SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Valcyte 450 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 496,3 mg valganciklovirklorida, što odgovara 450 mg valganciklovira (kao slobodne baze).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Ružičaste, konveksne, ovalne filmom obložene tablete s otisnutom oznakom "VGC" na jednoj i "450" na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Valcyte je indiciran za uvodnu terapiju i terapiju održavanja kod citomegalovirusnog (CMV) retinitisa u odraslih bolesnika oboljelih od sindroma stečenog nedostatka imuniteta (AIDS).

Valcyte je indiciran za prevenciju CMV bolesti u CMV-negativnih odraslih bolesnika i djece (u dobi od rođenja do 18 godina) s presađenim solidnim organom od CMV-pozitivnog davatelja.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Oprez - Da bi se izbjeglo predoziranje, nužno je strogo se pridržavati preporučenog doziranja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.9).

Valganciklovir se nakon peroralne primjene brzo i opsežno metabolizira u ganciklovir. Peroralna doza valganciklovira od 900 mg dvaput dnevno terapijski je ekvivalentna intravenskoj dozi ganciklovira od 5 mg/kg primijenjenoj dvaput dnevno.

Liječenje citomegalovirusnog (CMV) retinitisa
Odrasli bolesnici

Uvodna terapija za CMV retinitis:
Za bolesnike s aktivnim CMV retinitisom preporučena doza valganciklovira iznosi 900 mg (dvije Valcyte tablete od 450 mg) dvaput dnevno tijekom 21 dana. Kad god je moguće, tablete treba uzimati s hranom. Produljena uvodna terapija može povećati rizik od toksičnosti za koštanu srž (vidjeti dio 4.4).

HALMED
06 - 02 - 2026
ODOBRENO

Terapija održavanja za CMV retinitis:
Nakon uvodne terapije ili u bolesnika s neaktivnim CMV retinitisom preporučena doza valganciklovira iznosi 900 mg (dvije Valcyte tablete od 450 mg) jedanput dnevno. Kad god je moguće, tablete treba uzimati s hranom. U bolesnika kod kojih dođe do pogoršanja retinitisa može se ponoviti uvodna terapija. Treba, međutim, obratiti pozornost na moguću rezistenciju virusa na lijek.

Trajanje terapije održavanja treba odrediti za svakog bolesnika pojedinačno.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Valcyte u liječenju CMV retinitisa nisu ustanovljene u odgovarajućim i dobro kontroliranim kliničkim ispitivanjima s pedijatrijskim bolesnicima.

Prevencija CMV bolesti u primatelja presatka solidnog organa

Odrasli bolesnici

U bolesnika s bubrežnim presatkom preporučena doza iznosi 900 mg (dvije Valcyte tablete od 450 mg) jedanput dnevno, a liječenje treba započeti u roku od 10 dana nakon presađivanja i nastaviti do 100. dana nakon presađivanja. Profilaksa se može nastaviti do 200. dana nakon presađivanja (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

U bolesnika s presađenim solidnim organom, osim bubrega, preporučena doza iznosi 900 mg (dvije Valcyte tablete od 450 mg) jedanput dnevno, a liječenje treba započeti u roku od 10 dana nakon presađivanja i nastaviti do 100. dana nakon presađivanja.

Kad god je moguće, tablete treba uzimati s hranom.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskih bolesnika s presađenim solidnim organom (od rođenja nadalje) u kojih postoji rizik od razvoja CMV bolesti, preporučena doza lijeka Valcyte primijenjena jedanput na dan određuje se na temelju tjelesne površine (engl. *body surface area,* BSA) i klirensa kreatinina (Clcr) dobivenoga modificiranom Schwartzovom formulom (ClcrS), a izračunava se uz pomoć sljedeće jednadžbe:

Pedijatrijska doza (mg) = 7 x BSA x ClcrS (vidjeti formule za BSA prema Mostelleru i za klirens kreatinina prema Schwartzu u nastavku).

Ako je klirens kreatinina izračunat prema Schwartzovoj formuli veći od 150 ml/min/1,73 m^2, u jednadžbu treba uvrstiti najveću vrijednost od 150 ml/min/1,73 m^2:

$$BSA\ prema\ Mostelleru\ \ (m^2) = \sqrt{\frac{visina\ (cm)\ x\ težina\ (kg)}{3600}}$$

HALMED
06 - 02 - 2026
ODOBRENO

$$\textit{klirens kreatinina prema Schwartzu (ml/min/1,73 m}^2\textit{)} = \frac{k \times \textit{visina (cm)}}{\textit{kreatinin u serumu (mg/dl)}}$$

gdje je k = 0,45* za bolesnike mlađe od 2 godine, 0,55 za dječake u dobi od 2 do < 13 godina i djevojčice u dobi od 2 do 16 godina te 0,7 za dječake u dobi od 13 do 16 godina. Za bolesnike starije od 16 godina vidjeti doziranje za odrasle bolesnike.

Navedene k-vrijednosti izračunate su na temelju Jaffeove metode mjerenja kreatinina u serumu i mogu zahtijevati korekciju kod primjene enzimskih metoda.

*Smanjenje k-vrijednosti možda će biti potrebno i u određenim subpopulacijama (npr. u pedijatrijskih bolesnika male porođajne težine).

U pedijatrijskih bolesnika s bubrežnim presatkom preporučenu dozu izraženu u mg koja se uzima jedanput na dan (7 x BSA x ClcrS) treba početi primjenjivati unutar 10 dana nakon presađivanja, a primjena se mora nastaviti do 200. dana nakon presađivanja.

U pedijatrijskih bolesnika koji su primili presadak nekog drugog solidnog organa osim bubrega, preporučenu dozu izraženu u mg koja se uzima jedanput na dan (7 x BSA x ClcrS) treba početi primjenjivati unutar 10 dana nakon presađivanja, a primjena se mora nastaviti do 100. dana nakon presađivanja.

Da bi se utvrdila stvarna doza koja se može primijeniti, sve izračunate doze treba zaokružiti na najbližih 25 mg. Ako je izračunata doza veća od 900 mg, treba primijeniti maksimalnu dozu od 900 mg. Poželjno je primjenjivati lijek u obliku oralne otopine jer ona omogućuje primjenu doze izračunate prema gore navedenoj formuli; međutim, mogu se primijeniti i Valcyte filmom obložene tablete ako izračunata doza ne odstupa od doza dostupnih u obliku tableta više od 10% i ako bolesnik može progutati tablete. Primjerice, ako je izračunata doza između 405 mg i 495 mg, može se uzeti jedna tableta od 450 mg.

Preporučuje se redovito kontrolirati razine kreatinina u serumu i uzeti u obzir promjene visine i tjelesne težine te po potrebi prilagoditi dozu tijekom razdoblja profilakse.

Upute za posebno doziranje

Pedijatrijska populacija:
Doziranje u pedijatrijskih bolesnika s presatkom solidnog organa je individualno, a temelji se na bolesnikovoj bubrežnoj funkciji i tjelesnoj površini.

Stariji bolesnici:
Sigurnost i djelotvornost u ovoj populaciji bolesnika nisu ustanovljene. Nisu provedena ispitivanja u odraslih osoba starijih od 65 godina. Budući da se bubrežni klirens smanjuje s dobi, kod primjene lijeka Valcyte u starijih osoba potrebno je posebno razmotriti status bubrežne funkcije (vidjeti tablicu u nastavku) (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega:
Potrebno je pomno pratiti razine serumskog kreatinina ili procijenjeni klirens kreatinina. Dozu je potrebno prilagoditi prema klirensu kreatinina, kako je prikazano u sljedećoj tablici (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

HALMED
06 - 02 - 2026
ODOBRENO

Procijenjena razina klirensa kreatinina (ml/min) može se povezati s vrijednostima kreatinina u serumu prema sljedećoj formuli:

$$\text{Za muškarce} = \frac{(140 - \text{dob [godine]}) \times (\text{tjelesna težina [kg]})}{(72) \times (0{,}011 \times \text{serumski kreatinin [mikromol/l]})}$$

Za žene = 0,85 × vrijednost za muškarce

Klirens kreatinina (ml/min)	Početna doza valganciklovira	Valganciklovir u dozi održavanja/prevencije
≥ 60	900 mg (2 tablete) dvaput dnevno	900 mg (2 tablete) jedanput dnevno
40 – 59	450 mg (1 tableta) dvaput dnevno	450 mg (1 tableta) jedanput dnevno
25 – 39	450 mg (1 tableta) jedanput dnevno	450 mg (1 tableta) svaka 2 dana
10 – 24	450 mg (1 tableta) svaka 2 dana	450 mg (1 tableta) dvaput tjedno
< 10	ne preporučuje se	ne preporučuje se

Bolesnici na hemodijalizi:
Za bolesnike na hemodijalizi (klirens kreatinina < 10 ml/min) ne može se dati preporuka za doziranje. Zbog toga se Valcyte filmom obložene tablete ne smiju primjenjivati u takvih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre:
Sigurnost i djelotvornost primjene Valcyte tableta u bolesnika s oštećenjem jetre nisu ustanovljene (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s teškom leukopenijom, neutropenijom, anemijom, trombocitopenijom i pancitopenijom:
Prije početka liječenja vidjeti dio 4.4.

