov randomiziranih za nadaljnje prejemanje valganciklovirja ali placeba v trajanju 6 mesecev. Vendar pa je bila povprečna vrednost AUC_{0-12h} nižja v primerjavi s srednjimi vrednostmi AUC_{0-12h} iz prve študije. Naslednja preglednica prikazuje povprečne vrednosti AUC, C_{max} in $t_{1/2}$ ter standardne odklone v primerjavi s podatki za odrasle:

FK Parameter	Odrasli	Pediatrski bolniki (novorojenčki in dojenčki)		
	5 mg/kg GAN enkratni odmerek (n = 8)	6 mg/kg GAN dvakrat na dan (n = 19)	16 mg/kg VAL dvakrat na dan (n = 19)	16 mg/kg VAL dvakrat na dan (n = 100)
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC_{0-12h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	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 = ganciklovir intravensko VAL = valganciklovir peroralno

Teh podatkov je premalo, da bi omogočali sklepanje o učinkovitosti ali priporočila o odmerjanju za pediatrične bolnike s kongenitalno okužbo s CMV.

Starejši bolniki

Preiskav farmakokinetike valganciklovirja ali ganciklovirja pri odraslih, starejših od 65 let, niso opravili (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z okvaro ledvic

Farmakokinetiko ganciklovirja po enkratnem peroralnem 900-mg odmerku valganciklovirja so ovrednotili pri 24 sicer zdravih posameznikih z okvaro ledvic.

Farmakokinetični parametri ganciklovirja po enkratnem peroralnem 900-mg odmerku tablet zdravila Valcyte pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare ledvic:

Ocenjeni očistek kreatinina (ml/min)	n	Navidezni očistek (ml/min)	AUC_{zadnja} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) povprečje ± SD	Razpolovni čas (ure) povprečje ± 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

Poslabševanje delovanja ledvic je zmanjšalo očistek ganciklovirja iz valganciklovirja in končni razpolovni čas se je ustrezno podaljšal. Zato je treba bolnikom z okvaro ledvic odmerjanje prilagoditi (glejte poglavje 4.2 in 4.4).

Bolniki na hemodializi

Za bolnike na dializi, ki prejemajo Valcyte prašek za peroralno raztopino je priporočljivo, da prejmejo prilagojen odmerek (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Stabilni bolniki s presajenimi jetri

Farmakokinetiko ganciklovirja iz valganciklovirja pri stabilnih bolnikih s presajenimi jetri so raziskali v eni odprti 4-delni navzkrižni študiji (n = 28). Biološka uporabnost ganciklovirja iz valganciklovirja po enkratnem 900-mg odmerku valganciklovirja na poln želodec je bila približno 60 %. AUC_{0-24h} ganciklovirja je bila primerljiva s tisto, ki je bila pri bolnikih s presajenimi jetri dosežena z intravenskim ganciklovirjem v odmerku 5 mg/kg.

Bolniki z okvaro jeter

Varnost in učinkovitost zdravila Valcyte pri bolnikih z okvaro jeter nista raziskani. Okvara jeter ne bi smela pomembno vplivati na farmakokinetiko ganciklovirja, ker se ta izloča skozi ledvice. Zato posebnih priporočil za odmerjanje ni.

Bolniki s cistično fibrozo

V farmakokinetični študiji faze I pri bolnikih s presajenimi pljuči s cistično fibrozo (CF) ali brez nje je 31 bolnikov (16 s CF/15 brez CF) po presaditvi prejelo profilakso z zdravilom Valcyte v odmerku 900 mg/dan. Študija je pokazala, da cistična fibroza ni imela statistično značilnega vpliva na skupno povprečno sistemsko izpostavljenost ganciklovirju pri prejemnikih pljuč po presaditvi. Izpostavljenost ganciklovirju pri bolnikih po presaditvi pljuč je bila primerljiva s tisto, za katero je bila dokazana učinkovitost pri preprečevanju citomegalovirusne bolezni pri drugih bolnikih s presajenimi čvrstimi organi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Valganciklovir je predzdravilo ganciklovirja, zato z ganciklovirjem opaženi učinki veljajo tudi za valganciklovir. Toksični učinki valganciklovirja so bili v predkliničnih študijah varnosti enaki, kot so jih zabeležili z ganciklovirjem, pojavili pa so se pri ravni izpostavljenosti ganciklovirju, ki je bila primerljiva ali manjša kot pri ljudeh po indukcijskem odmerku.

