

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Valganciklovir Lek 450 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 496,3 mg valganciklovirijevega 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, bikonveksne, ovalne, filmsko obložene tablete (16,7 mm x 7,8 mm), z vtisnjeno oznako »J« na eni strani in »156« na drugi strani.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Valganciklovir Lek je indicirano za indukcijsko in vzdrževalno zdravljenje citomegalovirusnega (CMV - *cytomegalovirus*) retinitisa pri odraslih bolnikih z akviriranim imunskim deficitnim sindromom (aidsom; AIDS - *acquired immunodeficiency syndrome*). Zdravilo Valganciklovir Lek je indicirano za preprečevanje citomegalovirusne bolezni pri CMV-negativnih odraslih in otrocih (v starosti 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. Peroralno dan valganciklovir v odmerku 900 mg dvakrat na dan je terapevtsko enakovreden intravensko danemu ganciklovirju v odmerku 5 mg/kg dvakrat na dan.

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

##### *Odrasli bolniki*

##### *Indukcijsko zdravljenje citomegalovirusnega retinitisa:*

Priporočeni odmerek za bolnike z aktivnim citomegalovirusnim retinitisom je 900 mg valganciklovirja (dve tableti zdravila Valganciklovir Lek po 450 mg) dvakrat na dan 21 dni. Če je le mogoče, naj bolnik zdravilo vzame s hrano. Dolgotrajno indukcijsko zdravljenje lahko poveča tveganje za pojav toksičnih učinkov 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 (dve tableti zdravila Valganciklovir Lek po 450 mg). Če je le mogoče, naj bolnik zdravilo vzame s hrano. V primeru poslabšanja retinitisa je indukcijsko 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 kontroliranimi kliničnimi študijami, še nista bili dokazani.

**Preprečevanje citomegalovirusne bolezni po presaditvi čvrstih organov*****Odrasli bolniki***

Za bolnike s presajeno ledvico je priporočeni odmerek 900 mg (dve tableti zdravila Valganciklovir Lek po 450 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, ki ni ledvica, je priporočeni odmerek 900 mg (dve tableti zdravila Valganciklovir Lek po 450 mg) enkrat na dan; zdravljenje je treba začeti v 10. dneh po presaditvi in ga nadaljevati do 100 dni po presaditvi.

Če je mogoče, je treba tablete jemati s hrano.

***Pediatrična populacija***

Pri pediatričnih bolnikih, starih od rojstva naprej, s presajenim čvrstim organom, pri katerih obstaja tveganje za razvoj citomegalovirusne bolezni, priporočljiv odmerek zdravila Valganciklovir Lek enkrat na dan temelji na podlagi telesne površine (BSA - *body surface area*) in očistka kreatinina (CrCl - *creatinine clearance*), ki izhaja iz Schwartzove formule (CrCLS) in se izračuna z naslednjo enačbo:

Pediatrični odmerek (mg) = 7 x BSA x CrCLS (glej 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 največja vrednost 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>:

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

očistek kreatinina po Schwartzu (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) =

$$\frac{k \times \text{višina (cm)}}{\text{vrednost serumskega kreatinina (mg /dl)}}$$

kjer je  $k = 0,45^*$  za bolnike, mlajše od 2 let,  $0,55$  za dečke v starosti od 2 do  $< 13$  let in deklince 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  $k$  vrednosti temeljijo na Jaffejevi metodi merjenja vrednosti serumskega kreatinina. Lahko je potreben popravek, če se uporabljajo encimatske metode.

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

Pri pediatričnih bolnikih s presajeno ledvico je treba zdravljenje s priporočenim odmerkom v mg ( $7 \times \text{BSA} \times \text{CrCLS}$ ) 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 ( $7 \times \text{BSA} \times \text{CrCLS}$ ) 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 formulacija, ker omogoča uporabo odmerka, izračunanega po formuli, navedeni zgoraj. Vendar pa se lahko uporablja zdravilo Valganciklovir Lek 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 redno spremljamo serumsko koncentracijo kreatinina in upoštevamo spremembe v višini in telesni masi ter temu ustrezno prilagodimo odmerek v obdobju profilakse.

