

1. IME ZDRAVILA

Ganaxa 450 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 450 mg valganciklovirja v obliki 496,3 mg valganciklovirjevega klorida.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 6,365 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tablete ovalne oblike, roza, z zaobljenimi robovi in vtisnjenim znakom »93« na eni strani in znakom »5465« na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ganaxa je indicirano za začetno in vzdrževalno zdravljenje citomegalovirusnega (CMV) retinitisa pri odraslih s sindromom pridobljene imunske pomanjkljivosti (AIDS).

Zdravilo Ganaxa je indicirano za preprečevanje CMV bolezni pri CMV-negativnih odraslih in otrocih (od rojstva do 18 leta), katerim so presadili čvrst organ CMV-pozitivnega darovalca.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pozor - Da bi se izognili prevelikemu odmerjanju, se je treba strogo držati priporočil za odmerjanje (glejte poglavji 4.4 in 4.9).

Pri peroralni uporabi se valganciklovir hitro in obsežno presnavlja v ganciklovir. Peroralna uporaba valganciklovirja 900 mg dvakrat na dan je terapevtsko enakovredna intravenski uporabi ganciklovirja 5 mg/kg dvakrat na dan.

Zdravljenje citomegalovirusnega (CMV) retinitisa

Odrasli

Začetno zdravljenje citomegalovirusnega retinitisa:

Pri bolnikih z aktivnim citomegalovirusnim retinitisom je priporočeni odmerek valganciklovirja 900 mg (dve tableti zdravila Ganaxa 450 mg), dvakrat na dan 21 dni. Če je le mogoče, je treba zdravilo vzeti s hrano. Podaljšano začetno zdravljenje lahko poveča tveganje za pojav toksičnih učinkov na kostni mozeg (glejte poglavje 4.4).

Vzdrževalno zdravljenje citomegalovirusnega retinitisa:

Po začetnem zdravljenju ali pri bolnikih z neaktivno obliko citomegalovirusnega retinitisa, je priporočeni odmerek 900 mg valganciklovirja (dve tableti zdravila Ganaxa 450 mg) enkrat na dan. Če je le mogoče, je treba zdravilo vzeti s hrano. Pri bolnikih, katerih pride do poslabšanja retinitisa, se

lahko ponovi začetno zdravljenje, vendar pa je treba razmisliti o možnosti virusne odpornosti na zdravilo.

Trajanje vzdrževalnega zdravljenja je treba določiti za vsakega bolnika posebej.

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 CMV bolezni pri presaditvi čvrstih organov

Odrasli

Pri bolnikih s presajeno ledvico je priporočeni odmerek 900 mg (dve tableti zdravila Ganaxa 450 mg) enkrat na dan. Zdravljenje je treba začeti v 10 dneh po presaditvi in 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).

Pri bolnikih, ki so prejeli presajeni čvrsti organ, ki ni ledvica, je priporočeni odmerek 900 mg (dve tableti zdravila Ganaxa 450 mg) enkrat na dan. Zdravljenje je treba začeti v 10 dneh po presaditvi in nadaljevati do 100 dni po presaditvi.

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

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih, starih od rojstva naprej, s presajenim čvrstim organom in s tveganjem razvoja CMV bolezni, je priporočljiv odmerek zdravila Ganaxa enkrat dnevno 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 m², se v enačbi uporablja največja vrednost 150 ml/min/1,73 m²:

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

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

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

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

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

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

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

Vse izračunane odmerke je treba zaokrožiti na najbližji 25 mg prirastek za dejanski odmerek. 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 Ganaxa v obliki filmsko obloženih tablet, če so izračunani odmerki znotraj 10 % od razpoložljivih odmerkov filmsko obloženih tablet in jih je bolnik sposoben pogoltniti. Na primer, če je izračunani odmerek med 405 mg in 495 mg, se lahko vzame ena 450 mg tableta.

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

Posebna navodila za odmerjanje

Pediatrična populacija

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

Starejši bolniki

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

Okvarjeno delovanje ledvic

Potrebno je skrbno spremljanje serumske ravni kreatinina ali ocenjeni očistek kreatinina. Odmerek je treba prilagajati glede na očistek kreatinina, kot je prikazano v spodnji tabeli (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

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

$$\text{Za moške} = \frac{(140 - \text{starost [v letih]}) \times (\text{telesna amasa [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{serumski kreatinin [mikromol/l]})}$$

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

Kreatininski očistek (ml/min)	Začetni odmerek valganciklovirja	Vzdrževalni/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) vsak drugi dan
10 – 24	450 mg (1 tableta) vsak drugi dan	450 mg (1 tableta) vsak drugi dan
< 10	se ne priporoča	se ne priporoča

Hemodializa

Pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo (kreatininski očistek < 10 ml/min) priporočila za odmerjanje ni mogoče dati. Zaradi tega se zdravila Ganaxa pri teh bolnikih ne sme uporabljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvarjeno delovanje jeter

Varnosti in učinkovitosti valganciklovirja pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter nista dokazani (glejte poglavje 5.2).