Ako dođe do značajnog pada broja krvnih stanica tijekom liječenja lijekom Valcyte, potrebno je razmotriti liječenje hematopoetskim faktorima rasta i/ili izostavljanje doza (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Valcyte se primjenjuje peroralno i treba ga uzimati s hranom kad god je moguće (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijskim bolesnicima koji ne mogu progutati Valcyte filmom obložene tablete može se dati Valcyte prašak za oralnu otopinu.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka
Tablete se ne smiju lomiti niti drobiti. Budući da se smatra da je Valcyte potencijalno teratogen i kancerogen za ljude, pri rukovanju razlomljenim tabletama potreban je oprez (vidjeti dio 4.4). Izbjegavajte izravan kontakt kože ili sluznice s razlomljenim ili zdrobljenim tabletama. Ako ipak dođe do kontakta, kožu temeljito operite sapunom i vodom, a oči dobro isperite sterilnom vodom ili, ako je nemate, običnom vodom.

4.3 Kontraindikacije

HALMED
06 - 02 - 2026
ODOBRENO

Valcyte je kontraindiciran u bolesnika preosjetljivih na valganciklovir, ganciklovir ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Valcyte je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Križna reakcija preosjetljivosti
Zbog sličnosti kemijske strukture ganciklovira s onom aciklovira i penciklovira, moguća je križna reakcija preosjetljivosti između tih lijekova. Stoga je potreban oprez kada se Valcyte propisuje bolesnicima s poznatom preosjetljivošću na aciklovir ili penciklovir (ili njihove predlijekove: valaciklovir odnosno famciklovir).

Mutagenost, teratogenost, kancerogenost, plodnost i kontracepcija
Prije početka liječenja valganciklovirom bolesnice treba upozoriti na moguće rizike za plod. U ispitivanjima na životinjama ganciklovir je pokazao mutagena, teratogena i kancerogena svojstva, a djelovao je supresivno i na plodnost. Stoga Valcyte treba smatrati potencijalno teratogenim i kancerogenim za ljude te mogućim uzrokom prirođenih mana i raka (vidjeti dio 5.3). Na temelju kliničkih i nekliničkih ispitivanja, također se smatra vjerojatnim da Valcyte privremeno ili trajno inhibira spermatogenezu. Žene reproduktivne dobi treba upozoriti da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 30 dana nakon završetka liječenja. Muškarcima treba savjetovati da tijekom i najmanje 90 dana nakon završetka liječenja koriste mehaničku kontracepcijsku zaštitu, osim ako je sigurno da žena ne može zatrudnjeti (vidjeti dijelove 4.6, 4.8 i 5.3).

Valganciklovir dugoročno može biti kancerogen i reproduktivno toksičan.

Mijelosupresija
U bolesnika liječenih lijekom Valcyte (i ganciklovirom) zamijećene su teška leukopenija, neutropenija, anemija, trombocitopenija, pancitopenija, zatajenje koštane srži i aplastična anemija. Liječenje se ne smije započeti ako je apsolutni broj neutrofila manji od 500 stanica/µl, broj trombocita manji od 25000/µl ili ako je razina hemoglobina manja od 8 g/dl (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Kad profilaksa traje dulje od 100 dana, treba uzeti u obzir mogući rizik od pojave leukopenije i neutropenije (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.1).

Valcyte treba oprezno primjenjivati u bolesnika s otprije postojećom hematološkom citopenijom ili hematološkom citopenijom vezanom uz primjenu lijekova u anamnezi te u bolesnika koji primaju terapiju zračenjem.

Tijekom liječenja potrebno je redovito pratiti kompletnu krvnu sliku i broj trombocita. U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom i pedijatrijskih bolesnika možda će biti potreban intenzivniji hematološki nadzor, najmanje svaki puta kad bolesnik dođe na kontrolu u kliniku za transplantaciju. U bolesnika u kojih se javi teška leukopenija, neutropenija, anemija i/ili trombocitopenija preporučuje se razmotriti liječenje hematopoetskim faktorima rasta i/ili izostavljanje doza (vidjeti dio 4.2).

Razlika u bioraspoloživosti u odnosu na oralni ganciklovir
Bioraspoloživost ganciklovira nakon primjene jedne doze od 900 mg valganciklovira iznosi približno 60%, u usporedbi s približno 6% nakon peroralne primjene 1000 mg ganciklovira (u obliku kapsula). Prekomjerna izloženost gancikloviru može se povezati s nuspojavama opasnima po život. Zbog toga se pri uvođenju terapije, pri prijelazu s početne terapije na terapiju održavanja te u bolesnika koji bi s peroralnog oblika ganciklovira mogli prijeći na valganciklovir savjetuje pažljivo pridržavanje preporučene doze jer se Valcyte ne može mijenjati za kapsule ganciklovira po načelu "jedan za jedan".

HALMED
06 - 02 - 2026
ODOBRENO

Bolesnike koji prelaze s kapsula ganciklovira na Valcyte treba upozoriti na rizik od predoziranja ako uzmu više Valcyte tableta nego što im je propisano (vidjeti dijelove 4.2 i 4.9).

Oštećenje funkcije bubrega
U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega potrebno je izvršiti prilagodbu doze na temelju klirensa kreatinina (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Valcyte filmom obložene tablete ne smiju se primjenjivati u bolesnika koji su na hemodijalizi (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Primjena s drugim lijekovima
U bolesnika koji su uzimali imipenem/cilastatin i ganciklovir prijavljeni su napadaji. Valcyte se ne smije primjenjivati istodobno s imipenemom/cilastatinom, osim ako moguća korist nadilazi moguće rizike (vidjeti dio 4.5).

Bolesnike liječene lijekom Valcyte i (a) didanozinom, (b) lijekovima koji su poznati kao mijelosupresivi (npr. zidovudin) ili (c) tvarima koje utječu na funkciju bubrega treba pomno nadzirati kako bi se uočili mogući znakovi dodatne toksičnosti (vidjeti dio 4.5).

Kontrolirano kliničko ispitivanje primjene valganciklovira za profilaksu CMV bolesti u primatelja presatka, kako je detaljnije opisano u dijelu 5.1, nije obuhvaćalo bolesnike s presađenim plućima i crijevima. Stoga je iskustvo u ovih bolesnika oskudno.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije lijekova s valganciklovirom
Nisu provedena ispitivanja interakcija drugih lijekova s lijekom Valcyte *in vivo*. Budući da se valganciklovir opsežno i brzo metabolizira u ganciklovir, za valganciklovir se mogu očekivati interakcije tipične za ganciklovir.

Interakcije lijekova s ganciklovirom
Farmakokinetičke interakcije
Probenecid
Istodobna primjena probenecida s peroralnim oblikom ganciklovira rezultira statistički značajnim smanjenjem bubrežnog klirensa ganciklovira (20%), što dovodi do statistički značajno veće izloženosti (40%). Te su promjene u skladu s mehanizmom interakcije koji uključuje kompeticiju za bubrežnu tubularnu sekreciju. Stoga bolesnike koji uzimaju probenecid i valganciklovir treba pomno nadzirati kako bi se uočili mogući znakovi toksičnosti ganciklovira.

Didanozin
Utvrđeno je da su plazmatske koncentracije didanozina stalno povećane kada se on primjenjuje s intravenskim ganciklovirom. Pri intravenskoj primjeni u dozama od 5 i 10 mg/kg/dan primijećen je porast AUC-a didanozina u rasponu od 38% do 67%, što potvrđuje farmakokinetičku interakciju tijekom istodobne primjene tih lijekova. Nije bilo značajnog učinka na koncentracije ganciklovira. Bolesnike treba pomno nadzirati kako bi se uočili mogući znakovi toksičnosti didanozina, npr. pankreatitis (vidjeti dio 4.4).