### Posebna navodila za odmerjanje

#### *Bolniki z okvaro ledvic:*

Natančno je treba spremljati koncentracijo 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 vrednosti kreatinina v serumu po naslednjih formulah:

$$(140 - \text{starost (leta)}) \times (\text{telesna teža (kg)})$$

$$\text{Za moške} = \frac{(72) \times (0,011 \times \text{vrednost serumskega kreatinina (mikromol /l)})}{(140 - \text{starost (leta)}) \times (\text{telesna teža (kg)})}$$

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

Očistek kreatinina (ml/min)	Indukcijski odmerek valganciklovirja	Vzdrževalni/preventivni odmerek valganciklovirja
$\geq 60$	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 dva dni
10 – 24	450 mg (1 tableta) enkrat na 2 dni	450 mg (1 tableta) dvakrat na teden
$< 10$	ni priporočljivo	ni priporočljivo

#### *Bolniki na hemodializi*

Za bolnike na hemodializi (očistek kreatinina (CrCl) < 10 ml/min) ni mogoče dati priporočil glede odmerjanja, zato zdravila Valganciklovir Lek 450 mg filmsko obložene tablete pri teh bolnikih ne smemo uporabljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *Bolniki z okvaro jeter*

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

#### *Pediatrična populacija*

Odmerjanje pri pediatričnih bolnikih s presajenimi čvrstimi organi je individualizirano in temelji na bolnikovi 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 bolnikov s temi boleznimi glejte poglavje 4.4.

Če se krvna slika med zdravljenjem z zdravilom Valganciklovir Lek bistveno poslabša, je treba razmisliti o zdravljenju s hematopoetskimi rastnimi faktorji in/ali prekinitvi odmerjanja tega zdravila (glejte poglavje 4.4).

#### Način uporabe

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

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

Tablet se ne sme lomiti ali drobiti. Zdravilo Valganciklovir Lek je za ljudi lahko teratogeno in kancerogeno, zato je pri ravnanju s prelomljenimi ali zdrobljenimi tabletami potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4). Preprečiti je treba, da bi prelomljene 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 ali navadno vodo, če sterilna ni na voljo.

Pri pediatričnih bolnikih, ki ne morejo požirati, lahko uporabimo druge farmacevtske oblike, kot na primer prašek za peroralno raztopino.

### **4.3 Kontraindikacije**

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

Zaradi podobne kemične zgradbe valganciklovirja ter aciklovirja in valaciklovirja so med temi zdravili mogoče navzkrižne preobčutljivostne reakcije. Zato je zdravilo Valganciklovir Lek kontraindicirano pri bolnikih, ki so preobčutljivi na aciklovir ali valaciklovir. Zdravilo Valganciklovir Lek je kontraindicirano med obdobjem dojenja (glejte poglavje 4.6).

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

Pred uvedbo zdravljenja z valganciklovirjem je treba bolnike seznaniti z možnimi tveganji za plod. V študijah na živalih se je ganciklovir izkazal za mutagenega, teratogenega, aspermatogenega in kancerogenega ter zmanjšal plodnost samic. Zato je mogoče, da zdravilo Valganciklovir Lek tudi pri človeku deluje teratogeno in kancerogeno, in ga je

treba obravnavati tako, kot da lahko povzroči prirojene hibe in raka (glejte poglavje 5.3). Verjetno je tudi, da zdravilo Valganciklovir Lek prehodno ali trajno zavre spermatogenezo. Ženskam v rodni dobi je treba naročiti, da morajo med zdravljenjem 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 škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja.

