

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Valganciklovir STADA 450 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 496,3 mg valganciklovirjevega klorida, kar ustreza 450 mg valganciklovirja (v obliki proste baze).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rožnate, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete, velikosti približno 16,7 mm x 7,8 mm, z vtisnjenima oznakama 'J' na eni strani in '156' na drugi strani.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Valganciklovir STADA je indicirano za začetno in vzdrževalno zdravljenje citomegalovirusnega (CMV - *cytomegalovirus*) retinitisa pri odraslih bolnikih s sindromom pridobljene imunske pomanjkljivosti (aidsom; AIDS - *acquired immunodeficiency syndrome*).

Zdravilo Valganciklovir STADA 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 obsežno presnovi v ganciklovir. Peroralni valganciklovir 900 mg dvakrat na dan je terapevtsko enakovreden intravenskemu ganciklovirju 5 mg/kg dvakrat na dan.

#### **Zdravljenje citomegalovirusnega (CMV) retinitisa**

Odrasli bolniki

*Začetno zdravljenje citomegalovirusnega retinitisa:*

Priporočeni odmerek za bolnike z aktivnim citomegalovirusnim retinitisom je 900 mg valganciklovirja (dve tableti zdravila Valganciklovir STADA 450 mg) dvakrat na dan 21 dni. Če je le mogoče, je treba

zdravilo vzeti s hrano. Podaljšano začetno zdravljenje lahko poveča tveganje za toksične učinke na kostnem mozgu (glejte poglavje 4.4).

*Vzdrževalno zdravljenje citomegalovirusnega retinitisa:*

Po začetnem zdravljenju ali pri bolnikih z neaktivnim citomegalovirusnim retinitisom je priporočeni odmerek 900 mg valganciklovirja (dve tableti zdravila Valganciklovir STADA 450 mg) enkrat na dan. Če je le mogoče, je treba zdravilo vzeti s hrano. V primeru poslabšanja retinitisa je začetno zdravljenje mogoče ponoviti, vendar je treba upoštevati možnost odpornosti virusov proti zdravilu.

*Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost valganciklovirja pri zdravljenju citomegalovirusnega retinitisa pri pediatričnih bolnikih, z ustreznimi in dobro nadzorovanimi 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 (dve tableti zdravila Valganciklovir STADA 450 mg) enkrat na dan. Zdravljenje je treba začeti v 10 dneh po presaditvi in ga nadaljevati do 100 dni po presaditvi. Preventivno zdravljenje se lahko nadaljuje do 200 dni po presaditvi (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

Za bolnike s presajenim čvrstim organom, ki ni ledvica, je priporočeni odmerek 900 mg (dve tableti zdravila Valganciklovir STADA 450 mg) enkrat na dan. Zdravljenje je treba začeti v 10 dneh po presaditvi in ga nadaljevati do 100 dni po presaditvi.

Če je le mogoče, je treba tablete jemati s hrano.

*Pediatrična populacija*

Pri pediatričnih bolnikih, starih od rojstva naprej, s presajenim čvrstim organom in s tveganjem razvoja citomegalovirusne bolezní, priporočljiv odmerek valganciklovirja enkrat na dan temelji na podlagi telesne površine (BSA - *body surface area*) in očistka kreatinina ( $Cr_{Cl}$  - *creatinine clearance*), ki izhaja iz Schwartzove formule ( $Cr_{CLS}$ ) in se izračuna z naslednjo enačbo:

Pediatrični odmerek (mg) = 7 x BSA x  $Cr_{CLS}$  (glejte formulo za telesno površino po Mostellerju in očistek kreatinina po Schwartzu spodaj).

Če izračunan očistek kreatinina po Schwartzu preseže 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, se mora v enačbi uporabiti najvišja vrednost 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>:

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

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

pri čemer k = 0,45\* za bolnike, mlajše od 2 let, 0,55 za dečke v starosti od 2 do manj kot 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 kreatinina v serumu. Lahko je potreben popravek, če se uporabljajo encimatske metode.

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

Pri pediatričnih bolnikih s presajeno ledvico je treba zdravljenje s priporočenim odmerkom v mg ( $7 \times \text{BSA} \times \text{Cr}_{\text{CLS}}$ ) enkrat na dan začeti v 10 dneh po presaditvi in ga nadaljevati do 200 dni po presaditvi.

Pri pediatričnih bolnikih s presajenim čvrstim organom, ki ni ledvica, je treba zdravljenje s priporočenim odmerkom v mg ( $7 \times \text{BSA} \times \text{Cr}_{\text{CLS}}$ ) enkrat na dan 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. Če izračunani odmerek preseže 900 mg, se uporabi največji odmerek 900 mg. Peroralna raztopina je priporočena oblika, ker omogoča uporabo odmerka, izračunanega po formuli, navedeni zgoraj. Vendar pa se lahko uporablja valganciklovir v obliki tablet, če so izračunani odmerki znotraj 10 % od razpoložljivih odmerkov 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 ravni kreatinina v serumu in upošteva spremembe v višini in telesni masi ter temu ustrezno prilagodi odmerek v obdobju preventivnega zdravljenja.

#### Posebna navodila za odmerjanje

##### *Bolniki z okvaro ledvic:*

Skrbno je treba spremljati ravni kreatinina v serumu ali 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:

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

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

Očistek kreatinina (ml/min)	Začetni odmerek valganciklovirja	Vzdrževalni odmerek/preventivni odmerek valganciklovirja
≥ 60	900 mg ( 2 tableti) dvakrat na dan	900 mg ( 2 tableti) enkrat na dan
40 – 59	450 mg (1 tableta) dvakrat na dan	450 mg (1 tableta) enkrat na dan
25 – 39	450 mg (1 tableta) enkrat na dan	450 mg (1 tableta) enkrat na 2 dni
10 – 24	450 mg (1 tableta) enkrat na 2 dni	450 mg (1 tableta) dvakrat na teden
< 10	se ne priporoča	se ne priporoča

##### *Bolniki na hemodializi:*

Za bolnike na hemodializi (očistek kreatinina manj kot 10 ml/min) ni mogoče dati priporočil glede odmerjanja, zato se valganciklovirja pri teh bolnikih ne sme uporabljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### *Bolniki z jetrno okvaro:*

Varnost in učinkovitost tablet valganciklovirja pri bolnikih z jetrno okvaro nista raziskani (glejte poglavje 5.2).

##### *Pediatrična populacija:*

Odmerjanje pri pediatričnih bolnikih s presajenimi čvrstimi organi je prilagojeno posameznemu bolniku in temelji na njegovi ledvični funkciji skupaj s telesno višino in maso.