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

Pred začetkom zdravljenja glejte poglavje 4.4.

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

Način uporabe

Zdravilo Ganaxa se uporablja peroralno. Če je le mogoče, ga je treba jemati s hrano (glejte poglavje 5.2).

Previdnostni ukrepi potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Tablete se ne smejo lomiti ali drobiti. Ker zdravilo Ganaxa velja za potencialno teratogeno in karcinogeno pri ljudeh, je pri ravnanju z zlomljenimi tabletami potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4). Izogibajte se neposrednemu stiku zlomljenih ali zdrobljenih tablet s kožo ali sluznico. Če pride do stika, dotični predel temeljito umijte z milom in vodo, oči temeljito sperite s sterilno vodo ali z navadno vodo, če sterilne vode ni na voljo.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Ganaxa je kontraindicirano pri bolnikih s preobčutljivostjo na valganciklovir, ganciklovir ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Ganaxa je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Navzkrižna preobčutljivost

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

Mutagenost, teratogenost, kancerogenost, plodnost in kontracepcija

Pred začetkom zdravljenja z valganciklovirjem, je treba bolnike opozoriti na možna tveganja za plod. Študije na živalih so pokazale, da je ganciklovir mutagen, teratogen, karcinogen in deluje kot zaviralec plodnosti. Zdravilo Ganaxa je zato treba obravnavati kot potencialno teratogeno in karcinogeno za človeka. Lahko povzroča tudi okvare ploda in raka (glejte poglavje 5.3). Na podlagi kliničnih in nekliničnih študij je verjetno tudi, da valganciklovir najverjetneje povzroča začasno ali stalno zaviranje spermatogeneze. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj v času zdravljenja in vsaj še 30 dni po zdravljenju uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Moškim je treba svetovati, da v času zdravljenja in najmanj 90 dni po zaključku zdravljenja uporabljajo mehansko kontracepcijo, razen v primeru, če so prepričani, da pri partnerki ni nobenega tveganja za zanositev (glejte poglavja 4.6, 4.8 in 5.3).

Valganciklovir ima dolgoročno potencialen karcinogen učinek in ima toksične učinke na sposobnost razmnoževanja.

Mielosupresija

Pri bolnikih, ki so prejeli valganciklovir (in ganciklovir) so opazili pojav hude levkopenije, nevtropenije, anemije, trombocitopenije, pancitopenije, odpoved kostnega mozga in aplastične anemije. Zdravljenja se ne sme uvesti, če je absolutno število nevtrofilcev manjše od 500 celic/ μ l. Prav tako ne, če je število trombocitov manjše od 25000/ μ l ali če je koncentracija hemoglobina nižja od 8 g/dl (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Pri preventivnem zdravljenju, ki presega 100 dni, je treba upoštevati tveganje za razvoj levkopenije in nevtropenije (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.1).

Potrebna je previdnost pri uporabi zdravila Ganaxa pri bolnikih z obstoječo hematološko citopenijo ali z zdravili povezano hematološko citopenijo v anamnezi ter pri bolnikih, ki se zdravijo z radiacijsko terapijo.

Med zdravljenjem se priporoča 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 pri katerih se pojavi huda levkopenija, nevtropenija, anemija in/ali trombocitopenija, je treba razmisliti o uvedbi zdravljenja s hematopoetičnimi rastnimi faktorji in/ali prekinitvi odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

Razlika v biološki razpoložljivosti glede na peroralni ganciklovir

Biološka razpoložljivost ganciklovirja po enkratnem odmerku 900 mg valganciklovirja je približno 60 %, v primerjavi s 6 % po peroralnem odmerku 1000 mg ganciklovirja (v obliki kapsul).

Prekomerna izpostavljenost ganciklovirju je lahko povezana s smrtno nevarnimi neželenimi učinki. Zato se pri uvedbi zdravljenja, pri prehodu z začetnega zdravljenja na vzdrževalno zdravljenje pri bolnikih, ki s peroralne oblike ganciklovirja prehajajo na valganciklovir, svetuje natančno upoštevanje priporočil odmerjanja. Namreč, zdravila Ganaxa ni mogoče zamenjati s kapsulami ganciklovirja po načelu "ena za eno". Bolnike, ki so pred tem jemali kapsule ganciklovirja, je treba opozoriti na tveganje za prekomerno odmerjanje, če bodo vzeli več kot predpisano število tablet zdravila Ganaxa (glejte poglavji 4.2 in 4.9).

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je potrebno prilagajanje odmerka skladno z ravnmi kreatininskega očistka (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara ledvic

Zdravila Ganaxa se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Uporaba z drugimi zdravili

Pri bolnikih, ki jemljejo imipenem-cilastatin in ganciklovir, so poročali o pojavu epileptičnih napadov. Zdravila Ganaxa se ne sme uporabljati sočasno z imipenem-cilastatinom, razen če možne koristi, odtehtajo morebitna tveganja (glejte poglavje 4.5).