Pri bolnikih, zdravljenih z valganciklovirjem (in ganciklovirjem), so bile opisane huda levkopenija, nevtropenija, anemija, trombocitopenija, pancitopenija, depresija kostnega mozga in aplastična anemija. Zdravljenja 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 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 pojav 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 zdravilo Valganciklovir Lek uporabljati previdno.

Med zdravljenjem je priporočljivo redno nadzirati celotno krvno sliko in število 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 faktorji in/ali o prekinitvi odmerjanja tega zdravila (glejte poglavje 4.2).

Biološka uporabnost ganciklovirja po enem 900 mg odmerku valganciklovirja je približno 60 %, medtem ko je po peroralni uporabi 1000 mg ganciklovirja (v kapsulah) približno 6 %. Čezmerna izpostavljenost ganciklovirju je lahko povezana s smrtno nevarnimi neželenimi učinki. Zato je treba natančno upoštevati priporočila za odmerjanje pri uvedbi zdravljenja, pri prehodu z indukcijskega na vzdrževalno zdravljenje ter pri bolnikih, ki lahko preidejo s peroralnega ganciklovirja na valganciklovir, kajti kapsul ganciklovirja ni mogoče zamenjati z zdravilom Valganciklovir Lek v razmerju 1:1. Bolnike, ki prehajajo s kapsul ganciklovirja, je treba seznaniti s tveganjem prevelikega odmerjanja, če vzamejo več tablet zdravila Valganciklovir Lek, kot jim je predpisal zdravnik (glejte poglavji 4.2 in 4.9).

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

Filmsko obloženih tablet zdravila Valganciklovir Lek ne smemo uporabiti pri bolnikih, ki so na hemodializi (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri bolnikih, ki so jemali imipenem-cilastatin in ganciklovir, so bile opisane konvulzije. Valganciklovirja se ne sme uporabljati hkrati z imipenem-cilastatinom, razen če morebitne koristi odtehtajo možna tveganja (glejte poglavje 4.5).

Bolnike, ki dobivajo valganciklovir in (a) didanozin, (b) mielosupresivna zdravila (npr. zidovudin) ali (c) snovi, ki vplivajo na delovanje ledvic, je treba natančno spremljati za morebiten pojav znakov dodatne toksičnosti (glejte poglavje 4.5).

Kontrolirana klinična študija, v kateri so uporabili valganciklovir za profilakso citomegalovirusne bolezni ob presaditvah, podrobno opisana 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

Študij medsebojnega delovanja drugih zdravil in zdravila Valganciklovir Lek *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 zdravil z ganciklovirjem

###### *Imipenem-cilastatin*

Pri bolnikih, ki so sočasno jemali ganciklovir in imipenem-cilastatin, so bile opisane konvulzije. Teh zdravil se ne sme uporabljati hkrati, razen če morebitne koristi odtehtajo možna tveganja (glejte poglavje 4.4).

###### *Probenecid*

Probenecid, uporabljen s peroralnim ganciklovirjem, je statistično značilno zmanjšal ledvični očistek ganciklovirja (20 %), kar je povzročilo statistično značilno povečanje izpostavljenosti (40 %). Te spremembe se skladajo z mehanizmom medsebojnega delovanja, ki vključuje tekmovanje za ledvično tubularno sekrecijo. Zato je treba bolnike, ki jemljejo probenecid in zdravilo Valganciklovir Lek, natančno spremljati za morebiten pojav toksičnih učinkov ganciklovirja.

###### *Trimetoprim*

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

###### *Mofetilmikofenolat*

Ker lahko oba, mofetilmikofenolat (MMF) in ganciklovir, povzročita nevtropenijo in levkopenijo, je treba bolnike spremljati za morebiten pojav dodatnih toksičnih učinkov.