Ostali antiretrovirusni lijekovi
Izoenzimi citokroma P450 ne igraju nikakvu ulogu u farmakokinetici ganciklovira. Zbog toga se ne očekuju farmakokinetičke interakcije s inhibitorima proteaze i nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze.

HALMED
06 - 02 - 2026
ODOBRENO

Farmakodinamičke interakcije

Imipenem/cilastatin

U bolesnika koji su istodobno uzimali imipenem/cilastatin i ganciklovir prijavljeni su napadaji, pa se ne može isključiti farmakodinamička interakcija između tih dvaju lijekova. Ovi se lijekovi ne smiju primjenjivati istodobno, osim ako moguća korist ne nadilazi moguće rizike (vidjeti dio 4.4).

Zidovudin

I zidovudin i ganciklovir mogu uzrokovati neutropeniju i anemiju. Tijekom istodobne primjene tih lijekova može doći do farmakodinamičke interakcije. Neki bolesnici možda neće podnositi istodobno liječenje punim dozama (vidjeti dio 4.4).

Moguće interakcije između lijekova

Moguća je povećana toksičnost kod istodobne primjene ganciklovira/valganciklovira i drugih lijekova za koje se zna da su mijelosupresivni ili da narušavaju bubrežnu funkciju. Među njih se ubrajaju analozi nukleozida (npr. zidovudin, didanozin, stavudin) i analozi nukleotida (npr. tenofovir, adefovir), imunosupresivi (npr. ciklosporin, takrolimus, mofetilmikofenolat), antineoplastici (npr. doksorubicin, vinblastin, vinkristin, hidroksiureja) i antiinfektivi (trimetoprim/sulfonamidi, dapson, amfotericin B, flucitozin, pentamidin). Dakle, istodobnu primjenu tih lijekova s valganciklovirom treba razmotriti samo ako moguće koristi nadmašuju moguće rizike (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

Zbog potencijalne reproduktivne toksičnosti i teratogenosti, ženama reproduktivne dobi mora se savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 30 dana nakon završetka liječenja. Muškarcima se mora savjetovati da tijekom liječenja i najmanje 90 dana nakon završetka liječenja valganciklovirom koriste mehaničku kontracepciju, osim ako je sigurno da žena ne može zatrudnjeti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

Trudnoća

Nije ustanovljena sigurnost primjene lijeka Valcyte u trudnica. Njegov aktivni metabolit ganciklovir lako prolazi kroz ljudsku posteljicu. Na temelju farmakološkog mehanizma djelovanja i reproduktivne toksičnosti zamijećene u ispitivanjima ganciklovira na životinjama (vidjeti dio 5.3) postoji teoretski rizik od teratogenosti u ljudi.

Valcyte se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako terapijska korist za majku nadmašuje mogući rizik od teratogenog učinka na plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ganciklovir u majčino mlijeko te se ne smije odbaciti ta mogućnost i mogućnost uzrokovanja ozbiljnih nuspojava kod dojenčeta. Podaci prikupljeni u životinja ukazuju na to da se ganciklovir izlučuje u mlijeko ženki štakora u laktaciji. Stoga se tijekom liječenja valganciklovirom dojenje mora prekinuti (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

Plodnost

Malo kliničko ispitivanje provedeno u primatelja bubrežnog presatka koji su primali Valcyte za profilaksu CMV bolesti do 200 dana pokazalo je utjecaj valganciklovira na spermatogenezu, uz smanjenu gustoću i pokretljivost sperme nakon završetka liječenja. Čini se da je taj učinak reverzibilan, pa se približno šest mjeseci nakon prekida primjene lijeka Valcyte srednja vrijednost gustoće i pokretljivosti sperme vratila na razinu usporedivu s onom opaženom u neliječenih kontrolnih ispitanika.

HALMED
06 - 02 - 2026
ODOBRENO

U ispitivanjima na životinjama ganciklovir je štetno utjecao na plodnost mužjaka i ženki miševa te se pokazalo da inhibira spermatogenezu i inducira atrofiju testisa u miševa, štakora i pasa pri dozama koje su se smatrale klinički važnima.

Na temelju kliničkih i nekliničkih ispitivanja, smatra se da bi ganciklovir (i valganciklovir) vjerojatno mogao uzrokovati privremenu ili trajnu inhibiciju spermatogeneze u ljudi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju ovog lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Tijekom primjene lijeka Valcyte i/ili ganciklovira prijavljene su nuspojave poput napadaja, omaglice i konfuzije. Ako do njih dođe, takve pojave mogu utjecati na zadatke koji zahtijevaju pozornost, uključujući sposobnost bolesnika da upravlja vozilima ili rukuje strojevima.

4.8 Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila

Valganciklovir je predlijek ganciklovira te se nakon peroralne primjene brzo i u velikoj mjeri metabolizira u ganciklovir. Poznate nuspojave vezane uz primjenu ganciklovira mogu se očekivati i kod primjene valganciklovira. Sve nuspojave lijeka opažene u kliničkim ispitivanjima valganciklovira već su bile opažene kod primjene ganciklovira. Stoga su u tablicu nuspojava u nastavku uključene nuspojave prijavljene kod primjene intravenskog ili peroralnog ganciklovira (ta formulacija više nije dostupna) kao i kod primjene valganciklovira.

Najozbiljnije i najčešće nuspojave lijeka u bolesnika liječenih valganicklovirom/ganciklovirom su hematološke reakcije, koje uključuju neutropeniju, anemiju i trombocitopeniju (vidjeti dio 4.4).

Učestalosti navedene u tablici nuspojava određene su na temelju objedinjene populacije bolesnika (n=1704) koji su primali terapiju održavanja ganciklovirom ili valganciklovirom. Izuzetak su anafilaktička reakcija, agranulocitoza i granulocitopenija, čije su učestalosti određene na temelju praćenja nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave se navode prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Učestalost je definirana kako slijedi: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000) i vrlo rijetko (< 1/10 000).

Ukupan sigurnosni profil ganciklovira/valganciklovira dosljedan je u populaciji s HIV infekcijom i onoj primatelja presadaka, izuzev odvajanja mrežnice, koje je prijavljeno samo u bolesnika koji su imali CMV retinitis. Međutim, postoje određene razlike u učestalosti nekih nuspojava. Valganciklovir je povezan s većim rizikom od proljeva nego intravenski oblik ganciklovira. Vrućica, infekcije čiji je uzročnik *Candida*, depresija, teška neutropenija (ABN < 500 µl) i kožne reakcije češće su prijavljeni u bolesnika s HIV infekcijom. Bubrežna i jetrena disfunkcija češće su prijavljene u primatelja presadaka organa.

b. Tablični prikaz nuspojava lijeka

Nuspojava lijeka (MedDRA) Organski sustav	**Kategorija učestalosti**
Infekcije i infestacije:	
infekcije čiji je uzročnik *Candida*, uključujući oralnu kandidijazu	vrlo često
infekcija gornjih dišnih putova	
sepsa	često

HALMED
06 - 02 - 2026
ODOBRENO

Nuspojava lijeka (MedDRA) Organski sustav	**Kategorija učestalosti**
gripa	
infekcija mokraćnih putova	
celulitis	
Poremećaji krvi i limfnog sustava:	
neutropenija	vrlo često
anemija	
trombocitopenija	često
leukopenija	
pancitopenija	
zatajenje koštane srži	manje često
aplastična anemija	rijetko
agranulocitoza*	
granulocitopenija*	
Poremećaji imunološkog sustava:	
preosjetljivost	često
anafilaktička reakcija*	rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane:	
smanjen tek	vrlo često
smanjena tjelesna težina	često
Psihijatrijski poremećaji:	
depresija	često
konfuzija	
anksioznost	
agitacija	manje često
psihotični poremećaj	
poremećeno razmišljanje	
halucinacije	
Poremećaji živčanog sustava:	
glavobolja	vrlo često
nesanica	često
periferna neuropatija	
omaglica	
parestezija	
hipoestezija	
napadaji	
disgeuzija (poremećaj okusa)	
tremor	manje često
Poremećaji oka:	
poremećaj vida	često
odvajanje mrežnice**	
zamućenja u vidnom polju	
bol u oku	
konjunktivitis	
makularni edem	
Poremećaji uha i labirinta:	
bol u uhu	često
gluhoća	manje često