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

Nadzorovana klinična študija uporabe valganciklovirja za preventivno zdravljenje CMV bolezni pri presaditvi organov, kot je opisano v poglavju 5.1, ni vključevala bolnikov s presajenimi pljuči ali črevesom. Zato so izkušnje pri bolnikih s tovrstnim presadkom, omejene.

Pomožna snov

Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje zdravil z valganciklovirjem

In vivo študije medsebojnega delovanja zdravil z valganciklovirjem niso bile izvedene. Ker se valganciklovir hitro in obsežno presnovi v ganciklovir, je pričakovati medsebojno delovanje kot pri za ganciklovirju.

Medsebojno delovanje zdravil z ganciklovirjem

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Probenecid

Pri sočasni uporabi probenecida s peroralnim ganciklovirjem je prišlo do statistično pomembnega zmanjšanja ledvičnega očistka ganciklovirja (20 %), kar vodi k statistično pomembni večji izpostavljenosti (40 %). Te spremembe so bile v skladu z mehanizmom medsebojnega delovanja, ki vključuje kompeticijo za renalno tubulno sekrecijo. Zato je treba bolnike, ki jemljejo probenecid in zdravilo Ganaxa, pozorno spremljati zaradi toksičnosti ganciklovirja.

Didanozin

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

Druga protiretrovirusna zdravila

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

Farmakodinamično medsebojno delovanje

Imipenem-cilastatin

Pri bolnikih, ki so sočasno jemali ganciklovir in imipenem-cilastatin, so poročali o pojavu epileptičnih napadov. Farmakodinamičnih interakcij med tema dvema zdraviloma ne moremo izključiti. Teh zdravil se ne sme uporabljati sočasno, razen če možne koristi, odtehtajo morebitna tveganja (glejte poglavje 4.4).

Zidovudin

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

Možno medsebojno delovanje z zdravili

Toksičnost se lahko poveča, če se ganciclovir/valganciclovir uporablja sočasno z drugimi zdravili, za katera je znano, da so mielosupresivna ali povezana z okvaro ledvic. Ta zdravila vključujejo nukleozide (npr. zidovudin, didanozin, stavudin) in nukleotidne analoge (npr. tenofovir, adefovir), imunosupresive (npr. ciklosporin, takrolimus, mofetilmikofenolat), antineoplastične učinkovine (npr. doksorubicin, vinblastin, vinkristin, hidroksisečnino) in učinkovine proti okužbam (trimetoprim/sulfonamid, dapson, amfotericin B, flucitozin, pentamidin).

Zato je treba o sočasni uporabi vseh teh zdravil z valganciklovirjem razmišljati le v primeru, če možne koristi odtehtajo morebitna tveganja (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija za moške in ženske

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

zanositi (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Nosečnost

Varnost valganciklovirja za uporabo pri nosečnicah ni bila dokazana. Njegov aktivni presnovek, ganciklovir, zlahka prehaja preko posteljice. Na podlagi farmakološkega mehanizma delovanja ganciklovirja in vpliva na sposobnost razmnoževanja, ki so ga opazili v študijah na živalih (glejte poglavje 5.3) obstaja teoretično tveganje za teratogenost pri ljudeh.

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

Dojenje

Ni znano, če se ganciklovir izloča v materino mleko. Vendar pa ni mogoče zanemariti možnosti, da se ganciklovir izloča v materino mleko in povzroči resne neželene učinke pri dojenem otroku. Podatki na živalih kažejo, da se ganciklovir izloča v mleko doječih podgan. Zaradi tega je treba med zdravljenjem z valganciklovirjem dojenje prekiniti (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Plodnost

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

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

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene.

Pri uporabi zdravila Ganaxa in/ali ganciklovirja so poročali o pojavu epileptičnih napadov, omotice in zmedenosti. Ti učinki, če se pojavijo, lahko vplivajo na opravljanje nalog, ki zahtevajo budnost, vključno z bolnikovo sposobnostjo vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

a) Povzetek varnostnega profila

Valganciklovir je predzdravilo ganciklovirja, ki se po peroralni uporabi hitro in obsežno presnovi v ganciklovir. Pri uporabi valganciklovirja je mogoče pričakovati pojav neželenih učinkov zdravila, za katere je znano, da so povezani z uporabo ganciklovirja. Vsi neželeni učinki, opaženi v kliničnih študijah z valganciklovirjem, so bili prisotni tudi pri ganciklovirju.

Zato so v spodnjo preglednico neželenih učinkov vključeni neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali pri intravenskem ali peroralnem ganciklovirju (oblika ni več na voljo) ali valganciklovirju.

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

Pogostnosti, navedene v preglednici neželenih učinkov, izhajajo iz združene populacije bolnikov (n = 1704), ki so prejeli vzdrževalno zdravljenje z ganciklovirjem ali valganciklovirjem. Izjeme so anafilaktična reakcija, agranulocitoza in granulocitopenija, katerih pogostnosti izhajajo iz izkušenj z uporabo zdravila po prihodu zdravila na trg. Neželeni učinki zdravila so navedeni po organskih sistemih MedDRA. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$) in zelo redki ($< 1/10.000$).