*Starejši bolniki:*

Varnost in učinkovitost v tej populaciji bolnikov nista ugotovljeni.

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

Pred začetkom zdravljenja glejte poglavje 4.4.

Če se med zdravljenjem z valganciklovirjem število krvnih celic bistveno zmanjša, je treba razmisliti o zdravljenju s hematopoetskimi rastnimi faktorji in/ali prekinitvi odmerjanja (glejte poglavje 4.4).

### Način uporabe

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

Pri pediatričnih bolnikih, ki ne morejo pogoltniti zdravila Valganciklovir STADA, se lahko uporablja peroralna raztopina z valganciklovirjem.

*Previdnostni ukrepi potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila:*

Tablet se ne sme lomiti ali drobiti. Ker valganciklovir velja za potencialno teratogenega in kancerogenega za ljudi, je pri ravnanju z zlomljenimi tabletami potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4). Preprečiti je treba, da bi zlomljene ali zdrobljene tablete prišle v stik s kožo ali sluznico. Če se to zgodi, mesto dobro umijte z milom in vodo, oči pa temeljito izperite s sterilno vodo ali navadno vodo, če sterilne ni na voljo.

### **4.3 Kontraindikacije**

Valganciklovir je kontraindiciran pri bolnikih, preobčutljivih na valganciklovir, ganciklovir ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zaradi podobne kemijske strukture valganciklovirja (učinkovine zdravila Valganciklovir STADA) ter aciklovirja in valaciklovirja so med temi zdravili mogoče navzkrižne preobčutljivostne reakcije. Zato je valganciklovir kontraindiciran pri bolnikih, ki so preobčutljivi na aciklovir in valaciklovir.

Valganciklovir je kontraindiciran med dojenjem (glejte poglavje 4.6).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom zdravljenja z valganciklovirjem je treba bolnike seznaniti z možnimi tveganji za plod. Študije na živalih so pokazale, da je ganciklovir mutagen, teratogen, aspermatogen in kancerogen ter deluje kot zaviralec plodnosti pri samicah. Valganciklovir je zato treba obravnavati kot potencialno teratogenega in kancerogenega za človeka in lahko povzroči prirojene hibe in raka (glejte poglavje 5.3). Upoštevati je treba tudi, da valganciklovir najverjetneje povzroča prehodno ali trajno zaviranje spermatogeneze. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Moškim je treba svetovati, da med zdravljenjem in vsaj še 90 dni po zdravljenju uporabljajo 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.

Pri bolnikih, zdravljenih z valganciklovirjem (in ganciklovirjem), so opazili pojav hude levkopenije, nevtropenije, anemije, trombocitopenije, pancitopenije, depresije kostnega mozga in aplastične

anemije. Zdravljenje se ne sme začeti, če je absolutno število nevtrofilcev manjše od 500 celic/ $\mu$ l, ali če je število trombocitov manjše od 25.000/ $\mu$ l, ali če je raven hemoglobina nižja od 8 g/dl (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Pri preventivnem zdravljenju, ki presega 100 dni, je treba upoštevati možno tveganje za razvoj levkopenije in nevtropenije (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 valganciklovir uporabljati previdno.

Med zdravljenjem je priporočljivo redno spremljanje celotne krvne slike in števila trombocitov. Bolniki z ledvično okvaro in pediatrični bolniki lahko potrebujejo intenzivnejši hematološki nadzor, najmanj vsakič, ko bolnik obišče bolnišnico. Pri bolnikih, ki se jim pojavi huda levkopenija, nevtropenija, anemija in/ali trombocitopenija, je priporočljivo razmisliti o zdravljenju s hematopoetskimi rastnimi dejavniki in/ali prekinitvi odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

Biološka uporabnost ganciklovirja po enkratnem odmerku 900 mg valganciklovirja je približno 60-%, medtem ko je po peroralni uporabi 1000 mg ganciklovirja (v kapsulah) približno 6-%. Prekomerna izpostavljenost ganciklovirju je lahko povezana z življenjsko nevarnimi neželenimi učinki. Zato je treba natančno upoštevati priporočila za odmerjanje pri uvedbi zdravljenja, pri prehodu z začetnega na vzdrževalno zdravljenje ter pri bolnikih, ki lahko preidejo s peroralne oblike ganciklovirja na valganciklovir, kajti kapsul ganciklovirja ni mogoče zamenjati z valganciklovirjem po načelu "ena za eno". Bolnike, ki prehajajo s kapsul ganciklovirja, je treba seznaniti s tveganjem prevelikega odmerjanja, če vzamejo več tablet valganciklovirja, kot jim jih je predpisal zdravnik (glejte poglavji 4.2 in 4.9).

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

Valganciklovirja se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki so na hemodializi (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri bolnikih, ki so jemali imipenem-cilastatin in ganciklovir, so poročali o konvulzijah. Valganciklovirja se ne sme uporabljati hkrati z imipenem-cilastatinom, razen če možne koristi odtehtajo morebitna tveganja (glejte poglavje 4.5).

Bolnike, ki dobivajo valganciklovir in (a) didanozin, (b) zdravila, ki so znani mielosupresivi (npr. zidovudin) ali (c) snovi, ki vplivajo na delovanje ledvic, je treba pozorno spremljati zaradi znakov povečane toksičnosti (glejte poglavje 4.5).

Nadzorovana klinična študija valganciklovirja za preventivno zdravljenje citomegalovirusne bolezni po presaditvah, kot je podrobno opisano v poglavju 5.1, ni vključevala bolnikov s presajenimi pljuči ali črevesom. Zato je izkušenj pri takšnih bolnikih po presaditvi malo.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

##### Medsebojno delovanje zdravil z valganciklovirjem

*In vivo* študij medsebojnega delovanja drugih zdravil z valganciklovirjem niso izvedli. Ker se valganciklovir obsežno in hitro presnovi v ganciklovir, je mogoče med uporabo valganciklovirja pričakovati takšna medsebojna delovanja zdravil kot med uporabo ganciklovirja.

##### Medsebojno delovanje zdravil z ganciklovirjem

###### *Imipenem-cilastatin*

Pri bolnikih, ki so sočasno jemali ganciklovir in imipenem-cilastatin, so poročali o pojavu konvulzij. Teh zdravil se ne sme uporabljati sočasno, razen če možne koristi odtehtajo morebitna tveganja (glejte poglavje 4.4).