HALMED
06 - 02 - 2026
ODOBRENO

Nuspojava lijeka (MedDRA) Organski sustav	**Kategorija učestalosti**
***Srčani poremećaji**:*	
aritmije	manje često
***Krvožilni poremećaji**:*	
hipotenzija	često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:	
kašalj	vrlo često
dispneja	
Poremećaji probavnog sustava:	
proljev	vrlo često
mučnina	
povraćanje	
bol u abdomenu	
dispepsija	često
flatulencija	
bol u gornjem dijelu abdomena	
konstipacija	
ulceracija u ustima	
disfagija	
distenzija abdomena	
pankreatitis	
Poremećaji jetre i žuči:	
povišena razina alkalne fosfataze u krvi	često
poremećaj jetrene funkcije	
povišena razina aspartat aminotransferaze	
povišena razina alanin aminotransferaze	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva:	
dermatitis	vrlo često
noćno znojenje	često
pruritus	
osip	
alopecija	
suha koža	manje često
urtikarija	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:	
bol u leđima	često
mialgija	
artralgija	
mišićni spazmi	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:	
oštećenje bubrežne funkcije	često
smanjen bubrežni klirens kreatinina	
povišene razine kreatinina u krvi	
zatajenje bubrega	manje često
hematurija	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:	
neplodnost u muškaraca	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:	

HALMED
06 - 02 - 2026
ODOBRENO

Nuspojava lijeka (MedDRA) Organski sustav	**Kategorija učestalosti**
vrućica	vrlo često
umor	
bol	često
zimica	
malaksalost	
astenija	
bol u prsištu	manje često

** Učestalost tih nuspojava utvrđena je na temelju praćenja nakon stavljanja lijeka u promet.*
***Odvajanje mrežnice prijavljeno je samo u bolesnika zaraženih HIV-om koji su primali liječenje za CMV retinitis*

Opis odabranih nuspojava
Neutropenija
Rizik od neutropenije nije moguće predvidjeti na temelju broja neutrofila prije početka liječenja. Neutropenija obično nastupa tijekom prvog ili drugog tjedna uvodnog liječenja. Broj stanica obično se normalizira unutar 2 – 5 dana nakon prekida primjene lijeka ili smanjenja doze (vidjeti dio 4.4).

Trombocitopenija
Bolesnici s niskim početnim brojem trombocita (< 100 000 stanica/ml) imaju povećan rizik od razvoja trombocitopenije. Bolesnici s jatrogenom imunosupresijom izazvanom liječenjem imunosupresivima izloženi su većem riziku od trombocitopenije nego bolesnici oboljeli od AIDS-a (vidjeti dio 4.4). Teška trombocitopenija može biti povezana s krvarenjem koje može biti opasno po život.

Utjecaj trajanja liječenja ili indikacije na nuspojave
Teška neutropenija (ABN < 500 stanica/µl) češće se javlja u bolesnika s CMV retinitisom (14%) koji se liječe valganciklovirom, intravenskim ganciklovirom ili peroralnim ganciklovirom nego u bolesnika s presađenim solidnim organom koji primaju valganciklovir ili peroralni ganciklovir. U bolesnika koji su primali valganciklovir ili peroralni ganciklovir do 100. dana nakon presađivanja incidencija teške neutropenije iznosila je 5% odnosno 3%, dok je u bolesnika koji su primali valganciklovir do 200. dana nakon presađivanja incidencija teške neutropenije iznosila 10%.

I uz valganciklovir i uz peroralni ganciklovir zabilježen je veći porast razine kreatinina u serumu u bolesnika s presatkom solidnog organa koji su primali liječenje do 100. ili 200. dana nakon presađivanja nego u bolesnika s CMV retinitisom. Međutim, bolesnici s presatkom solidnog organa često imaju narušenu bubrežnu funkciju.

Kada je u visokorizičnih bolesnika s bubrežnim presatkom profilaksa produljena na do 200 dana, ukupan sigurnosni profil lijeka Valcyte nije se promijenio. Incidencija prijavljenih slučajeva leukopenije bila je nešto viša u skupini koja je lijek primala tijekom 200 dana, dok je incidencija neutropenije, anemije i trombocitopenije bila slična u obje skupine.

c. Pedijatrijska populacija

Valcyte je ispitivan u 179 pedijatrijskih bolesnika s presatkom solidnog organa u kojih je postojao rizik od razvoja CMV bolesti (u dobi od 3 tjedna do 16 godina) te u 133 novorođenčadi sa simptomatskom prirođenom CMV bolešću (u dobi od 2 do 31 dana), pri čemu se izloženost gancikloviru kretala u rasponu od 2 do 200 dana.

HALMED
06 - 02 - 2026
ODOBRENO

Najčešće prijavljivane nuspojave liječenja u pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima bile su proljev, mučnina, neutropenija, leukopenija i anemija.

Među bolesnicima koji su primili presadak solidnog organa, ukupan sigurnosni profil bio je sličan u pedijatrijskih i odraslih bolesnika. Incidencija prijavljenih slučajeva neutropenije bila je nešto veća u dvama ispitivanjima provedenima s pedijatrijskim bolesnicima koji su primili presadak solidnog organa u odnosu na odrasle bolesnike, ali nije postojala korelacija između neutropenije i infektivnih nuspojava u pedijatrijskih bolesnika. Povećan rizik od citopenija u novorođenčadi i dojenčadi zahtijeva pažljivo praćenje broja krvnih stanica u tim dobnim skupinama (vidjeti dio 4.4).

U pedijatrijskih bolesnika s bubrežnim presatkom produljenje izloženosti valganciklovіru na 200 dana nije bilo povezano s ukupnim povećanjem incidencije nuspojava. Incidencija teške neutropenije (ABN < 500/µl) bila je veća u pedijatrijskih bolesnika s bubrežnim presatkom koji su liječeni do 200. dana nego u pedijatrijskih bolesnika s bubrežnim presatkom koji su liječeni do 100. dana i odraslih bolesnika s bubrežnim presatkom liječenih do 100. ili 200. dana (vidjeti dio 4.4).

Dostupni su samo ograničeni podaci o liječenju lijekom Valcyte u novorođenčadi i dojenčadi sa simptomatskom prirođenom CMV infekcijom, ali se čini da je sigurnosni profil u skladu s poznatim sigurnosnim profilom valganciklovira/ganciklovira.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Iskustva s predoziranjem valganciklovirom i intravenskim ganciklovirom
Očekuje se da bi predoziranje valganciklovirom moglo rezultirati povećanom toksičnošću za bubrege (vidjeti dio 4.2 i dio 4.4).

Izvješća o slučajevima predoziranja intravenski primijenjenim ganciklovirom, od kojih su neki imali smrtni ishod, prikupljena su tijekom kliničkih ispitivanja i iskustava nakon stavljanja lijeka u promet. U nekima od tih slučajeva nisu prijavljene nuspojave. Većina bolesnika imala je jednu ili više od sljedećih nuspojava:

- *hematološka toksičnost:* mijelosupresija, uključujući pancitopeniju, zatajenje koštane srži, leukopeniju, neutropeniju, granulocitopeniju
- *hepatotoksičnost:* hepatitis, poremećaj funkcije jetre
- *bubrežna toksičnost*: pogoršanje hematurije u bolesnika s otprije postojećim oštećenjem bubrega, akutno oštećenje bubrega, povišena razina kreatinina
- *gastrointestinalna toksičnost:* bol u abdomenu, proljev, povraćanje
- *neurotoksičnost*: generalizirani tremor, napadaji

Hemodijaliza i hidracija mogu biti korisne za snižavanje razine lijeka u krvnoj plazmi bolesnika koji prime preveliku dozu valganciklovira (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

HALMED
06 - 02 - 2026
ODOBRENO

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje sustavnih virusnih infekcija, nukleozidi i nukleotidi, isključujući inhibitore reverzne transkriptaze, ATK oznaka : J05A B14

Mehanizam djelovanja

Valganciklovir je L-valil ester (predlijek) ganciklovira. Nakon peroralne primjene valganciklovir se brzo i u velikoj mjeri metabolizira do ganciklovira uz pomoć crijevnih i jetrenih esteraza. Ganciklovir je sintetski analog 2'-deoksigvanozina koji inhibira replikaciju virusa herpesa *in vitro* i *in vivo*. Osjetljivi ljudski virusi uključuju ljudski citomegalovirus (HCMV), herpes simpleks virus tip 1 i tip 2 (HSV-1 i HSV-2), ljudske herpes viruse 6, 7 i 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barrov virus (EBV), varičela-zoster virus (VZV) i virus hepatitisa B (HBV).