Splošni varnostni profil ganciklovirja/valganciklovirja je pri populaciji z virusom HIV in populaciji s presajenimi organi podoben, razen odstopa mrežnice, o katerem so poročali le pri bolnikih s citomegalovirusnim retinitisom. Vendar pa obstajajo nekatere razlike v pogostnosti določenih reakcij. Valganciklovir je lahko povezan z večjim tveganjem za pojav diareje kot intravenski ganciklovir.

O pireksiji, okužbah s kandido, depresiji, hudi nevtropeniji (absolutno število nevtrofilcev $< 500/\mu\text{l}$) in kožnih reakcijah so pogosteje poročali pri bolnikih z virusom HIV. O disfunkciji ledvic in jeter so pogosteje poročali pri prejemnikih presajenega organa.

b) Seznam neželenih učinkov zdravila v preglednici

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	okužbe s <i>Candido</i> , vključno z oralno kandidozo, okužba zgornjih dihalnih poti	sepsa, gripa, okužba sečil, celulitis		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija, anemija	trombocitopenija, levkopenija, pancitopenija	odpoved kostnega mozga	aplastična anemija, agranulocitoza*, granulocitopenija*
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost	anafilaktična reakcija*	
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit	zmanjšanje telesne mase		
Psihiatrične motnje		depresija, stanje zmedenosti, tesnoba	nemir, psihotična motnja, nenormalno mišljenje, halucinacije	
Bolezni živčevja	glavobol	nespečnost, periferna nevropatija, omotica, parestezija, hipestezija, epileptični napadi, disgevzija (motnje okusa)	tremor	
Očesne bolezni		motnje vida, odstop mrežnice**, delci v steklovini,		

		očesne bolečine, konjunktivitis, makularni edem		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		ušesne bolečine	gluhost	
Srčne bolezni			aritmije	
Žilne bolezni		hipotenzija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj, dispneja			
Bolezni prebavil	diareja, navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu	dispepsija, flatulenca, bolečine v zgornjem delu trebuha, zaprtje, razjede v ustih, disfagija, napihnenost trebuha, pankreatitis		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje alkalne fosfataze v krvi, nenormalno delovanje jeter, zvišanje aspartat- aminotransferaze, zvišanje alanin- aminotransferaze		
Bolezni kože in podkožja	dermatitis	nočno znojenje, pruritus, izpuščaj, alopecija	suha koža, koprivnica	
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu, mialgija, artralgija, mišični krči		
Bolezni sečil		okvara ledvic, zmanjšan ledvični kreatininski očistek, zvišanje kreatinina v krvi	odpoved ledvic, hematurija	
Motnje reprodukcije in dojk			moška neplodnost	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija, utrujenost	bolečina, mrzlica, splošno slabo počutje, astenija	bolečine v prsih	

*Pogostnosti teh neželenih učinkov izhajajo iz izkušenj z uporabo zdravila po prihodu zdravila na trg.

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

Opis izbranih neželenih učinkov

Nevtropenija

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

Trombocitopenija

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

Vpliv trajanja zdravljenja ali indikacije na neželene učinke

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

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

Varnostni profil valganciklovirja se pri bolnikih s presajeno ledvico z visokim tveganjem ob podaljšani profilaksi do 200. dneva na splošno ni spremenil. Poročali so o levkopeniji z nekoliko višjo incidenco v skupini z 200-dnevno profilakso, medtem ko so bile incidence nevtropenije, anemije in trombocitopenije v obeh skupinah podobne.

c) Pediatrska populacija

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

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

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

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

Le malo podatkov je na voljo pri novorojenčkih in dojenčkih s prirojeno simptomatsko 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.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem valganciklovirja in intravenskega ganciklovirja

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

O primerih prevelikega odmerjanja intravenskega ganciklovirja, nekaterih s smrtnim izidom so poročali v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila. V nekaterih primerih niso poročali o pojavu neželenih učinkih. Pri večini bolnikov se je pojavil eden ali več naslednjih neželenih učinkov:

- *hematotoksičnost*: mielosupresija vključno z pancitopenijo, odpoved kostnega mozga, levkopenija, nevtropenija, granulocitopenija;
- *hepatotoksičnost*: hepatitis, motnje v delovanju jeter;
- *nefrotoksičnost*: poslabšanje hematurije pri bolnikih s predhodno obstoječim okvarjenim delovanjem ledvic, akutna poškodba ledvic, povišan kreatinin;
- *gastrointestinalna toksičnost*: bolečine v trebuhu, driska, bruhanje;
- *nevrotoksičnost*: generaliziran tremor, epileptični napad.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: protivirusna zdravila za sistemsko zdravljenje, nukleozidi in nukleotidi (razen zaviralcev reverzne transkriptaze).