#### *Probenecid*

Probenecid, uporabljen s peroralnim ganciklovirjem, je statistično pomembno zmanjšal ledvični očistek ganciklovirja (20 %), kar je povzročilo statistično pomembno večjo izpostavljenost (40 %). Te spremembe so bile v skladu z mehanizmom medsebojnega delovanja, ki vključuje tekmovanje za ledvično tubularno sekrecijo. Zato je treba bolnike, ki jemljejo probenecid in valganciklovir, pozorno spremljati zaradi toksičnosti ganciklovirja.

#### *Trimetoprim*

Med uporabo kombinacije trimetoprima in peroralnega ganciklovirja niso opazili klinično pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja. Vendar obstaja možnost povečane toksičnosti, saj obe zdravili delujeta mielosupresivno, zato se ju sme sočasno uporabljati le, če možne koristi odtehtajo tveganja.

#### *Mofetilmikofenolat*

Ker lahko oba, mofetilmikofenolat (MMF) in ganciklovir, povzročita nevtropenijo in levkopenijo, je treba bolnike nadzirati za pojav dodatne toksičnosti.

#### *Stavudin*

Med uporabo kombinacije stavudina in peroralnega ganciklovirja niso opazili klinično pomembnega medsebojnega delovanja.

#### *Zidovudin*

Če so zidovudin uporabili ob že prisotnem peroralnem ganciklovirju, se je AUC zidovudina malo (17 %), vendar statistično pomembno povečala. Opazili so tudi trend nižjih koncentracij ganciklovirja med sočasno uporabo z zidovudinom, vendar to ni bilo statistično pomembno. Ker pa lahko oba, zidovudin in ganciklovir, povzročita nevtropenijo in anemijo, je mogoče, da nekateri bolniki ne prenesejo sočasnega zdravljenja v polnem odmerku (glejte poglavje 4.4).

#### *Didanozin*

Koncentracija didanozina v plazmi je bila nenehno zvišana pri sočasni uporabi z ganciklovirjem (pri peroralni in intravenski uporabi). S peroralnima odmerkoma ganciklovirja 3 in 6 g/dan so opažali povečanje AUC didanozina od 84 do 124 %, z intravenskima odmerkoma 5 in 10 mg/kg/dan pa povečanje AUC didanozina od 38 do 67 %. Klinično pomembnega vpliva na koncentracijo ganciklovirja ni bilo. Bolnike je treba pozorno spremljati zaradi toksičnosti didanozina (glejte poglavje 4.4).

#### *Druga protiretrovirusna zdravila (vključno z zdravili za HIV, HBV/HCV)*

Ni verjetno, da bi ob klinično pomembnih plazemskih koncentracijah ganciklovirja in drugih protivirusnih zdravil za zaviranje virusa imunske pomanjkljivosti (HIV) ali HBV/HCV obstajal sinergističen ali antagonističen učinek na aktivnost ganciklovirja ali drugih protivirusnih zdravil.

Možnost za presnovno medsebojno delovanje valganciklovirja ali ganciklovirja je majhna, ker v presnovo valganciklovirja ali ganciklovirja citokrom P450 ni vključen. Poleg tega ganciklovir ni substrat P-glikoproteina in tudi ne vpliva na UDP-glukuronoziltransferazo (encim UGT). Zato ni verjetno, da bi valganciklovir ali ganciklovir na ravni presnove ali prenosa zdravil medsebojno delovala z naslednjimi skupinami protivirusnih zdravil:

- nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI), kot so npr. rilpivirin, etravirin, efavirenz,
- zaviralci proteaz (PI), kot so npr. darunavir, boceprevir in telaprevir,
- zaviralci vstopa (fuzijski zaviralci in antagonisti koreceptorja CCR5), kot sta npr. enfuvirtid in maravirok,

- zaviralci prenosa verige z integrazo HIV (INSTI), kot je npr. raltegravir.

Ganciklovir se izloča skozi ledvice z glomerularno filtracijo in aktivno tubularno sekrecijo (glejte poglavje 5.2), zato lahko sočasna uporaba valganciklovirja in protivirusnih zdravil, ki delijo pot tubularnega izločanja, spremeni plazemsko koncentracijo valganciklovirja in/ali sočasno uporabljenega zdravila. Med primeri so nukleozidni/nukleotidni analogi zaviralcev reverzne transkriptaze (NRTI) (vključno s tistimi, ki se uporabljajo za zdravljenje HBV), npr. lamivudin, emtricitabin, tenofovir, adefovir in entekavir. Nefrotoksičnost, povzročena z zdravili, kot so cidofovir, foskarnet in NRTI (npr. tenofovir, adefovir), lahko zavre ledvični očistek ganciklovirja. Sočasna uporaba valganciklovirja s katerim koli od teh zdravil pride v poštev le, če možne koristi odtehtajo morebitna tveganja (glejte poglavje 4.4).

#### *Druga možna medsebojna delovanja z zdravili*

Toksičnost se lahko poveča, če je valganciklovir uporabljen hkrati ali tik pred ali po uporabi drugih zdravil, ki zavirajo razmnoževanje hitro delečih se celičnih populacij, npr. celic, kakršne so v kostnem mozgu, modih in zarodnih plasteh kože ter črevesni sluznici. Taka zdravila so dapson, pentamidin, flucitozin, vinkristin, vinblastin, adriamicin, amfotericin B, kombinacije trimetoprim/sulfonamid, nukleozidni analogi, hidroksisečnina in pegilirani interferoni/ribavirin (z ali brez boceprevirja oziroma telaprevirja).

Sočasna uporaba valganciklovirja z vsemi temi zdravili pride v poštev le, če možne koristi odtehtajo morebitna tveganja (glejte poglavje 4.4).

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Kontracepcija za moške in ženske

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati naj med zdravljenjem uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Moškim bolnikom je treba svetovati naj med zdravljenjem in vsaj še 90 dni po zdravljenju z valganciklovirjem uporabljajo pregradno kontracepcijo, razen če njihova partnerka zanesljivo ne more zanositi (glejte poglavje 5.3).

### Nosečnost

Ni podatkov o uporabi valganciklovirja pri nosečnicah. Njegov aktivni presnovek, ganciklovir, zlahka prehaja skozi placento. Glede na farmakološki mehanizem delovanja in reproduktivno toksičnost, ki so jo opazili v študijah na živalih z ganciklovirjem (glejte poglavje 5.3), obstaja teoretično tveganje za teratogenost pri človeku.

Valganciklovirja se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če terapevtska korist za mater odtehta morebitno tveganje teratogenih okvar pri otroku.