U stanicama zaraženima CMV-om ganciklovir se u početku fosforilira u ganciklovirfosfat uz pomoć virusne proteinske kinaze, pUL97. Djelovanjem staničnih kinaza odvija se daljnja fosforilacija u ganciklovir trifosfat, koji se zatim polako metabolizira unutar stanice. Za metabolizam trifosfata dokazano je da poluvrijeme trifosfata u stanicama zaraženima HSV-om iznosi 18 sati, a u stanicama zaraženima HCMV-om 6 do 24 sata nakon uklanjanja izvanstaničnog ganciklovira. Budući da fosforilacija uvelike ovisi o virusnoj kinazi, fosforilacija ganciklovira uglavnom se odvija u stanicama zaraženima virusom.

Virustatsko djelovanje ganciklovira posljedica je inhibicije sinteze virusne DNK putem: (a) kompetitivne inhibicije inkorporiranja deoksigvanozin trifosfata u DNK uz pomoć virusne DNK polimeraze i (b) inkorporiranja ganciklovir trifosfata u virusnu DNK, što zaustavlja ili jako ograničava daljnje produljivanje virusne DNK.

Antivirusna aktivnost

Antivirusna aktivnost in vitro, mjerena kao IC_{50} ganciklovira u djelovanju na CMV kreće se u rasponu od 0,08 μM (0,02 μg/ml) do 14 μM (3,5 μg/ml).

Kliničko antivirusno djelovanje lijeka Valcyte potvrđeno je u liječenju bolesnika s AIDS-om kojima je tek dijagnosticiran CMV retinitis. Prisutnost CMV-a u urinu smanjena je s 46% (32/69) bolesnika na početku ispitivanja na 7% (4/55) bolesnika nakon četiri tjedna liječenja lijekom Valcyte.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

Odrasli bolesnici
Liječenje CMV retinitisa:
U jednom su ispitivanju bolesnici s novodijagnosticiranim CMV retinitisom randomizirani na uvodnu terapiju lijekom Valcyte u dozi od 900 mg dvaput dnevno ili intravenski primijenjenim ganciklovirom u dozi od 5 mg/kg dvaput dnevno. Udio bolesnika s fotografski potvrđenom progresijom CMV retinitisa nakon četiri tjedna bio je podjednak u obje skupine: 7/70 bolesnika koji su intravenski primali ganciklovir i 7/71 bolesnika koji su primali valganciklovir.

Nakon uvodne terapije svi su bolesnici iz ovog ispitivanja primali terapiju održavanja lijekom Valcyte u dozi od 900 mg jedanput dnevno. Srednje vrijeme (medijan) od randomizacije do progresije CMV retinitisa u skupini koja je primala i uvodnu i terapiju održavanja lijekom Valcyte iznosilo je 226 (160) dana, a u skupini koja je uvodno liječena intravenskim ganciklovirom i primala terapiju održavanja lijekom Valcyte 219 (125) dana.

HALMED
06 - 02 - 2026
ODOBRENO

Prevencija CMV bolesti u bolesnika s presatkom:
Provedeno je dvostruko slijepo, dvostruko maskirano kliničko ispitivanje s aktivnim usporednim lijekom u primatelja presatka srca, jetre i bubrega (u ispitivanje nisu uključeni bolesnici s plućnim i gastrointestinalnim presatkom) koji su imali visok rizik od razvoja CMV bolesti (D+/P-) i koji su primali ili Valcyte (900 mg jedanput dnevno) ili peroralni ganciclovir (1000 mg triput dnevno), počevši najkasnije unutar 10 dana nakon presađivanja pa sve do 100. dana nakon presađivanja. Incidencija CMV bolesti (CMV sindrom i invazivna bolest tkiva) tijekom prvih 6 mjeseci nakon presađivanja iznosila je 12,1% u skupini koja je primala Valcyte (n = 239) odnosno 15,2% u skupini koja je peroralno uzimala ganciklovir (n = 125). Najveći broj slučajeva bolesti dogodio se nakon prestanka profilakse (nakon 100. dana), a u prosjeku su nastupali kasnije u skupini koja je primala valganciklovir nego u skupini koja je peroralno uzimala ganciklovir. Incidencija akutnog odbacivanja u prvih 6 mjeseci iznosila je 29,7% u bolesnika u skupini liječenoj valganciklovirom i 36,0% u skupini liječenoj oralnim ganciklovirom, dok je incidencija gubitka presatka bila jednaka u obje skupine i iznosila 0,8%.

Provedeno je dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u 326 bolesnika s bubrežnim presatkom i visokim rizikom od CMV bolesti (D+/P-) kako bi se ispitala djelotvornost i sigurnost produljenja CMV profilakse lijekom Valcyte sa 100 na 200 dana nakon presađivanja. Bolesnici su bili randomizirani (1:1) u skupinu koja je primala Valcyte tablete (900 mg jedanput dnevno) počevši unutar 10 dana od presađivanja do 200. dana nakon presađivanja ili u skupinu koja je Valcyte tablete primala do 100. dana nakon presađivanja, nakon čega je slijedilo 100 dana primjene placeba.

Udio bolesnika u kojih se razvila CMV bolest tijekom prvih 12 mjeseci nakon presađivanja prikazan je u tablici u nastavku.

Udio bolesnika s bubrežnim presatkom i CMV bolešću[1], ITT populacija[A] tijekom 12 mjeseci

	Valganciklovir **900 mg jedanput dnevno** **100 dana** **(N = 163)**	**Valganciklovir** **900 mg jedanput dnevno** **200 dana** **(N = 155)**	**Razlika između liječenih skupina**
Bolesnici s potvrđenom CMV bolešću[2] ili sumnjom na CMV bolest	71 (43,6%) [35,8% ; 51,5%]	36 (23,2%) [16,8% ; 30,7%]	20,3% [9,9% ; 30,8%]
Bolesnici s potvrđenom CMV bolešću	60 (36,8%) [29,4% ; 44,7%]	25 (16,1%) [10,7% ; 22,9%]	20,7% [10,9% ; 30,4%]

[1] CMV bolest definira se kao CMV sindrom ili invazivna CMV bolest tkiva. [2] Potvrđeni CMV je klinički potvrđen slučaj CMV bolesti. Pretpostavlja se da bolesnici imaju CMV bolest ako procjena nije provedena u 52. tjednu i CMV bolest nije potvrđena prije te vremenske točke.
[A] Rezultati dobiveni za 24 mjeseca u skladu su s rezultatima dobivenima za 12 mjeseci: Potvrđena CMV bolest ili sumnja na CMV bolest u skupini liječenoj do 100. dana nakon presađivanja iznosi 48,5 % odnosno 34,2 % u skupini liječenoj 200 dana nakon presađivanja; razlika između skupina iznosila je 14,3% [3,2%; 25,3%].
(ITT populacija = populacija bolesnika predviđenih za liječenje)

CMV bolest se razvila u znatno manjeg broja visokorizičnih bolesnika s bubrežnim presatkom nakon CMV profilakse lijekom Valcyte do 200. dana nakon presađivanja, u usporedbi s bolesnicima koji su CMV profilaksu lijekom Valcyte primali do 100. dana nakon presađivanja.

Stopa preživljenja presatka kao i incidencija akutnog odbacivanja presatka dokazanog biopsijom bile su slične u obje liječene skupine. Stopa preživljenja presatka 12 mjeseci nakon presađivanja iznosila je 98,2% (160/163) kod profilaktičke primjene u trajanju od 100 dana te 98,1% (152/155) kod profilaktičke primjene u trajanju od 200 dana. U razdoblju do 24 mjeseca nakon presađivanja prijavljena su četiri dodatna slučaja gubitka presatka, i to u skupini liječenoj 100 dana nakon presađivanja. Incidencija akutnog odbacivanja dokazanog biopsijom 12 mjeseci nakon presađivanja iznosila je 17,2% (28/163) kod

HALMED
06 - 02 - 2026
ODOBRENO

profilaktičke primjene u trajanju od 100 dana te 11,0% (17/155) kod profilaktičke primjene u trajanju od 200 dana. U razdoblju do 24 mjeseca nakon presađivanja prijavljen je jedan dodatni slučaj akutnog odbacivanja presatka dokazanog biopsijom u skupini koja je liječena 200 dana nakon presađivanja.