###### *Stavudin*

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

###### *Zidovudin*

Če so zidovudin uporabili v prisotnosti peroralnega ganciklovirja, se je AUC zidovudina malo (17 %), vendar statistično značilno povečala. Med hkratno uporabo z zidovudinom je obstajal tudi trend k manjši koncentraciji ganciklovirja, vendar to ni bilo statistično značilno. Ker pa lahko oba, zidovudin in ganciklovir, povzročita nevtropenijo in anemijo, je mogoče, da nekateri bolniki ne bodo prenesli sočasnega zdravljenja v polnem odmerku (glejte poglavje 4.4).

###### *Didanozin*

Koncentracija didanozina v plazmi je bila dosledno povečana, če je bil didanozin uporabljen z ganciklovirjem, danim intravensko ali peroralno. Pri uporabi peroralnih odmerkov ganciklovirja 3 g/dan in 6 g/dan so opazili povečanje AUC didanozina od 84 do 124 %, z intravenskima odmerkoma 5 mg/kg/dan in 10 mg/kg/dan pa povečanje AUC didanozina od 38 do 67 %. Klinično pomembnega vpliva na koncentracijo ganciklovirja ni bilo. Bolnike je treba natančno spremljati za morebiten pojav toksičnih učinkov 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 humane 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 presnovno ali glede transporta 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 analogni zaviralci nukleozidne/nukleotidne reverzne transkriptaze (NRTI) (vključno s tistimi, ki se uporabljajo za zdravljenje HBV), npr. lamivudin, emtricitabin, tenofovir, adefovir in entekavir. Ledvični očistek ganciklovirja lahko zavrejo tudi nefrotoksični učinki zdravil, kot so cidofovir, foskarnet in NRTI (npr. tenofovir, adefovir). Sočasna uporaba valganciklovirja s katerim koli od teh zdravil pride v poštev le, če morebitne koristi odtehtajo možna tveganja (glejte poglavje 4.4).

#### Druga možna medsebojna delovanja z zdravili

Toksični učinki se lahko povečajo, če je valganciklovir uporabljen hkrati ali tik pred ali po drugih zdravilih, ki zavirajo podvojevanje hitro deljivih se celičnih populacij, npr. celic, kakršne so v kostnem mozgu, modih in zarodnih plasteh kože ter črevesne sluznice. Taka zdravila so dapson, pentamidin, flucitozin, vinkristin, vinblastin, adriamicin, amfotericin B, kombinacije trimetoprim/sulfat, nukleozidni analogi, hidrksisečnina in pegilirani interferoni/ribavirin (z ali brez boceprevirja oziroma telaprevirja).

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

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

### Nosečnost

O uporabi zdravila Valganciklovir Lek pri nosečnicah ni podatkov. Njegov aktivni presnovek ganciklovir zlahka prehaja skozi človeško placento. Glede na farmakološki mehanizem delovanja in ugotovljeni škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja

v študijah ganciklovirja na živalih (glejte poglavje 5.3), obstaja teoretično tveganje za teratogenost pri človeku.

Zdravila Valganciklovir Lek se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če terapevtska korist za mater odtehta možno 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 dojenčku ni mogoče izključiti. Zato je treba dojenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

#### Plodnost

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

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

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

Med uporabo valganciklovirja in/ali ganciklovirja so bile opisane konvulzije, sedacija, omotica, ataksija in/ali zmedenost. Če se takšni učinki pojavijo, lahko vplivajo na opravila, ki zahtevajo pozornost, vključno z bolnikovo sposobnostjo za vožnjo in upravljanje s stroji.

### **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 uporabo ganciklovirja, je mogoče pričakovati tudi pri valganciklovirju. Vse neželene učinke, zabeležene v kliničnih študijah z valganciklovirjem, so pred tem ugotovili tudi z ganciklovirjem. Najpogosteje opisani neželeni učinki po uporabi valganciklovirja pri odraslih so nevtropenija, anemija in driska.

Tveganje za pojav driske je pri valganciklovirju večje kot pri intravenskem ganciklovirju. Poleg tega valganciklovir spremlja večje tveganje za pojav nevtropenije in levkopenije kot peroralni ganciklovir.