### Dojenje

Ni znano, ali se ganciklovir izloča v materino mleko, vendar te možnosti in posledičnih resnih neželenih učinkov pri dojenem otroku ni mogoče izključiti. Zato je treba dojenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

### Plodnost

Podatkov o vplivu valganciklovirja na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Študij plodnosti z valganciklovirjem niso ponavljali, ker se hitro in v veliki meri v telesu pretvori v ganciklovir. V študijah na živalih je ganciklovir negativno vplival na plodnost (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

Med uporabo valganciklovirja in/ali ganciklovirja so poročali o pojavu konvulzij, sedacije, omotice, ataksije in/ali zmedenosti. Če se pojavijo taki učinki, lahko vplivajo na opravljanje nalog, ki zahtevajo budnost, vključno z bolnikovo sposobnostjo vožnje in upravljanje s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### a) Povzetek varnostnega profila

Valganciklovir je predzdravilo ganciklovirja, ki se po peroralni uporabi hitro in obsežno presnovi v ganciklovir. Neželene učinke, za katere je znano, da so povezani z ganciklovirjem, je mogoče pričakovati tudi pri valganciklovirju. Vsi neželeni učinki, opaženi v kliničnih študijah z valganciklovirjem, so bili predhodno prisotni tudi pri ganciklovirju.

Neželeni učinki o katerih so po uporabi valganciklovirja pri odraslih poročali najpogosteje so nevtropenija, anemija in driska.

Tveganje za drisko je pri valganciklovirju večje kot pri intravensko uporabljenem ganciklovirju. Poleg tega je valganciklovir povezan z večjim tveganjem za pojav nevtropenije in levkopenije kot peroralno uporabljen ganciklovir.

Huda nevtropenija (absolutno število nevtrofilcev < 500 celic/ $\mu$ l) je pogosteje opažena pri bolnikih z aidsom s citomegalovirusnim retinitisom, zdravljenih z valganciklovirjem, kot pri bolnikih s presajenimi čvrstimi organi, ki dobivajo valganciklovir (glejte poglavje 4.4).

Pogostnosti pojavljanja neželenih učinkov, o katerih so poročali med kliničnimi preskušnji valganciklovirja, peroralnega ganciklovirja ali intravenskega ganciklovirja, so prikazane v spodnji preglednici. O navedenih neželenih učinkih so poročali med kliničnimi preskušnji pri bolnikih z aidsom, ki so zdravilo dobivali za začetno ali vzdrževalno zdravljenje citomegalovirusnega retinitisa, ali pri bolnikih s presajenimi jetri, ledvico ali srcem, ki so zdravilo dobivali za preprečevanje citomegalovirusne bolezni. Izraz (hud/a) v oklepaju v tej preglednici pomeni, da je bil neželeni učinek s specifično pogostnostjo opisan tako v blagi/zmerni obliki kot v hudi/življenjsko nevarni obliki.

Splošni varnostni profil valganciklovirja se ni spremenil z razširitvijo preventivnega zdravljenja bolezni do 200 dni pri odraslih bolnikih s presajenimi ledvicami z velikim tveganjem za citomegalovirusno bolezen (pozitiven darovalec/negativen prejemnik). Nekoliko pogosteje so v skupini, ki se je zdravila 200 dni, poročali o levkopeniji, medtem ko je bilo pojavljanje nevtropenije, anemije in trombocitopenije podobno v obeh skupinah.

##### b) Seznam neželenih učinkov v preglednici

V posamezni skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )	Pogosti ( $\geq 1/100$ do < $1/10$ )	Občasni ( $\geq 1/1.000$ do < $1/100$ )	Redki ( $\geq 1/10.000$ do < $1/1.000$ )
Infekcijske in parazitske bolezni		oralna kandidoza, sepsa (bakteriemija, viremija), celulitis, okužba sečil		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	(huda) nevtropenija, anemija	huda anemija, (huda) trombocitopenija, (huda) levkopenija, (huda) pancitopenija	odpoved kostnega mozga	aplastična anemija
Bolezni imunskega sistema			anafilaktična reakcija	



<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti (≥ 1/10)</b>	<b>Pogosti (≥ 1/100 do &lt; 1/10)</b>	<b>Občasni (≥ 1/1.000 do &lt; 1/100)</b>	<b>Redki (≥ 1/10.000 do &lt; 1/1.000)</b>
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan apetit, anoreksija		
Psihiatrične motnje		depresija, anksioznost, zmedenost, nenormalno mišljenje	agitacija, psihotične motnje, halucinacija	
Bolezni živčevja		glavobol, nespečnost, disgevizija (motnje okušanja), hipestezija, parestezija, periferna nevropatija, omotica, konvulzije	tremor	
Očesne bolezni		makularni edem, odstop mrežnice, delci v steklovini, bolečine v očeh	motnja vida, konjunktivitis	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		bolečine v ušesih	naglušnost	
Srčne bolezni			aritmija	
Žilne bolezni			hipotenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	kašelj		
Bolezni prebavil	driska	navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, dispepsija, zaprtje, flatulenca, disfagija	napihnjenost trebuha, razjede v ustih, pankreatitis	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		(hudo) nenormalno jetrno delovanje, zvišanje alkalne fosfataze v krvi, zvišanje aspartat-aminotransferaze	zvišanje alanin-aminotransferaze	
Bolezni kože in podkožja		dermatitis, nočno znojenje, srbenje	alopecija, urtikarija, suha koža	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu, mialgija, artralgiya, mišični krči		
Bolezni sečil		zmanjšan ledvični očistek kreatinina, ledvična okvara	hematurija, ledvična odpoved	
Motnje reprodukcije in dojk			neploidnost pri moških	
Splošne težave in		utrujenost, pireksija,		

Organski sistem	Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )	Pogosti ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Občasni ( $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ )	Redki ( $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$ )
spremembe na mestu aplikacije		mrzlica, bolečine, bolečine v prsnem košu, splošno slabo počutje, astenija		
Preiskave		zmanjšanje telesne mase, zvišanje kreatinina v krvi		

Huda trombocitopenija je lahko povezana s potencialno življenjsko nevarno krvavitvijo.

O odstopu mrežnice so poročali samo pri bolnikih z aidsom, zdravljenih z valganciklovirjem zaradi citomegalovirusnega retinitisa.

### c) *Pediatrična populacija*

Valganciklovir so preučevali 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.

Neželeni učinki o katerih so pri zdravljenju v pediatričnih kliničnih preskušanjih najpogosteje poročali so bili driska, navzea, nevtropenija, levkopenija in anemija.