Otpornost virusa

Virus otporan na ganciklovir može se pojaviti nakon kronične primjene valganciklovira putem niza mutacija virusnog gena za kinazu (UL97), koji omogućuje monofosforilaciju ganciklovira i/ili virusnog gena za polimeraze (UL54). U kliničkim izolatima, sedam kanoničkih supstitucija gena UL97: M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S i C603W predstavljaju najčešće prijavljene supstitucije povezane s otpornošću na ganciklovir. Virusi s mutacijom gena UL97 otporni su samo na ganciklovir, dok su virusi s mutacijom gena UL54 otporni na ganciklovir, ali mogu pokazivati križnu otpornost na druge antivirotike koji djeluju na virusnu polimerazu.

Liječenje CMV retinitisa:
Genotipska analiza CMV-a u izolatima polimorfonuklearnih leukocita (PMNL) uzetima od 148 bolesnika s CMV retinitisom uključenih u jedno kliničko ispitivanje pokazala je prisutnost mutacije gena UL97 u 2,2% izolata nakon tri mjeseca liječenja valganciklovirom, u njih 6,5% nakon šest mjeseci liječenja, u 12,8% nakon 12 mjeseci liječenja te u 15,3% nakon 18 mjeseci liječenja valganciklovirom.

Prevencija CMV bolesti u bolesnika s presatkom:
Ispitivanje s aktivnim usporednim lijekom
Otpornost je ispitana genotipskom analizom CMV-a u PMNL uzorcima uzetima ili 100. dana (završetak profilakse ispitivanim lijekom) ili, u slučaju sumnje na CMV bolest, do 6 mjeseci nakon presađivanja. Od 245 bolesnika randomiziranih da primaju valganciklovir, za testiranje je bilo dostupno 198 uzoraka uzetih 100. dana i nisu primijećene mutacije koje uzrokuju rezistenciju na ganciklovir. Ovo je usporedivo s nalazom dviju mutacija odgovornih za rezistenciju na ganciklovir koje su otkrivene u 103 ispitana uzorka (1,9%) iz usporedne skupine koja je peroralno primala ganciklovir.

Od 245 bolesnika randomiziranih da primaju valganciklovir, ispitani su uzorci uzeti od 50 bolesnika za koje se sumnjalo da imaju CMV bolest i nisu primijećene mutacije odgovorne za rezistenciju. Od 127 bolesnika iz skupine koja je uzimala ganciklovir kao usporedni lijek, ispitani su uzorci uzeti od 29 bolesnika za koje se sumnjalo da imaju CMV bolest te su uočene dvije mutacije odgovorne za rezistenciju, na osnovu čega incidencija rezistencije iznosi 6,9%.

Ispitivanje produljenja profilakse sa 100 na 200 dana nakon presađivanja
Genotipska analiza je provedena na virusnim genima UL54 i UL97 virusa izoliranih od 72 bolesnika koji su zadovoljili kriterije za analizu rezistencije: imali su pozitivno virusno opterećenje (> 600 kopija/ml) na kraju profilakse i/ili potvrđenu CMV bolest do 12 mjeseci (52 tjedna) nakon presađivanja. Tri su bolesnika u svakoj liječenoj skupini imala utvrđenu mutaciju koja uzrokuje rezistenciju na ganciklovir.

Pedijatrijska populacija

Liječenje CMV retinitisa:
Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu provođenja ispitivanja lijeka Valcyte u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju infekcije uzrokovane CMV-om u imunokompromitiranih bolesnika (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Prevencija CMV bolesti u bolesnika s presatkom:
U kliničkom ispitivanju faze II u kojemu su se ispitivale farmakokinetika i sigurnost primjene u djece s presatkom solidnog organa (u dobi od 4 mjeseca do 16 godina, n=63) koja su primala valganciklovir jedanput dnevno najdulje 100 dana u skladu s algoritmom doziranja za pedijatrijske bolesnike (vidjeti

HALMED
06 - 02 - 2026
ODOBRENO

dio 4.2), postignuta izloženost lijeku bila je slična onoj u odraslih bolesnika (vidjeti dio 5.2). Razdoblje praćenja nakon liječenja trajalo je 12 tjedana. Početni serološki status davatelja (D) i primatelja (P) s obzirom na CMV bio je D+/P- u 40% slučajeva, D+/P+ u 38% slučajeva, D-/P+ u 19% slučajeva te D-/P- u 3% slučajeva. Prisutnost CMV-a prijavljena je u 7 bolesnika. Zabilježene nuspojave lijeka bile su slične naravi kao one u odraslih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

U ispitivanju podnošljivosti faze IV u pedijatrijskih bolesnika s bubrežnim presatkom (u dobi od 1 do 16 godina, n=57) koji su primali valganciklovir jedanput na dan tijekom najviše 200 dana prema algoritmu doziranja (vidjeti dio 4.2) utvrđena je niska incidencija CMV-a. Razdoblje praćenja nakon liječenja trajalo je 24 tjedna. Početni serološki status davatelja (D) i primatelja (P) s obzirom na CMV bio je D+/P+ u 45% slučajeva, D+/P- u 39% slučajeva, D-/P+ u 7% slučajeva, D-/P- u 7% slučajeva te ND/P+ u 2% slučajeva. CMV viremija prijavljena je u 3 bolesnika, dok se u jednoga bolesnika sumnjalo na CMV sindrom, ali on nije potvrđen testom lančane reakcije polimerazom (PCR) na CMV u središnjem laboratoriju. Zabilježene nuspojave na lijek bile su slične naravi kao one u odraslih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Ovi podaci podupiru ekstrapolaciju podataka o djelotvornosti u odraslih bolesnika na djecu te omogućuju davanje preporuka za doziranje u pedijatrijskih bolesnika.

U ispitivanju faze I, u kojemu su se ispitivale farmakokinetika i sigurnost lijeka u bolesnika sa srčanim presatkom (u dobi od 3 tjedna do 125 dana, n=14) koji su primili jednu dnevnu dozu valganciklovira u skladu s algoritmom doziranja za pedijatrijske bolesnike (vidjeti dio 4.2) 2 uzastopna dana, postignuta izloženost lijeku bila je slična onoj u odraslih bolesnika (vidjeti dio 5.2). Razdoblje praćenja nakon liječenja trajalo je 7 dana. Sigurnosni profil bio je sukladan ostalim ispitivanjima provedenima u pedijatrijskih i odraslih bolesnika, iako su u ovome ispitivanju broj bolesnika i izloženost valganciklovir bili ograničeni.

Prirođen CMV
Djelotvornost i sigurnost ganciklovira i/ili valganciklovira ispitivane su u dvama ispitivanjima u novorođenčadi i dojenčadi s prirođenom simptomatskom infekcijom CMV-om.

U prvome su ispitivanju farmakokinetika i sigurnost primjene jedne doze valganciklovira (u rasponu od 14-16-20 mg/kg) ispitane u 24 novorođena djeteta (u dobi od 8 do 34 dana) sa simptomatskom prirođenom CMV bolešću (vidjeti dio 5.2). Novorođenčad je 6 tjedana primala antivirusno liječenje, pri čemu je 19 od 24 bolesnika primalo valganciklovir peroralno najdulje četiri tjedna, dok su tijekom preostala dva tjedna primali intravenski ganciklovir. Preostalih 5 bolesnika je tijekom najvećeg dijela ispitivanja intravenski primalo ganciklovir. U drugome su ispitivanju ispitivane djelotvornost i sigurnost liječenja valganciklovirom u trajanju od šest tjedana u odnosu na liječenje valganciklovirom u trajanju od 6 mjeseci u 109 novorođenčadi u dobi od 2 do 30 dana sa simptomatskom prirođenom CMV bolešću. Sva novorođenčad primala je peroralni valganciklovir u dozi od 16 mg/kg dvaput na dan tijekom 6 tjedana. Nakon 6 tjedana liječenja novorođenčad je randomizirana u omjeru 1:1 za nastavak liječenja valganciklovirom u istoj dozi ili za primjenu istovjetne doze placeba do ukupno 6 mjeseci liječenja.