Huda nevtropenija (absolutno število nevtrofilcev  $< 500$  celic/ $\mu$ l) je pogostejša 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 neželenih učinkov, zabeleženih med kliničnimi preskušanji z valganciklovirjem, peroralnim ganciklovirjem ali intravenskim ganciklovirjem so prikazane v spodnji preglednici. Navedeni neželeni učinki so bili zabeleženi med kliničnimi preskušanji pri bolnikih z aidsom, ki so zdravilo dobivali za indukcijsko ali vzdrževalno zdravljenje citomegalovirusnega retinitisa, ali pri bolnikih s presajenimi jetri, ledvico ali srcem, ki so zdravilo dobivali za profilakso citomegalovirusne bolezni. Izraz (hud/a) v oklepaju v tej preglednici pomeni, da je bil neželeni učinek s tako specifično pogostnostjo opisan tako v blagi/zmerni obliki kot v hudi/smrtno nevarni obliki.



Celokupni varnostni profil valganciklovirja se ni spremenil z razširitvijo profilakse do 200 dni pri odraslih bolnikih s presajeno ledvico z velikim tveganjem za citomegalovirusno bolezen (D+/R- (pozitiven dajalec/negativen prejemnik)). Z nekoliko večjo incidenco so v skupini, ki se je zdravila 200 dni, poročali o levkopeniji, medtem ko je bila incidenca nevtropenije, anemije in trombocitopenije podobna v obeh skupinah.

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

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

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti (≥ 1/10)</b>	<b>Pogosti (≥ 1/100 do &lt; 1/10)</b>	<b>Občasni (≥ 1/1000 do &lt; 1/100)</b>	<b>Redki (≥ 1/10.000 do &lt; 1/1000)</b>
Infekcijske in parazitske bolezni		oralna kandidoza, sepsa (bakteriemija, viremija), flegmona, 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	
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan tek, anoreksija		
Psihiatrične motnje		depresija, anksioznost, zmedenost, nenormalno mišljenje	agitiranost, psihotična motnja, halucinacije	
Bolezni živčevja		glavobol, nespečnost, disgevizija (motnje okušanja), hipestezija, parestezije, periferna nevropatija, omotica, konvulzije	tremor	
Očesne bolezni		edem makule, odstop mrežnice, delci v steklovini, bolečine v očeh	motnja vida, konjunktivitis	
Ušesne bolezni, vključno z		bolečine v ušesu	naglušnost	

motnjami labirinta				
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, zaprtost, flatulenca, disfagija	napihnjenost trebuha, razjeda v ustih, pankreatitis	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		(hudo) nenormalno jetrno delovanje, zvišanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi, zvišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze	zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze	
Bolezni kože in podkožja		dermatitis, nočno znojenje, srbenje	alopecija, urtikarija, suha koža	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečina v hrbtu, mialgija, artralgiya, spazmi mišic		
Bolezni sečil		zmanjšan ledvični očistek kreatinina, ledvična okvara	hematurija, ledvična odpoved	
Motnje reprodukcije in dojk			neploidnost pri moških	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, pireksija, mrzlica, bolečina v prsnem košu, splošno slabo počutje, astenija		
Preiskave		zmanjšanje telesne mase, zvišanje vrednosti kreatinina v krvi		

Hudo trombocitopenijo lahko spremljajo potencialno smrtne krvavitve. O odstopu notranje obloge očesa (odstop mrežnice) so poročali samo pri bolnikih z aidsom, zdravljenih z valganciklovirjem za zdravljenje okužbe s CMV.