Pri bolnikih s presajenimi čvrstimi organi je bil celotni varnostni profil pri pediatričnih bolnikih podoben kot pri odraslih. Vendar pa so za nekatere neželene učinke, kot so okužbe zgornjih dihal, pireksija, bolečine v trebuhu in disurija, ki so lahko značilne za pediatrično populacijo, poročali o večji pojavnosti pri pediatričnih bolnikih kot pri odraslih. V dveh študijah pri pediatričnih bolnikih s presajenimi čvrstimi organi, so ravno tako poročali o nekoliko večji pojavnosti nevtropenije v primerjavi z odraslimi. Vendar pri pediatrični populaciji ni bilo nobene povezave med nevtropenijo in okužbami kot neželenimi učinki.

Pri pediatričnih bolnikih s presajeno ledvico podaljšanje izpostavljenosti valganciklovirju do 200 dni ni bilo povezano s splošnim povečanjem pojavnosti neželenih učinkov. Pojavnost hude nevtropenije ( $ANC < 500/\mu l$ ) je bila pri pediatričnih ledvičnih bolnikih, zdravljenih do 200. dneva, večja 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 prirojeno okužbo s CMV, zdravljenih z valganciklovirjem, 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 zdravila 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 ulica 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](http://www.jazmp.si)

## 4.9 Preveliko odmerjanje

### Izkušnje s prevelikim odmerjanjem valganciklovirja

Pri enem odraslem bolniku se je pojavila depresija kostnega mozga (medularna aplazija) s smrtnim izidom, in sicer po več dneh jemanja odmerkov, ki so bili vsaj 10-krat večji od odmerkov, priporočenih glede na stopnjo bolnikove ledvične okvare (zmanjšan očistek kreatinina).

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

Hemodializa in hidracija sta lahko koristni pri zmanjševanju koncentracije v plazmi pri bolnikih, ki so prejeli prevelik odmerek valganciklovirja (glejte poglavje 5.2).

### Izkušnje s prevelikim odmerjanjem intravenskega ganciklovirja

O prevelikem odmerjanju intravenskega ganciklovirja so poročali v kliničnih preskušanjih in iz izkušenj v obdobju trženja zdravila. V nekaterih od teh primerov niso poročali o pojavu neželenih učinkov. Pri večini bolnikov pa se je pojavil eden ali več naslednjih neželenih učinkov:

*Hematološka toksičnost:* pancitopenija, depresija kostnega mozga, medularna aplazija, levkopenija, nevtropenija, granulocitopenija.

*Hepatotoksičnost:* hepatitis, motnja jetrnega delovanja.

*Nefrotoksičnost:* poslabšanje hematurije pri bolniku s predhodno obstoječo ledvično okvaro, akutna ledvična odpoved, povišan kreatinin.

*Gastrointestinalna toksičnost:* bolečine v trebuhu, driska, bruhanje.

*Nevrotoksičnost:* generaliziran tremor, konvulzije.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, 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 hitro in obsežno presnovi v ganciklovir s pomočjo črevesnih in jetrnih esteraz. Ganciklovir je sintezni analog 2'-deoksigvanozina in zavira podvojevanje herpesvirusov *in vitro* in *in vivo*. Občutljivi humani virusi vključujejo humani citomegalovirus (HCMV), herpes simpleks virus-1 in -2 (HSV-1 in HSV-2), humani herpes virus -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 najprej fosforilira v ganciklovir monofosfat s pomočjo virusne proteinske kinaze pUL97. Nadaljnja fosforilacija se odvija s pomočjo celičnih kinaz, tako da nastane ganciklovir trifosfat, ki se nato počasi presnavlja v celicah. Presnova trifosfata se odvija v celicah, okuženih s HSV in HCMV, z razpolovnim časom 18 oziroma med 6 in 24 ur po odstranitvi

zunajceličnega ganciklovirja. Ker je fosforilacija v veliki meri odvisna od virusne kinaze, se fosforilacija ganciklovirja odvija predvsem v celicah, okuženih z virusom.

Virustatična aktivnost ganciklovirja je posledica zavrtja sinteze virusne DNK zaradi: (a) kompetitivnega zaviranja vgradnje deoksigvanozin-trifosfata v DNK s pomočjo virusne DNK-polimeraze in (b) vgradnje ganciklovir trifosfata v virusno DNK, kar povzroči konec ali le še zelo majhno nadaljevanje podaljševanja virusne DNA.

#### Protivirusno delovanje

Protivirusno delovanje *in vitro*, merjeno z IC<sub>50</sub> ganciklovirja proti citomegalovirusom, je v območju od 0,08 μM (0,02 μg/ml) do 14 μM (3,5 μg/ml).

Klinični protivirusni učinek valganciklovirja je bil dokazan pri zdravljenju bolnikov z aidsom, ki so jim šele diagnosticirali citomegalovirusni retinitis. Izločanje CMV v urinu se je zmanjšalo s 46 % (32/69) bolnikov na začetku študije na 7 % (4/55) bolnikov po štirih tednih zdravljenja z valganciklovirjem.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### Odrasli bolniki

##### *Zdravljenje citomegalovirusnega retinitisa:*

Bolnike, ki so jim šele diagnosticirali citomegalovirusni retinitis, so v eni študiji randomizirali na začetno zdravljenje z valganciklovirjem 900 mg dvakrat na dan ali z intravenskim ganciklovirjem 5 mg/kg 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 skupini z intravenskim ganciklovirjem in pri 7 od 71 bolnikov v skupini z valganciklovirjem.

Po začetnem zdravljenju so vsi bolniki v tej študiji prejeli vzdrževalno zdravljenje z valganciklovirjem v odmerku 900 mg enkrat na dan. Povprečni (mediani) čas od randomizacije do napredovanja citomegalovirusnega retinitisa je bil v skupini, ki je prejela začetno in vzdrževalno zdravljenje z valganciklovirjem, 226 (160) dni, v skupini, ki je prejela začetno zdravljenje z intravenskim ganciklovirjem in vzdrževalno zdravljenje z valganciklovirjem pa 219 (125) dni.

##### *Preprečevanje citomegalovirusne bolezni po presaditvi:*

Izvedena je bila dvojno slepa klinična študija s primerjalno učinkovino in vzporednim placebom pri bolnikih s presajenim srcem, jetri in ledvicami (bolniki s presajenimi pljuči ali gastrointestinalnimi presadki niso bili vključeni v študijo), ki so imeli veliko tveganje za citomegalovirusno bolezen (pozitiven darovalec, negativen prejemnik). Bolniki so prejeli ali valganciklovir (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. Pojavnost citomegalovirusne bolezni (citomegalovirusni sindrom + tkivna invazivna bolezen) je bila v prvih 6 mesecih po presaditvi 12,1-% v skupini z valganciklovirjem (n = 239) in 15,2-% v skupini s peroralnim ganciklovirjem (n = 125). Velika večina primerov se je pojavila po prenehanju preventivnega zdravljenja (po 100. dnevu), pri čemer so se primeri v skupini z valganciklovirjem povprečno pojavili pozneje kot v skupini s peroralnim ganciklovirjem. Pojavnost akutne zavrnitve v prvih 6 mesecih je bila 29,7-% pri bolnikih, randomiziranih na valganciklovir, in 36-% pri bolnikih v skupini s peroralnim ganciklovirjem; pojavnost izgube presadka je bila v obeh skupinah enaka, 0,8-%.