Oznaka ATC: J05AB14

Mehanizem delovanja:

Valganciklovir je L-valil ester (predzdravilo) ganciklovirja. Po peroralnem odmerku se valganciklovir hitro in v veliki meri presnovi v ganciklovir s pomočjo črevesnih in jetrnih esteraz. Ganciklovir je sintetični analog 2'-deoksigvanozina in zavira replikacijo 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 citomegalovirusom, se ganciklovir najprej fosforilira v ganciklovir monofosfat s pomočjo virusne proteinske kinaze pUL97. Nadaljnja fosforilacija se odvija s pomočjo celičnih kinaz, kjer nastane ganciklovir trifosfat, ki se nato počasi v celicah presnavlja. Metabolizem trifosfata se dokazano odvija v celicah, okuženih s HSV in HCMV, z razpolovnim časom 18 oziroma med 6 in 24 ur po odstranitvi ekstracelularnega ganciklovirja. Ker je fosforilacija v veliki meri odvisna od virusne kinaze, se fosforilacija ganciklovirja v glavnem odvija v celicah, ki so okužene z virusom.

Virustatična aktivnost ganciklovirja je posledica zaviranja sinteze virusne DNK zaradi: (a) kompetitivnega zaviranja vgrajevanja deoksigvanozina-trifosfata v DNK s pomočjo virusne DNK-polimeraze in (b) z vgrajevanjem trifosfata ganciklovirja v virusno DNK, kar povzroči ustavitev podaljševanja ali zelo omejeno podaljševanje virusne DNK.

Protivirusno delovanje

Protivirusna aktivnost *in-vitro*, merjena kot IC₅₀ ganciklovirja proti CMV, je v območju od 0,08 μM (0,02 μg/ml) do 14 μM (3,5 μg/ml).

Klinično protivirusno delovanje valganciklovirja je bilo dokazano pri zdravljenju bolnikov z AIDS-om, ki so šele zboleli za citomegalovirusnim retinitisom. Prisotnost CMV v urinu se je zmanjšala s 46 % (32/69) bolnikov na začetku študije na 7 % (4/55) bolnikov po štirih tednih zdravljenja z valganciklovirjem.

Klinična učinkovitost in varnost

Odrasli

Zdravljenje citomegalovirusnega retinitisa

Bolnike, ki so jim šele diagnosticirali CMV retinitis, so randomizirali v študiji o začetku zdravljenja z valganciklovirjem 900 mg dvakrat na dan ali intravenskim odmerkom ganciklovirja 5 mg/kg dvakrat na dan. Delež bolnikov z napredovanjem CMV retinitisa zabeleženim na fotografijah po štirih tednih je bil primerljiv pri obeh zdravljenih skupinah; 7/70 bolnikov, ki so prejeli intravenski ganciklovir, in 7/71 bolnikov, ki so prejeli valganciklovir.

Po začetnem odmerku so vsi bolniki v študiji prejeli vzdrževalno zdravljenje z valganciklovirjem v odmerku 900 mg enkrat na dan. Povprečni (median) čas od randomizacije do napredovanja CMV retinitisa v skupini, ki je prejela začetno in vzdrževalno zdravljenje z valganciklovirjem, je bil 226 (160) dni; v skupini, ki je prejela začetni odmerek intravenskega ganciklovirja in vzdrževalni odmerek valganciklovirja, pa je bil 219 (125) dni.

Preprečevanje CMV bolezni po presaditvi

Izvedena je bila dvojno slepa klinična študija z aktivno primerjalno učinkovino in vzporednim placebom pri bolnikih s presajenim srcem, jetri in ledvicami (bolniki s pljučnimi in gastrointestinalni presadki niso bili vključeni v študijo) z visokim tveganjem za CMV bolezen (D+/R-; darovalec+/prejemnik-), ki so prejeli valganciklovir (900 mg enkrat na dan) ali peroralni ganciklovir (1.000 mg trikrat na dan) do 100 dni po presaditvi, s prvim odmerkom največ 10 dni po presaditvi. Pogostost CMV bolezni (CMV sindrom + tkivno-invazivna bolezen) v prvih 6 mesecih po presaditvi je bila 12,1 % pri skupini, ki je prejela valganciklovir (n = 239), v primerjavi s 15,2 % pri skupini, ki je prejela peroralni ganciklovir (n = 125). Velika večina primerov se je pojavila po prekinitvi profilakse (po 100 dnevih), kjer so se primeri v skupini z valganciklovirjem povprečno pojavili kasneje kot v skupini s peroralnim ganciklovirjem. Pogostost akutne zavrnitve v prvih 6 mesecih je bila 29,7 % pri bolnikih, ki so prejeli valganciklovir, v primerjavi s 36,0 % v skupini, ki je prejela peroralni ganciklovir; pogostost zavrnitve presadka pa je bila 0,8 % in enaka v obeh skupinah.

Dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija 326 bolnikov s presajenimi ledvicami z visokim tveganjem za CMV bolezen (D+/R-) je merila učinkovitost in varnost podaljšanja profilakse CMV z valganciklovirjem iz 100 na 200 dni po presaditvi. Bolnike so randomizirali (1:1) v dve skupini, ki sta

prejemali tablete valganciklovirja (900 mg enkrat na dan) z začetkom najkasneje 10 dni po presaditvi. Ena skupina ga je prejela do 200 dni po presaditvi, druga pa do 100 dni po presaditvi, katerim je sledilo 100 dni prejetja placeba.

Delež bolnikov, pri katerih se je razvila CMV bolezen v prvih 12 mesecih po presaditvi, je prikazan v spodnji tabeli.

Odstotek bolnikov s presajenimi ledvicami s CMV boleznijo¹, ITT populacija^A v 12 mesecih

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

¹ CMV bolezen je definirana kot CMV sindrom ali tkivno-invazivni CMV.

² Potrjeni CMV je klinično potrjen primer CMV bolezni. Domnevalo se je, da ima bolnik CMV bolezen, če ni bilo ocene pri 52. tednu in potrditve CMV bolezni pred tem časovnim mejnikom.

^A Rezultati pri 24 mesecih so se ujemali z rezultati pri 12 mesecih: potrjena ali domnevna CMV bolezen se je pojavila pri 48,5 % v skupini, ki se je zdravila 100 dni v primerjavi s 34,2 % v skupini, ki se je zdravila 200 dni; razlika med zdravljenima skupinama je bila 14,3 % [3,2 % ; 25,3 %].

Občutno manj bolnikov s presajeno ledvico z visokim tveganjem je razvilo CMV bolezen po preventivnem zdravljenju CMV z valganciklovirjem do 200 dni po presaditvi v primerjavi z bolniki, ki so bili deležni preventivnega zdravljenja CMV z valganciklovirjem do 100 dni po presaditvi.

Stopnja preživetja presadka kot tudi pojav akutne zavrnitve, dokazane z biopsijo, je bila podobna v obeh zdravljenih skupinah. 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. V obdobju do 24 mesecev po presaditvi so poročali o štirih dodatnih primerih izgube presadka. Vsi so bili v skupini, ki se je zdravila 100 dni. Pogostost akutne zavrnitve, dokazane z biopsijo, pri 12 mesecih po presaditvi je bila 17,2 % (28/163) v skupini, ki se je zdravila 100 dni, in 11,0 % (17/155) v skupini, ki se je zdravila 200 dni. V obdobju 24 mesecev po presaditvi so poročali o enem dodatnem primeru v skupini, ki se je zdravila 200 dni.

Odpornost virusa

Virus, odporen na ganciklovir, se lahko pojavi po kroničnem zdravljenju z valganciklovirjem preko vrste mutacij virusnega gena za kinazo (UL97), ki omogoča monofosforilacijo ganciklovirja, in/ali virusnega gena za polimerazo (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 mutacijo gena UL97 so odporni samo na ganciklovir, medtem ko so virusi z mutacijo gena UL54 odporni na ganciklovir, a lahko kažejo tudi navzkrižno odpornost na druga protivirusna zdravila, ki vplivajo na virusno polimerazo.

Zdravljenje CMV retinitisa:

Genotipska analiza CMV-ja v izolatih polimorfonuklearnih levkocitov (PMNL), odvzetih 148 bolnikom s CMV retinitisom, ki so sodelovali v klinični študiji, je pokazala, da jih 2,2 %, 6,5 %, 12,8 % in 15,3 % vsebuje mutacije UL97 po 3, 6, 12 oziroma 18 mesecih zdravljenja z valganciklovirjem.

Preprečevanje CMV bolezni po presaditvi:

Primerjalna študija aktivnih učinkovin

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

V skupini 245 bolnikov, ki so bili randomizirani za prejetje valganciklovirja, so testirali vzorce 50 bolnikov, pri katerih so sumili na CMV bolezen in niso našli mutacij za odpornost. Izmed 127 bolnikov, ki so bili dodeljeni v primerjalno skupino za ganciklovir, so testirali 29 vzorcev bolnikov, kjer so sumili na CMV bolezen, pri kateri so našli dve mutaciji za odpornost, kar predstavlja 6,9 % pogostost pojava odpornosti.

Študija podaljšanja profilakse iz 100 dni na 200 dni po presaditvi

Izvedli so genotipsko analizo genov UL54 in UL97 iz virusa, odvzete 72 bolnikom, ki so ustrezali kriterijem analize odpornosti: bolniki, ki so imeli pozitivno količino virusa (>600 kopij/ml) ob koncu obdobja profilakse, in/ali bolniki s potrjeno CMV boleznijo do 12 mesecev (52 tednov) po presaditvi. Trije bolniki v vsaki skupini so imeli poznano mutacijo, ki povzroča odpornost na ganciklovir.