Trenutno se ne preporučuje primjena valganciklovira u ovoj indikaciji. Dizajn ispitivanja i dobiveni rezultati nisu dovoljni da bi se mogli donijeti odgovarajući zaključci o djelotvornosti i sigurnosti primjene valganciklovira.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva valganciklovira ispitana su u HIV- i CMV-seropozitivnih bolesnika, u bolesnika oboljelih od AIDS-a i CMV retinitisa te u bolesnika s presađenim solidnim organom**.**

HALMED
06 - 02 - 2026
ODOBRENO

Proporcionalnost doze s obzirom na AUC ganciklovira nakon primjene valganciklovira u rasponu doza od 450 do 2625 mg dokazana je samo kada je lijek primijenjen s hranom.

Apsorpcija
Valganciklovir je predlijek ganciklovira. Dobro se apsorbira iz probavnog trakta te se brzo i u velikoj mjeri metabolizira u ganciklovir u stijenci crijeva i u jetri. Sistemska izloženost valganciklovira prolazna je i mala. Bioraspoloživost ganciklovira iz peroralno primijenjenog valganciklovira iznosi približno 60% u svim ispitanim skupinama bolesnika, a rezultantna izloženost ganciklovira slična je onoj nakon intravenske primjene istog lijeka (vidjeti u nastavku). Radi usporedbe, bioraspoloživost ganciklovira nakon peroralne primjene 1000 mg ganciklovira (u obliku kapsula) iznosi 6 – 8%.

Valganciklovir u HIV pozitivnih i CMV pozitivnih bolesnika:
Sistemska izloženost HIV pozitivnih i CMV pozitivnih bolesnika nakon primjene ganciklovira i valganciklovira dvaput dnevno tijekom jednog tjedna je:

Parametar	Ganciklovir (5 mg/kg, i.v.) n = 18	Valganciklovir (900 mg, peroralno) n = 25	
		Ganciklovir	Valganciklovir
AUC (0 – 12 sati) (µg.sat/ml)	28,6 ± 9,0	32,8 ± 10,1	0,37 ± 0,22
C_{max} (µg/ml)	10,4 ± 4,9	6,7 ± 2,1	0,18 ± 0,06

Pokazalo se da je djelotvornost ganciklovira s obzirom na produljenje vremena do progresije CMV retinitisa u korelaciji sa sistemskom izloženošću lijeku (AUC).

Valganciklovir u bolesnika s presatkom solidnog organa:
U stanju dinamičke ravnoteže, sistemska izloženost ganciklovira u bolesnika s presađenim solidnim organom nakon svakodnevne peroralne primjene ganciklovira i valganciklovira iznosi:

Parametar	Ganciklovir (1000 mg triput dnevno) n = 82	Valganciklovir (900 mg, jedanput dnevno) n = 161
		Ganciklovir
AUC (0 – 24 sati) (µg.sat/ml)	28,0 ± 10,9	46,3 ± 15,2
C_{max} (µg/ml)	1,4 ± 0,5	5,3 ± 1,5

Sistemska izloženost ganciklovira u bolesnika s presatkom srca, bubrega ili jetre bila je podjednaka i nakon peroralne primjene valganciklovira prema algoritmu doziranja prilagođenom bubrežnoj funkciji.

Utjecaj hrane:
Kod primjene valganciklovira u preporučenoj dozi od 900 mg s hranom opažene su više srednje vrijednosti AUC ganciklovira (oko 30%) i više srednje vrijednosti C_{max} ganciklovira (oko 14%) nego ako se on primjenjuje natašte. Isto tako, kad se Valcyte primjenjuje s hranom, smanjuju se interindividualne varijacije u izloženosti ganciklovira. Valcyte se u kliničkim ispitivanjima uvijek primjenjivao s hranom. Stoga se preporučuje primjena lijeka Valcyte s hranom (vidjeti dio 4.2).

HALMED
06 - 02 - 2026
ODOBRENO

Distribucija
Zbog brze pretvorbe valganciklovira u ganciklovir nije opaženo vezivanje valganciklovira za proteine. Volumen distribucije (V_d) ganciklovira u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene iznosio je 0,680 ± 0,161 l/kg (n=114). Volumen distribucije intravenskog ganciklovira u korelaciji je s tjelesnom težinom, pri čemu se vrijednosti volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže kreću u rasponu od 0,54 do 0,87 l/kg. Ganciklovir prodire u cerebrospinalnu tekućinu. Vezivanje ganciklovira za proteine plazme iznosilo je 1 – 2% pri koncentracijama od 0,5 do 51 µg/ml.

Biotransformacija
Valganciklovir se brzo i u velikoj mjeri metabolizira u ganciklovir; nisu otkriveni drugi metaboliti. Sam ganciklovir ne metabolizira se u značajnoj mjeri.

Eliminacija
Nakon peroralne primjene valganciklovira lijek se brzo hidrolizira u ganciklovir. Ganciklovir se eliminira iz sistemske cirkulacije glomerularnom filtracijom i aktivnom tubularnom sekrecijom. U bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom više od 90% intravenski primijenjenog ganciklovira pronađeno je u nemetaboliziranom obliku u mokraći unutar 24 sata.

Poluvrijeme eliminacije ganciklovira nakon primjene valganciklovira jednom dnevno bilo je 4,1 ± 0,9 sati (prosjek ± SD) u HIV pozitivnih ili CMV pozitivnih odraslih bolesnika. Poluvrijeme eliminacije ganciklovira nakon primjene valganciklovira jednom dnevno u odraslih bolesnika s transplantiranim solidnim organom vidjeti u tablici u nastavku.

Farmakokinetika u posebnim kliničkim situacijama

Pedijatrijska populacija
U kliničkom ispitivanju faze II, u kojemu su se ispitivale farmakokinetika i sigurnost primjene u djece s presatkom solidnog organa (u dobi od 4 mjeseca do 16 godina, n=63), valganciklovir se davao jednom dnevno u trajanju do 100 dana. Farmakokinetički parametri bili su podjednaki za sve vrste organa i za sve dobne skupine i usporedivi s onima u odraslih bolesnika. Bioraspoloživost lijeka prema modelu populacijske farmakokinetike iznosila je oko 60%. Na klirens su povoljno utjecale i tjelesna površina i bubrežna funkcija.

U ispitivanju faze I, u kojem su se ispitivale farmakokinetika i sigurnost lijeka u pedijatrijskih bolesnika sa srčanim presatkom (u dobi od 3 tjedna do 125 dana, n=14), valganciklovir se primjenjivao jedanput na dan tijekom dva dana ispitivanja. Populacijskom farmakokinetikom procijenjeno je da je srednja vrijednost bioraspoloživosti iznosila 64%.

Usporedba rezultata iz tih dvaju ispitivanja i farmakokinetičkih rezultata u odrasloj populaciji pokazuje da je raspon vrijednosti AUC_{0-24h} bio veoma sličan u svim dobnim skupinama, uključujući odrasle bolesnike. Srednje vrijednosti AUC_{0-24h} i C_{max} također su bile slične u svim pedijatrijskim dobnim skupinama mlađima od 12 godina, no primijećen je trend smanjenja srednjih vrijednosti AUC_{0-24h} i C_{max} u svim pedijatrijskim dobnim skupinama, koji je, čini se, bio u korelaciji s povećanjem dobi. Taj je trend bio izraženiji kod srednjih vrijednosti klirensa i poluvijeka ($t_{1/2}$); međutim, ta je pojava očekivana jer na klirens utječu promjene tjelesne težine, visine i bubrežne funkcije povezane s rastom bolesnika, na što ukazuju populacijski farmakokinetički modeli.

U sljedećoj je tablici sažeto prikazan raspon vrijednosti AUC_{0-24h} ganciklovira iz spomenutih dvaju ispitivanja procijenjen na temelju modela, kao i srednje i standardne vrijednosti odstupanja za AUC_{0-24h}, C_{max}, klirens i $t_{1/2}$, u relevantnim pedijatrijskim dobnim skupinama u usporedbi s vrijednostima u odraslih bolesnika:

HALMED
06 - 02 - 2026
ODOBRENO

Farmakokinetički parametar	**Odrasli***	**Djeca**			
	≥ 18 godina (n=160)	**< 4 mjeseca (n = 14)**	**4 mjeseca - ≤ 2 godine (n=17)**	**> 2 - < 12 godina (n=21)**	**≥ 12 – 16 godina (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
raspon 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
klirens (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

* izdvojeno iz Izvješća o kliničkom ispitivanju PV 16000

Doza lijeka Valcyte koja se primjenjivala jedanput dnevno u oba prethodno opisana ispitivanja određena je na temelju tjelesne površine (engl. *body surface area,* BSA) i klirensa kreatinina (CrCl) dobivenoga modificiranom Schwartzovom formulom, a izračunata je uz pomoć algoritma doziranja koji je prikazan u dijelu 4.2.