Dvojno slepa, s placebom primerjana študija 326 bolnikov s presajenimi ledvicami z velikim tveganjem za citomegalovirusno bolezen (pozitiven darovalec/negativen prejemnik) je merila učinkovitost in varnost podaljšanja preventivnega zdravljenja CMV z valganciklovirjem iz 100 na 200

dni po presaditvi. Bolniki so začeli prejemati tablete valganciklovirja (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 razvila citomegalovirusna bolezen, je prikazan v spodnji preglednici.

**Odstotek bolnikov s presajenimi ledvicami s citomegalovirusno boleznijo<sup>1</sup>, ITT populacija<sup>A</sup> v 12 mesecih**

	<b>Valganciklovir 900 mg enkrat na dan 100 dni (n = 163)</b>	<b>Valganciklovir 900 mg enkrat na dan 200 dni (n = 155)</b>	<b>Razlika med terapevtskima skupinama</b>
Bolniki s potrjeno ali domnevno citomegalovirusno boleznijo <sup>2</sup>	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 %]

<sup>1</sup> Citomegalovirusna bolezen je definirana kot CMV sindrom ali tkivno-invazivni CMV.

<sup>2</sup> 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.

<sup>A</sup> Rezultati pri 24 mesecih so se ujemali z rezultati pri 12 mesecih: potrjena ali domnevna citomegalovirusna bolezen se je pojavila pri 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 se preventivno zdravili z valganciklovirjem do 200 dni po presaditvi, kot pri tistih, ki so se preventivno zdravili z valganciklovirjem do 100 dni po presaditvi.

Stopnja preživetja presadkov in pojavnost z biopsijo dokazane akutne zavrnitve sta bili v obeh terapevtskih skupinah podobni. Stopnja preživetja presadka pri 12 mesecih po presaditvi je bila 98,2-% (160/163) pri 100 dnevih zdravljenja in 98,1-% (152/155) pri 200 dnevih zdravljenja. Do 24. meseca po presaditvi so poročali o štirih dodatnih primerih izgube presadka. Vsi so bili v skupini, ki se je zdravila 100 dni. Pojavnost z biopsijo dokazane akutne zavrnitve pri 12 mesecih po presaditvi je bila 17,2-% (28/163) pri 100 dnevih zdravljenja in 11,0-% (17/155) pri 200 dnevih zdravljenja. Do 24. meseca po presaditvi so poročali o enem dodatnem primeru v skupini, ki se je zdravila 200 dni.

Odpornost virusov

Virus, odporen na ganciklovir, 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 na ganciklovir, medtem ko so virusi z mutacijami v genu UL54 odporni na ganciklovir, a lahko kažejo tudi navzkrižno odpornost na druga protivirusna zdravila, usmerjena na virusno polimerazo.

*Zdravljenje citomegalovirusnega retinitisa:*

Genotipska analiza citomegalovirusa 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:*

#### Študija s primerjalno učinkovino

Odpornost so preučevali z genotipsko analizo CMV v vzorcih PMNL, odvzetih i) na 100. dan (zaključek študije o preventivnem zdravljenju) in ii) v primerih domnevne citomegalovirusne bolezni do 6 mesecev po presaditvi. Od 245 bolnikov, ki so bili randomizirani za zdravljenje z valganciklovirjem, je bilo 100. dan za testiranje na voljo 198 vzorcev, pri katerih niso ugotovili mutacij za odpornost na ganciklovir. To je primerljivo z 2 mutacijama za odpornost na ganciklovir, ki so ju ugotovili v 103 testiranih vzorcih (1,9 %) pri bolnikih v primerjalni skupini s peroralnim ganciklovirjem.

Od 245 bolnikov, ki so bili randomizirani za prejemanje valganciklovirja, so testirali vzorce 50 bolnikov z domnevno citomegalovirusno boleznijo in niso ugotovili mutacij za odpornost. Od 127 bolnikov, ki so bili randomizirani v primerjalno skupino z ganciklovirjem, so testirali vzorce 29 bolnikov z domnevno citomegalovirusno boleznijo, pri katerih so ugotovili dve mutaciji za odpornost, kar pomeni 6,9-% pojavnost odpornosti.

#### Študija podaljšanja preventivnega zdravljenja s 100 na 200 dni po presaditvi

Genotipsko analizo so opravili na genih UL54 in UL97 iz virusov, odvzetih 72 bolnikov, ki so izpolnjevali merila za analizo odpornosti: bolniki, ki so imeli pozitivno virusno breme (> 600 kopij/ml) ob koncu preventive in/ali bolniki, ki so imeli potrjeno citomegalovirusno bolezen do 12 mesecev (52 tednov) po presaditvi. Trije bolniki v vsaki terapevtski skupini so imeli znano mutacijo odpornosti na ganciklovir.

#### Pediatrična populacija

*Zdravljenje citomegalovirusnega retinitisa:*

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje valganciklovir, za vse podskupine 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 II. faze farmakokinetike in varnosti pri pediatričnih prejemnikih presajenih čvrstih organov (starih od 4 mesecev 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. Začetni serološki status CMV pri darovalcu (D) in prejemniku (R) je bil: D+/R- pri 40 % primerov, D+/R+ pri 38 %, D-/R+ pri 19 % in D-/R- pri 3 % primerov. Pri 7 bolnikih so poročali o prisotnosti CMV. Opaženi neželeni učinki so bili podobne narave kot tisti pri odraslih (glejte poglavje 4.8).

Študija IV. faze prenosljivosti pri pediatričnih prejemnikih presajene ledvice (starih od 1 do 16 let, n = 57), ki so prejeli valganciklovir enkrat na dan do 200 dni v skladu z algoritmom odmerjanja (glejte poglavje 4.2), je pokazala majhno pojavnost CMV. Spremljanje po zdravljenju je trajalo 24 tednov. Začetni serološki status CMV D/R je bil: D+/R+ pri 45 % primerov, D+/R- pri 39 %, D-/R+ pri 7 %, D-/R- pri 7 % in ND/R+ pri 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 otroke in omogočajo priporočila za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih. V študiji I. faze farmakokinetike in varnosti 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 in odraslih bolnikih, čeprav sta bila število bolnikov in izpostavljenost valganciklovirju v tej študiji majhna.