Pediatrična populacija

Zdravljenje CMV retinitisa

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

Preprečevanje CMV bolezni po presaditvi

Študija II. faze farmakokinetike in varnosti pri pediatričnih prejemnikih čvrstih organov (starih od 4 mesecev do 16 let, n = 63), ki so prejeli valganciklovir enkrat na dan do 100 dni v skladu z pediatričnim algoritmom odmerjanja (glejte poglavje 4.2), je dosegla izpostavljenost zdravlilu, primerljivo z odraslimi bolniki (glejte poglavje 5.2). Spremljanje bolnikov 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 virusa. Opaženi neželeni učinki na zdravilo so bili podobni kot pri odraslih (glejte poglavje 4.8).

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

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

V fazi I študije 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 bolnikih in odraslih, čeprav je bilo število bolnikov in izpostavljenost valganciklovirju v tej študiji omejeno.

Prirojena CMV 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 prirojeno CMV 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. Preostalim 5 bolnikom je večino časa študije prejelo ganciklovir intravensko. V drugi študiji so učinkovitost in varnost zdravljenja z valganciklovirjem v trajanju šestih tednov primerjali s šestimi meseci zdravljenja z valganciklovirjem pri 109 dojenčkih, starih od 2 do 30 dni, s simptomatsko prirojeno CMV 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 AIDS-om in CMV retinitisom ter bolnikih s presajenim čvrstim organom.

Sorazmernost odmerka glede na AUC ganciklovirja po uporabi valganciklovirja v razponu od 450 do 2.625 mg je bila dokazana le na poln želodec.

Absorpcija

Valganciklovir je predzdravilo ganciklovirja. Dobro se absorbira iz gastrointestinalnega trakta ter hitro in v veliki meri presnovi v črevesni steni in jetrih v ganciklovir. Sistemska izpostavljenost valganciklovirju je prehodna in nizka. Biološka razpoložljivost ganciklovirja po peroralnem jemanju valganciklovirja je približno 60 % v vseh preučevanih populacijah bolnikov. Posledično je izpostavljenost ganciklovirju podobna tisti po njegovem intravenskem odmerjanju (glejte spodaj). Za primerjavo je biološka razpoložljivost ganciklovirja po 1000 mg peroralnega odmerka ganciklovirja (v obliki kapsul) 6–8 %.

Valganciklovir pri HIV+, CMV+ bolnikih

Sistemska izpostavljenost HIV+, CMV+ bolnikov po odmerkih ganciklovirja dvakrat na dan in valganciklovirja za en teden je:

Parameter	Ganciklovir (5 mg/kg, intravensko) n = 18	Valganciklovir (900 mg, peroralno) n = 25	
		Ganciklovir	Valganciklovir
AUC (0 – 12 h) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	28,6 \pm 9,0	32,8 \pm 10,1	0,37 \pm 0,22
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	10,4 \pm 4,9	6,7 \pm 2,1	0,18 \pm 0,06

Dokazano je, da je učinkovitost ganciklovirja pri podaljševanju časa do napredovanja CMV 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 dnevnom peroralnem odmerku ganciklovirja in valganciklovirja:

Parameter	Ganciklovir (1000 mg trikrat na dan) n = 82	Valganciklovir (900 mg, peroralno) n = 161
		Ganciklovir
AUC (0–24 h) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	28,0 \pm 10,9	46,3 \pm 15,2
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	1,4 \pm 0,5	5,3 \pm 1,5

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

Vpliv hrane

Ko so bolniki jemali valganciklovir v priporočenem odmerku 900 mg s hrano, so opazili višje srednje vrednosti AUC ganciklovirja (približno 30 %) in srednje vrednosti C_{max} ganciklovirja (približno 14 %), kot če bi ga vzeli brez hrane. Tudi razlike med posamezniki pri izpostavljenosti ganciklovirju se zmanjšajo, če se valganciklovir jemlje s hrano. Valganciklovir se je v kliničnih študijah jemal samo s hrano, zato se priporoča jemanje valganciklovirja s hrano (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Zaradi hitre pretvorbe valganciklovirja v ganciklovir niso odkrili vezave valganciklovirja na beljakovine. Stanje volumna porazdelitve ganciklovirja v dinamičnem ravnovesju po intravenskem odmerku je bilo 0,680 \pm 0,161 l/kg (n = 114). Za intravenski ganciklovir volumen porazdelitve korelira s telesno maso pri vrednostih volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja v razponu od 0,54–0,87 l/kg. Ganciklovir prehaja v cerebrospinalno tekočino. Pri koncentracijah ganciklovirja od 0,5 do 51 $\mu\text{g}/\text{ml}$ je bila vezava na beljakovine v plazmi od 1 % do 2 %.