Farmakokinetika ganciklovira nakon primjene valganciklovira ispitana je i u dvama ispitivanjima u novorođenčadi i dojenčadi sa simptomatskom prirođenom CMV bolešću. U prvome su ispitivanju 24 novorođena djeteta u dobi od 8 do 34 dana primala ganciklovir u intravenskoj dozi od 6 mg/kg dvaput dnevno. Bolesnici su zatim primali valganciklovir peroralno, a doza valganciklovir praška za oralnu otopinu kretala se između 14 mg/kg i 20 mg/kg dvaput dnevno; liječenje je ukupno trajalo 6 tjedana. Pri dozi od 16 mg/kg dvaput dnevno valganciklovir praška za oralnu otopinu u novorođenčadi je postignuta izloženost ganciklovir slična onoj kod primjene intravenskog ganciklovira u dozi od 6 mg/kg dvaput dnevno, odnosno slična izloženosti koja se postiže djelotvornom intravenskom dozom za odrasle od 5 mg/kg.

U drugome je ispitivanju 109 novorođenčadi u dobi od 2 do 30 dana primalo valganciklovir u obliku praška za oralnu otopinu u dozi od 16 mg/kg dvaput na dan tijekom 6 tjedana, a kasnije je 96 od 109 bolesnika uključenih u ispitivanje randomizirano za nastavak liječenja valganciklovirom ili za primanje placeba tijekom 6 mjeseci. Međutim, srednja vrijednost AUC_{0-12h} bila je niža u usporedbi sa srednjim vrijednostima AUC_{0-12h} iz prvoga ispitivanja. U sljedećoj su tablici prikazane srednje vrijednosti AUC-a, C_{max} i $t_{½}$, uključujući standardna odstupanja, u usporedbi s vrijednostima u odraslih bolesnika:

Farmakokinetički parametar	Odrasli	Djeca (novorođenčad i dojenčad)		
	5 mg/kg GAN jednokratna doza (n=8)	**6 mg/kg GAN dvaput na dan (n=19)**	**16 mg/kg VAL dvaput na dan (n=19)**	**16 mg/kg VAL dvaput na dan (n = 100)**
$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/ml)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC_{0-12h} (µg·h/ml)	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C_{max} (µg/ml)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	-

HALMED
06 - 02 - 2026
ODOBRENO

$t_{1/2}$ (h)	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0,55	2,98 ± 1,26	2,98 ± 1,12

GAN = ganciklovir, i.v. VAL = valganciklovir, peroralno

Ovi su podaci nedovoljni za bilo kakav zaključak o djelotvornosti lijeka odnosno za donošenje preporuka o doziranju lijeka u djece s prirođenom CMV infekcijom.

Stariji bolesnici
Nisu provedena ispitivanja farmakokinetike valganciklovira ili ganciklovira u odraslih osoba starijih od 65 godina (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega
Farmakokinetika ganciklovira nakon jednokratne peroralne doze valganciklovira od 900 mg ocjenjivala se u 24 inače zdrave osobe s oštećenom bubrežnom funkcijom.

Farmakokinetički parametri ganciklovira nakon jednokratne peroralne doze Valcyte tableta od 900 mg u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja bubrežne funkcije:

Procijenjeni klirens kreatinina (ml/min)	**N**	**Prividni klirens (ml/min) Srednja vrijednost ± standardno odstupanje**	**AUClast (µg·h/ml) Srednja vrijednost ± standardno odstupanje**	**Poluvijek (sati) Srednja vrijednost ± standardno odstupanje**
51 – 70	6	249 ± 99	49,5 ± 22,4	4,85 ± 1,4
21 – 50	6	136 ± 64	91,9 ± 43,9	10,2 ± 4,4
11 – 20	6	45 ± 11	223 ± 46	21,8 ± 5,2
≤ 10	6	12,8 ± 8	366 ± 66	67,5 ± 34

Oštećena bubrežna funkcija smanjila je klirens ganciklovira iz valganciklovira, uz odgovarajuće produljenje terminalnog poluvijeka. Stoga je u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije potrebno prilagoditi dozu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Bolesnici na hemodijalizi
Nije moguće dati preporuku za doziranje Valcyte 450 mg filmom obloženih tableta za bolesnike na hemodijalizi zato što je pojedinačna doza lijeka Valcyte potrebna takvim bolesnicima manja od tablete jačine 450 mg. Stoga takvim bolesnicima ne treba primjenjivati Valcyte filmom obložene tablete (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Stabilni bolesnici s jetrenim presatkom
Farmakokinetika ganciklovira iz valganciklovira u stabilnih bolesnika s jetrenim presatkom ocjenjivala se u jednom otvorenom 4-dijelnom ukriženom ispitivanju (N=28). Bioraspoloživost ganciklovira iz valganciklovira nakon jednokratne doze valganciklovira od 900 mg primijenjene s hranom iznosila je približno 60%. U bolesnika s jetrenim presatkom $AUC_{0\text{-}24h}$ ganciklovira bio je usporediv s onim koji se postiže nakon intravenske primjene ganciklovira u dozi od 5 mg/kg.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre
Sigurnost i djelotvornost Valcyte filmom obloženih tableta nisu ispitivane u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Oštećenje jetrene funkcije ne bi trebalo utjecati na farmakokinetiku ganciklovira jer se on izlučuje bubrežnim putem pa stoga nema ni posebnih preporuka za doziranje.

HALMED
06 - 02 - 2026
ODOBRENO

Bolesnici s cističnom fibrozom
U farmakokinetičkom ispitivanju faze I u bolesnika s presatkom pluća, od kojih su neki imali cističnu fibrozu (CF), a neki ne, 31 bolesnik (16 s CF-om/15 bez CF-a) je nakon presađivanja primao profilaksu lijekom Valcyte u dozi od 900 mg/dan. Ispitivanje je pokazalo da cistična fibroza nije statistički značajno utjecala na ukupnu sistemsku izloženost ganciklovir u primatelja plućnih presadaka. Izloženost ganciklovir u primatelja plućnih presadaka bila je usporediva s onom koja se pokazala djelotvornom u prevenciji CMV bolesti u primatelja presadaka drugih solidnih organa.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Valganciklovir je predlijek ganciklovira pa učinci opaženi prilikom primjene ganciklovira vrijede podjednako i za valganciklovir. Toksičnost valganciklovira u nekliničkim ispitivanjima sigurnosti bila je jednaka onoj opaženoj uz ganciklovir, a javljala se pri razinama izloženosti ganciklovir usporedivima ili nižima od onih koje se postižu u ljudi nakon primjene doze za uvodnu terapiju.

Opažene su gonadotoksičnost (gubitak stanica testisa) i nefrotoksičnost (uremija, stanična degeneracija), koje su bile ireverzibilne, te mijelotoksičnost (anemija, neutropenija, limfocitopenija) i gastrointestinalna toksičnost (nekroza sluzničnih stanica), koje su bile reverzibilne.

Ganciklovir se pokazao mutagenim u stanicama limfoma miševa i klastogenim u stanicama sisavaca. Takvi su rezultati u skladu s pozitivnim ishodom ispitivanja kancerogenosti ganciklovira u miševa. Ganciklovir je potencijalno kancerogen.

Daljnja su ispitivanja pokazala da je ganciklovir teratogen i embriotoksičan, da inhibira spermatogenezu (tj. štetno utječe na plodnost mužjaka) te da suprimira plodnost ženki.

Podaci prikupljeni na životinjama ukazuju na to da se ganciklovir izlučuje u mlijeku štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete
povidon K30 (E1201)
krospovidon (E1202)
celuloza, mikrokristalična (E460(i))
stearatna kiselina (E570)

Film ovojnica
Opadry Pink 15B24005 sadrži:
hipromelozu (E464)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 400
željezov oksid, crveni (E172)
polisorbat 80 (E433)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

HALMED
06 - 02 - 2026
ODOBRENO

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) s popilpropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu i uloženom pamučnom vatom.

Veličina pakiranja: jedna bočica sa 60 tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Njemačka

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-673424468

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04.02.2014.
Datum obnove odobrenja: 23.07.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06. veljače 2026.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode: www.halmed.hr

HALMED
06 - 02 - 2026
ODOBRENO