#### *Prirojena citomegalovirusna bolezen*

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

V prvi študiji so farmakokinetiko in varnost enkratnega odmerka valganciklovirja (v razponu 14-16-20 mg/kg/odmerek) preučevali pri 24 novorojenčkih (starih od 8 do 34 dni) s simptomatsko prirojeno citomegalovirusno boleznijo (glejte poglavje 5.2). Novorojenčki so prejeli 6-tedensko protivirusno zdravljenje, kjer se je 19 od 24 bolnikov do 4 tedne zdravilo s peroralnim valganciklovirjem, preostala 2 tedna pa so prejeli ganciklovir intravensko. Preostalih 5 bolnikov je večino 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 simptomatsko prirojeno 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 pomanjkljivi, da bi lahko sklepali o ustrezni 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 bolnikih s presajenim čvrstim organom.

### Absorpcija

Valganciklovir je predzdravilo ganciklovirja. Dobro se absorbira iz prebavil in se v črevesni steni in jetrih obsežno presnovi v ganciklovir. Sistemska izpostavljenost valganciklovirju je prehodna in majhna. Biološka uporabnost ganciklovirja je bila po peroralnem odmerjanju valganciklovirja v vseh preučevanih populacijah bolnikov približno 60%. Posledično je izpostavljenost ganciklovirju podobna kot pri njegovi intravenski uporabi (glejte spodaj). Za primerjavo: biološka uporabnost ganciklovirja po uporabi 1000 mg peroralnega ganciklovirja (v kapsulah) je od 6- do 8%.

#### *Valganciklovir pri HIV-pozitivnih, CMV-pozitivnih bolnikih:*

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

Parameter	Ganciklovir (5 mg/kg intravensko) n = 18	Valganciklovir (900 mg, peroralno) n = 25	
		Ganciklovir	Valganciklovir
AUC <sub>0-12h</sub> (µg.h/ml)	28,6 ± 9,0	32,8 ± 10,1	0,37 ± 0,22
C <sub>max</sub> (µg/ml)	10,4 ± 4,9	6,7 ± 2,1	0,18 ± 0,06

Dokazano je, da je učinkovitost ganciklovirja pri podaljševanju časa do napredovanja citomegalovirusnega retinitisa v soodvisnosti s sistemsko izpostavljenostjo (AUC).

#### *Valganciklovir pri bolnikih s presajenim čvrstim organom:*

Sistemska izpostavljenost ganciklovirju v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s presajenim čvrstim organom po dnevnem peroralnem odmerku ganciklovirja in valganciklovirja je:

Parameter	Ganciklovir (1000 mg trikrat na dan) n = 82	Valganciklovir (900 mg, enkrat na dan) n = 161
		Ganciklovir
AUC <sub>0-24h</sub> (µg.h/ml)	28,0 ± 10,9	46,3 ± 15,2
C <sub>max</sub> (µg/ml)	1,4 ± 0,5	5,3 ± 1,5

Sistemska izpostavljenost ganciklovirju pri bolnikih s presajenim srcem, ledvicami in jetri je bila podobna po peroralni uporabi valganciklovirja v skladu z algoritmom odmerjanja, prilagojenega ledvični funkciji.

#### *Vpliv hrane:*

Sorazmernost odmerka glede na AUC ganciklovirja po jemanju valganciklovirja v razponu odmerkov od 450 mg do 2625 mg je bila dokazana le na poln želodec. Ko so bolniki jemali valganciklovir v priporočenem odmerku 900 mg s hrano, so opazili višje povprečne vrednosti AUC ganciklovirja (približno 30 %) in povprečne vrednosti C<sub>max</sub> ganciklovirja (približno 14 %), kot če bi ga vzeli na prazen želodec. V primeru jemanja valganciklovirja s hrano se zmanjšajo tudi razlike med posamezniki pri izpostavljenosti ganciklovirju. Valganciklovir so v kliničnih študijah dajali samo skupaj s hrano. Zato je valganciklovir priporočljivo jemati s hrano (glejte poglavje 4.2).

#### Porazdelitev

Zaradi hitre pretvorbe valganciklovirja v ganciklovir niso odkrili vezave valganciklovirja na beljakovine. Vezava ganciklovirja na beljakovine v plazmi je bila 1-2-% pri koncentraciji od 0,5 do 51 µg/ml. Po intravenski uporabi je bil volumen porazdelitve (V<sub>d</sub>) ganciklovirja v stanju dinamičnega ravnovesja 0,680 ± 0,161 l/kg (n = 114).

#### Biotransformacija

Valganciklovir se hitro in obsežno presnovi v ganciklovir, drugih presnovkov niso odkrili. Noben presnovek peroralno uporabljenega radioaktivno označenega ganciklovirja (enkratni odmerek 1000 mg) ni predstavljal več kot 1-2 % radioaktivnosti, ki se je pojavila v blatu ali urinu.

#### Izločanje

Po uporabi valganciklovirja je ledvično izločanje v obliki ganciklovirja z glomerularno filtracijo in aktivno tubularno sekrecijo glavna pot izločanja valganciklovirja. Na račun ledvičnega očistka gre 81,5 % ± 22 % (n = 70) sistemskega očistka ganciklovirja. Post hoc Bayesovska ocena populacijskega povprečnega navideznega očistka ganciklovirja pri bolnikih z očistkom kreatinina > 60 ml/min je 14,05 ± 4,13 l/h. Pri bolnikih z ledvično okvaro je povprečni navidezni očistek ganciklovirja 8,46 ± 1,67 l/h (očistek kreatinina od 40 do 60 ml/min) oziroma 7,00 ± 1,08 l/h (očistek kreatinina od 25 do 40 ml/min). Razpolovni čas ganciklovirja iz valganciklovirja je 4,1 ± 0,9 ure pri HIV- in CMV-pozitivnih bolnikih.

#### Farmakokinetika v posebnih kliničnih okoliščinah

##### *Bolniki z okvaro ledvic*

Zmanjšana ledvična funkcija je povzročila zmanjšan očistek ganciklovirja iz valganciklovirja z ustreznim povečanjem končnega razpolovnega časa, zato je treba bolnikom z ledvično okvaro odmerjanje prilagoditi (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

##### *Bolniki na hemodializi*

Za bolnike, ki so na hemodializi, ni mogoče dati priporočil za odmerjanje valganciklovirja v obliki 450-mg filmsko obloženih tablet, ker mora biti posamezen odmerek valganciklovirja pri teh bolnikih manjši od jakosti tablete, torej od 450 mg. Zato se valganciklovirja pri teh bolnikih ne sme uporabljati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).