### **c) Pediatrična populacija**

Valganciklovir so proučevali pri 179 pediatričnih bolnikih s presajenimi čvrstimi organi, pri katerih je obstajalo tveganje 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 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 pediatričnih bolnikih podoben kot pri odraslih. Vendar pa so o pogostnosti nekaterih neželenih učinkov, kot so okužbe zgornjih dihal, zvišana telesna temperatura, bolečine v trebuhu in disurija, ki so lahko značilni za pediatrično populacijo, poročali z večjo incidenco pri pediatričnih bolnikih kot pri odraslih. V dveh študijah pri pediatričnih bolnikih s presajenimi čvrstimi organi, so poročali tudi 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 pediatričnih bolnikih s presajeno ledvico podaljšanje izpostavljenosti valganciklovirju do 200 dni ni bilo povezano s celokupnim povečanjem pojavnosti neželenih učinkov.

Incidenca hude nevtropenije ( $ANC < 500/\mu l$ ) 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 ali dojenčkih s simptomatsko kongenitalno 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:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.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. Razvila se je po več dneh uporabe odmerka, ki je bil vsaj 10-krat večji od odmerka, priporočenega glede na stopnjo bolnikove ledvične okvare (zmanjšan očistek kreatinina).

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

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

### Izkušnje s prevelikim odmerjanjem intravenskega ganciklovirja

O prevelikem odmerjanju intravenskega ganciklovirja so poročali v kliničnih preskušanjih in med obdobjem po prihodu zdravila na trg. V nekaterih od teh primerov niso zabeležili nobenih neželenih učinkov. Pri večini bolnikov pa se je pojavil eden ali več naslednjih neželenih učinkov:

- Hematotoksičnost: pancitopenija, depresija kostnega mozga, medularna aplazija, levkopenija, nevtropenija, granulocitopenija.
- Hepatotoksičnost: hepatitis, motnja jetrnega delovanja.
- Nefrotoksičnost: poslabšanje hematurije pri bolniku z že prej obstoječo ledvično okvaro, akutna ledvična odpoved, zvišanje vrednosti kreatinina.
- 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: J05AB14.

#### 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 herpes virusov *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 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 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 IC<sub>50</sub> ganciklovirja proti citomegalovirusom, je 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 in novodiagnosticiranim citomegalovirusnim retinitisom (klinično preskušanje WV15376). 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 valganciklovirjem.

#### 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 valganciklovirja (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 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 dobivala indukcijsko in vzdrževalno zdravljenje z valganciklovirjem, 226 (160) dni, v skupini, ki je dobivala indukcijsko zdravljenje z intravenskim ganciklovirjem in vzdrževalno zdravljenje z valganciklovirjem pa 219 (125) dni.

*Preprečevanje citomegalovirusne bolezni po presaditvi:*

Opravljen je bil dvojni slepa klinična študija s primerjalno zdravilno učinkovino in vzporednim placebom pri bolnikih s presajenim srcem, jetri ali ledvico (bolniki s presajenimi pljuči ali gastrointestinalnimi presadki niso bili vključeni), pri katerih je obstajalo veliko tveganje za pojav citomegalovirusne bolezni (pozitiven dajalec, 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. Incidenca citomegalovirusne bolezni (citomegalovirusni sindrom in tkivna invazivna bolezen) je bila v prvih 6 mesecih po presaditvi 12,1 % v kraku z valganciklovirjem (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 valganciklovirjem s 100 na 200 dni po presaditvi so izvedli dvojni slepo, s placebom primerjano študijo 326 bolnikov s presajeno ledvico, pri katerih je obstajalo veliko tveganje za pojav citomegalovirusne bolezni (dajalec +/prejemnik -). Bolniki so začeli prejemati tablete z valganciklovirjem (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 boleznijo\*, 12-mesečna populacija ZNZ (z namenom zdravljenja)#

	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**	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 %]

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

\*\* 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.