Biotransformacija

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

Izločanje

Po odmerjanju peroralnega valganciklovirja se učinkovina hitro hidrolizira do ganciklovirja. Ganciklovir se iz sistema obtoka izloča z glomerularno filtracijo in aktivno tubularno sekrecijo. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic se več kot 90 % intravensko apliciranega ganciklovirja v 24 urah pojavi v urinu nepresnovljenega. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic se po dosegu največje koncentracije ganciklovirja v plazmi po aplikaciji valganciklovirja koncentracija zmanjšuje z razpolovnim časom v razponu od 0,4 h do 2,0 h.

Farmakokinetika v posebnih kliničnih situacijah

Pediatrična populacija

V študiji farmakokinetike in varnosti faze II 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. Farmakokinetično modeliranje za to populacijo kaže, da je bila biološka razpoložljivost približno 60 %. Na očistek sta pozitivno vplivali tako velikost površine telesa kot ledvična funkcija. 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*	Pediatrična populacija			
	≥ 18 let (n = 160)	< 4 mesece (n = 14)	4 mesece – ≤ 2 leti (n = 17)	> 2 – < 12 let (n = 21)	≥ 12 let – 16 let (n = 25)
AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	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} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	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 po modificirani Schwartzovi formuli, in je bil izračunan po algoritmu odmerjanja, opisanem v poglavju 4.2.

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

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

FK parameter	Odrasli	Pediatrična populacija (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)
$AUC_{0-\infty}$ (mg h/l)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC_{12h} (mg h/l)	-	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

Ti podatki so preveč skopi za oblikovanje priporočil o učinkovitosti in odmerjanju pri pediatričnih bolnikih s prirojeno okužbo s CMV.

Starejši bolniki

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

Bolniki z okvaro ledvic

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

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

Ocenjeni očistek kreatinina (ml/min)	n	Navidezni očistek (ml/min)	AUC _{zadnja} (µg·h/ml) povprečje ± SD	Razpolovni čas (ure) povprečje ± SD
51-20	6	249 ± 99	49,5 ± 22,4	4,85 ± 1,4
21-50	6	136 ± 64	91,9 ± 43,9	10,2 ± 4,4
11-20	6	249 ± 99	223 ± 46	21,8 ± 5,2
≤ 10	6	249 ± 99	366 ± 66	67,5 ± 34

Poslabševanje delovanja ledvic je zmanjšalo očistek ganciklovirja iz valganciklovirja in končni razpolovni čas se je ustrezno podaljšal. Zato je treba bolnikom z okvaro ledvic odmerjanje prilagoditi (glejte 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. Pri teh bolnikih je namreč potreben manjši posamezni odmerek valganciklovirja, kot je v 450-mg tabletah. Zato se valganciklovir v obliki 450 mg filmsko obloženih tablet pri teh bolnikih ne sme uporabljati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Stabilni bolniki s presajenimi jetri

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

Bolniki z okvaro jeter

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

Bolniki s cistično fibrozo

V farmakokinetični študiji faze I pri bolnikih s presajenimi pljuči s cistično fibrozo (CF) ali brez nje je 31 bolnikov (16 s CF/15 brez CF) po presaditvi prejelo profilakso z valganciklovirjem v odmerku 900 mg/dan. Študija je pokazala, da cistična fibroza ni imela statistično značilnega vpliva na skupno povprečno sistemsko izpostavljenost ganciklovirju pri prejemnikih presajenih pljuč. 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.

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 primerljive z ali nižje od tistih pri ljudeh, ki so prejeli odmerke za začetno zdravljenje.

Ugotovljeni sta bili gonadotoksičnost (izguba celic testisa) in nefrotoksičnost (uremija, degeneracija celic), ki sta bili ireverzibilni; ter mielotoksičnost (anemija, nevtropenija, limfocitopenija) in toksičnost za prebavila (nekroza celic sluznice), ki sta bili reverzibilni.

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

Nadaljnje raziskave so pokazale, da je ganciklovir teratogen, embriotoksičen, da zavira spermatogenezo (t.j. zmanjša plodnost pri moških) in poslabša plodnost pri ženskah. Podatki na živalih kažejo, da se ganciklovir izloča v mleko doječih podgan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E460)
manitol (E421)
magnezijev stearat (E470b)
koloidni brezvodni silicijev dioksid (E551)
krospovidon tipa A (E1202)

Filmska obloga

Opadry Pink II 32K54870 vsebuje:
hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
laktoza monohidrat
triacetin (E1518)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Plastenke:

Zdravilo je treba uporabiti v 9 mesecih po prvem odprtju plastenke.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/ACLAR/PVC//aluminijeve pretisni omoti

Velikosti pakiranja: 10, 30 in 30x1, 60 in 60x1 tablet

60 ml bele plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) s sušilnim sredstvom (3 g) in z za otroke varnimi zaporkami iz polipropilena.

100 ml bele plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) s sušilnim sredstvom (3 g) in z za otroke varnimi zaporkami iz polipropilena.

Velikosti pakiranj:

60 ml plastenke iz HDPE: 30 filmsko obloženih tablet

100 ml plastenke iz HDPE: 60 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nizozemska

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

H/14/1907/001-007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 3. 11. 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 27. 1. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.12.2021