### *Bolniki z okvaro jeter*

Pri bolnikih z jetrno okvaro varnosti in učinkovitosti tablet valganciklovirja niso preučevali. Jetrna okvara ne bi smela vplivati na farmakokinetiko ganciklovirja, saj se ta izloča skozi ledvice, zato posebnih priporočil za odmerjanje ni.

### *Bolniki s cistično fibrozo*

V študiji I. faze farmakokinetike pri prejemnikih presajenih pljuč z ali brez cistične fibroze (CF) je 31 bolnikov (16 s CF/15 brez CF) prejelo preventivno zdravljenje z 900 mg/dan valganciklovirja po presaditvi. Študija je pokazala, da cistična fibroza ni imela statistično pomembnega vpliva na skupno povprečno sistemsko izpostavljenost ganciklovirju pri prejemnikih presajenih pljuč. Izpostavljenost ganciklovirju pri prejemnikih presajenih pljuč je bila primerljiva s tisto, za katero je bila dokazana učinkovitost pri preprečevanju citomegalovirusne bolezni pri drugih prejemnikih presajenih čvrstih organov.

### *Pediatrična populacija*

V študiji II. faze farmakokinetike in varnosti pri pediatričnih prejemnikih presajenih čvrstih organov (starih od 4 mesecev do 16 let, n = 63), so ti prejeli valganciklovir enkrat na dan do 100 dni. Farmakokinetični parametri so bili podobni pri vseh tipih organov in starostih ter primerljivi z odraslimi. Populacijsko farmakokinetično modeliranje kaže, da je bila biološka uporabnost približno 60%. Na očistek sta pozitivno vplivali tako velikost površine telesa kot ledvična funkcija.

V študiji I. faze farmakokinetike in varnosti pri pediatričnih bolnikih s presajenim srcem (starih od 3 tednov do 125 dni, n = 14), so ti prejeli valganciklovir enkrat na dan v dveh dneh študije. 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  $AUC_{0-24h}$  zelo podobni v vseh starostnih skupinah, vključno z odraslimi. Povprečne vrednosti  $AUC_{0-24h}$  in  $C_{max}$  so bile podobne v vseh pediatričnih starostnih skupinah, starih < 12 let, čeprav je bil opažen trend zmanjševanja povprečne vrednosti za  $AUC_{0-24h}$  in  $C_{max}$  po celotni pediatrični starostni skupini, za katerega je bilo videti, da je v soodvisnosti 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 ledvični funkciji, povezane z rastjo bolnikov, kot je navedeno v populacijskem farmakokinetičnem modeliranju.

Naslednja preglednica povzema z modelom ocenjene vrednosti  $AUC_{0-24h}$  za ganciklovir iz teh dveh študij, kakor tudi povprečno vrednost in standardne odklone za  $AUC_{0-24h}$ ,  $C_{max}$ , očistek in  $t_{1/2}$  za ustrezne starostne skupine otrok v primerjavi s podatki za odrasle:

FK parameter	Odrasli*	Pediatrični bolniki			
		< 4 mesece (n = 14)	4 meseci - ≤ 2 leti (n = 17)	> 2 - < 12 let (n = 21)	≥ 12-16 let (n = 25)
$AUC_{0-24h}$ (µg.h/ml)	46,3 ± 15,2	68 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
Razpon $AUC_{0-24h}$	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
Očistek (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

\* povzeto po poročilu študije PV 16000

Odmerek valganciklovirja enkrat na dan iz obeh zgoraj opisanih študij je temeljil na telesni površini in očistku kreatinina, ocenjenem iz prirejene Schwartzove formule, 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 prirojeno 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, z odmerki valganciklovirja v prašku za peroralno raztopino od 14 mg/kg do 20 mg/kg dvakrat na dan; skupno trajanje zdravljenja je bilo 6 tednov. Valganciklovir v obliki praška 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 učinkoviti odmerek 5 mg/kg intravensko za odrasle.

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 za 6 tednov. Nato pa je bilo 96 od 109 vključenih bolnikov randomiziranih za nadaljnje prejetje valganciklovirja ali placeba za obdobje 6 mesecev. Vendar pa je bila povprečna vrednost  $AUC_{0-12h}$  manjša v primerjavi s povprečnimi 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	Pediatrični bolniki (novorojenčki in dojenčki)		
		5 mg/kg GAN enkratni odmerek (n = 8)	6 mg/kg GAN dvakrat na dan (n = 19)	16 mg/kg GAN dvakrat na dan (n = 19)
$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	25,4 ± 4,32	-	-	-
$AUC_{12h}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	-	38,25 ± 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 prirojeno okužbo s CMV.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Valganciklovir je predzdravilo ganciklovirja, zato za valganciklovir veljajo enaki učinki, kot so jih opazili pri ganciklovirju. Toksičnost valganciklovirja v predkliničnih študijah varnosti je bila enaka tisti, ki so jo opazili pri ganciklovirju in se je pojavila pri ravneh izpostavljenosti ganciklovirju, ki so bile primerljive ali manjše kot pri ljudeh po začetnem odmerku.

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

Nadaljnje študije so pokazale, da je ganciklovir mutagen, kancerogen, teratogen, embriotoksičen, aspermatogen (tj. okvari moško plodnost) in da zavira žensko plodnost.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

*Jedro tablete:*

mikrokristalna celuloza (E460)

krospovidon (vrsta A) (E1202)

povidon (K-30) (E1201)

stearinska kislina (E570)

*Filmska obloga:*

hipromeloza 3 cP (E464)

hipromeloza 6 cP (E464)

titanov dioksid (E171)

makrogol 400 (E1521)

rdeči železov oksid (E172)

polisorbat 80 (E433)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

Rok uporabnosti po prvem odprtju HDPE vsebnika je 2 meseca.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebni posebni pogoji.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

OPA-Al-PVC/Al pretisni omoti, pakiranje v škatli z 10 ali 60 tabletami.

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z vloženim prečiščenim bombažem ter z navojno zaporko iz polipropilena (z vložkom iz podloge, voska, polnila, polietilen tereftalata (PET) in toplotnega tesnila); vsebuje 60 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

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

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Nemčija

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

H/15/02052/001-003

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 14.09.2015

Datum zadnjega podaljšanja: 05.02.2020

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

17. 12. 2018