# Izsledki po 24 mesecih so se ujeli 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 valganciklovirjem 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) pri režimu odmerjanja 100 dni in 98,1 % (152/155) pri režimu odmerjanja 200 dni. Do 24. meseca po presaditvi so zabeležili še štiri dodatne izgube presadka, vse v skupini, v kateri je odmerjanje trajalo 100 dni. Incidenca z biopsijo dokazane akutne zavrnitve 12 mesecev po presaditvi je bila 17,2 % (28/163) pri režimu odmerjanja 100 dni in 11 % (17/155) pri režimu odmerjanja 200 dni. Do 24. meseca po presaditvi so zabeležili en dodaten primer v skupini, v kateri je odmerjanje trajalo 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). 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:*

##### Študija s primerjalno zdravilno učinkovino

Odpornost so raziskali z genotipsko analizo CMV v vzorcih PNML, zbranih i) na 100. dan (konec profilakse z raziskovanim zdravilom) in ii) v primerih suma na citomegalovirusno bolezen do 6 mesecev po presaditvi. Od 245 bolnikov, randomiziranih na prejemanje 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 prejemanje 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 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 oslabeledih bolnikih (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji 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 tolerabilnosti faze IV pri pediatričnih prejemnikih presajene ledvice (starih od 1 do 16 let, n = 57), ki so prejeli valganciklovir enkrat na dan 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, pri enem bolniku pa se je pojavil sum na CMV sindrom, 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 farmakokinetike in varnosti faze I pri bolnikih s presajenim srcem (starih od 3. tednov do 125 dni, n = 14), ki so prejeli enkratni 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 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 (razpon odmerkov 14-, 16-, 20 mg/kg/odmerek) raziskali pri 24 novorojenčkih (starih od 8 do 34 dni) s simptomatsko 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 v času študije prejelo

ganciklovir večinoma 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 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.

### 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. Absolutna biološka uporabnost ganciklovirja iz valganciklovirja je v vseh raziskovanih populacijah bolnikov približno 60 %, dosežena izpostavljenost ganciklovirju pa je podobna kot po njegovi intravenski uporabi (glejte spodaj). Za primerjavo, biološka uporabnost ganciklovirja po uporabi 1000 mg peroralnega ganciklovirja (v kapsulah) je 6 – 8 %.

### *Valganciklovir pri HIV pozitivnih bolnikih, 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, i.v.) n = 18	Valganciklovir (900 mg, p.o.) n = 25	
		Ganciklovir	Valganciklovir
AUC <sub>(0-12 h)</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

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 ganciklovirja in valganciklovirja je:

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



$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$1,4 \pm 0,5$	$5,3 \pm 1,5$
--------------------------------	---------------	---------------

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

#### Vpliv hrane:

Sorazmernost odmerka glede na AUC ganciklovirja po uporabi valganciklovirja v razponu od 450 mg do 2625 mg je bila dokazana le na poln želodec. Po uporabi priporočenega odmerka 900 mg valganciklovirja s hrano sta bili povprečni vrednosti AUC in  $C_{max}$  ganciklovirja večji (vrednost AUC za približno 30 %,  $C_{max}$  za približno 14 %) kot po uporabi na prazen želodec. V primeru jemanja valganciklovirja s hrano se zmanjša tudi interindividualna variabilnost izpostavljenosti ganciklovirju. Valganciklovir so v kliničnih študijah dajali samo skupaj s hrano. Valganciklovir je zato priporočljivo jemati s hrano (glejte poglavje 4.2).

#### Porazdelitev:

Zaradi hitre pretvorbe valganciklovirja v ganciklovir vezava valganciklovirja na beljakovine ni ugotovljena. Med koncentracijami od 0,5  $\mu\text{g/ml}$  do 51  $\mu\text{g/ml}$  je bila vezava ganciklovirja na beljakovine v plazmi od 1 do 2 %. Po intravenski uporabi je bil volumen porazdelitve ( $V_d$ ) ganciklovirja v stanju dinamičnega ravnovesja  $0,680 \pm 0,161$  l/kg ( $n = 114$ ).