Ti učinki so bili gonadotoksičnost (izguba celic mod) in nefrotoksičnost (uremija, celična degeneracija), ki sta bili ireverzibilni, ter mielotoksičnost (anemija, nevtropenija, limfocitopenija) in gastrointestinalna toksičnost (nekroza sluzničnih celic), ki sta bili reverzibilni.

Ganciklovir je bil mutagen v celicah mišjega limfoma in klastogen v celicah sesalcev. Ti rezultati se skladajo s pozitivno študijo kancerogenosti ganciklovirja pri miših. Ganciklovir je potencialen kancerogen.

Nadaljnje študije so pokazale, da je ganciklovir teratogen, embriotoksičen, da zavira spermatogenezo (t.j. zmanjša plodnost pri moških) in poslabša plodnost pri ženskah.

Podatki na živalih kažejo, da se ganciklovir izloča v mleko doječih podgan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

povidon K30 (E 1201)
fumarna kislina (E 297)
natrijev benzoat (E 211)
natrijev saharinat (E 954)
manitol (E 421)

Okus mešanega sadja:
maltodekstrini (koruzni)
propilenglikol (E 1520)
arabski gumi (E 414) in naravne arome, v glavnem sestavljene iz arom banane, ananasa in breskve.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Prašek za peroralno raztopino: 3 leta.
Pripravljena raztopina: 49 dni. Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebni posebni pogoji.
Za pogoje shranjevanja zdravila po pripravi glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 100-ml stekleničko jantarne barve, ki ima za otroke varno polipropilensko zaporko s polietilensko podlogo, plastičnim nastavkom za stekleničko iz polietilena nizke gostote in plastično vrečko z 2 peroralnima odmernikoma iz polipropilena/polietilena (telo/bat), označenima do 10 ml (500 mg) v stopnjah po 0,5 ml (25 mg).

Ena steklenička vsebuje 12 g praška za peroralno raztopino. Po pripravi je količina raztopine 100 ml; to zagotavlja minimalno uporabno količino 88 ml.

Velikost pakiranja: ena steklenička vsebuje 12 g praška.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Valcyte je za človeka potencialno teratogeno in kancerogeno, zato je pri ravnanju s praškom in pripravljeno raztopino potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4). Pazite, da ne pride do vdihanja ali neposrednega stika praška ali raztopine s kožo ali sluznicami. Če se to zgodi, temeljito umijte z milom in vodo. Če pride prašek ali raztopina v oči, je treba oči temeljito sprati z vodo.

Priporočljivo je, da farmacevt pripravi zdravilo Valcyte prašek za peroralno raztopino, preden zdravilo izda bolniku.

Priprava peroralne raztopine

1. Odmerite 91 ml vode v merilni valj.
2. Odstranite za otroke varno zaporko, dodajte vodo v stekleničko in nato stekleničko zaprite z zaporko, varno za otroke. Zaprto stekleničko pretresajte, dokler se prašek ne raztopi, tako da nastane bistra, brezbarvna do rjava raztopina.
3. Odstranite za otroke varno zaporko in potisnite nastavek za stekleničko v vrat stekleničke.
4. Stekleničko tesno zaprite z zaporko, varno za otroke. Tako boste zagotovili ustrezno nameščenost nastavka za stekleničko v steklenički in za otroke varno stanje zaporke.
5. Na nalepko stekleničke napišite datum izteka roka uporabnosti pripravljene raztopine (glejte poglavje 6.3).

Priporočljivo je, da med pripravo raztopine in pri brisanju zunanega dela stekleničke/zaporke ter delovne površine po pripravi raztopine uporabljate rokavice za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/14/01593/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27.01. 2014
Datum zadnjega podaljšanja: 15. 11. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 1. 2026