#### Biotransformacija:

Valganciklovir se hitro in v veliki meri 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 glavna pot odstranjevanja valganciklovirja izločanje skozi ledvice v obliki ganciklovirja, in sicer z glomerularno filtracijo in aktivno tubularno sekrecijo. Na račun ledvičnega očistka gre  $81,5 \% \pm 22 \%$  ( $n = 70$ ) sistemskega očistka ganciklovirja. *Post hoc* bayesovska ocena populacijskega povprečnega navideznega očistka ganciklovirja pri bolnikih z očistkom kreatinina  $> 60$  ml/min je  $14,05 \pm 4,13$  l/h. Pri bolnikih z ledvično okvaro je povprečni navidezni očistek ganciklovirja  $8,46 \pm 1,67$  l/h (očistek kreatinina od 40 do 60 ml/min) oz.  $7,00 \pm 1,08$  l/h (očistek kreatinina od 25 do 40 ml/min). Pri HIV- in CMV-seropozitivnih bolnikih je razpolovni čas ganciklovirja iz valganciklovirja  $4,1 \pm 0,9$  ure.

#### Farmakokinetika v posebnih kliničnih okoliščinah

##### *Bolniki z okvaro ledvic*

Zmanjševanje ledvičnega delovanja je zmanjšalo očistek ganciklovirja iz valganciklovirja in končni razpolovni čas se je ustrezno podaljšal. 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 450 mg filmsko obloženih tablet. Razlog je v tem, da je individualen odmerek valganciklovirja, ki je potreben pri teh bolnikih, manjši od jakosti 450-mg tablet. Zato filmsko obloženih tablet z valganciklovirjem pri teh bolnikih ne smemo uporabljati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### *Bolniki z okvaro jeter*

Varnost in učinkovitost zdravila Valganciklovir Lek 450 mg filmsko obložene tablete pri bolnikih z jetrno okvaro nista raziskani. Jetrna okvara 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 fazo I farmakokinetične študije pri bolnikih s presajenimi pljuči z ali brez cistične fibroze (CF) je 31 bolnikov (16 s CF/15 brez CF) prejelo profilakso z 900 mg/dan valganciklovirja. Študija je pokazala, da cistična fibroza ni imela statistično pomembnega 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 bolnikih s presajenimi drugimi čvrstimi organi.

### *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 ledvično delovanje.

V študiji farmakokinetike in varnosti faze I so pediatrični bolniki s presajenim srcem (stari 3 tedne do 125 dni, n = 14) 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 korelaciji z naraščajočo starostjo. Ta trend je bil bolj očiten 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  $AUC_{0-24h}$ ,  $C_{max}$ , 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)	≥ 12-16 let (n = 25)
$AUC_{0-24h}$ (µg·h/ml)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
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

\* Izvleček študijskega poročila PV 16.000

Odmerek valganciklovirja 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 dajanju 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 znašal od 14 mg/kg 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 učinkovit 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 prejetje 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.

### 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.

Ugotovljeni 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.

Dodatne 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:**

celuloza mikrokristalna (PH101)  
krospovidon (vrsta A)  
povidon (K-30)  
stearinska kislina 50

#### **Filmska obloga tablete**

Opardy rožnata 15B24005:  
hipromeloza (3 cP)  
hipromeloza (6 cP)  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 400  
rdeči železov oksid (E172)  
polisorbat 80

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

Plastenke:

Po prvem odprtju: 2 meseca

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebni posebni pogoji.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Alu/PVC/Alu/OPA pretisni omot: 10, 30, 60, 90, 120 filmsko obloženih tablet.

Plastični vsebnik iz polietilena velike gostote (HDPE plastenka) z navojno zaporko iz polipropilena (z aluminijastim vložkom) in vloženo bombažno kompreso: 60 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

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

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

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

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

H/15/01953/001-006

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

Datum prve odobritve: 06.02.2015

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

10.11.2014