

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Valganciklovir Cipla 450 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži valganciklovirklorid što odgovara 450 mg valganciklovira.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Ružičaste, bikonveksne filmom obložene tablete oblika kapsule, bez oznaka na obje strane.

Dužina:  $17,10 \pm 0,20$  mm (16,90 – 17,30)

Širina:  $8,10 \pm 0,20$  mm (7,90 – 8,30)

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

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

Valganciklovir 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 u velikoj mjeri 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 valganciklovir tablete od 450 mg) dvaput dnevno tijekom 21 dana. Kad god je moguće, tablete treba uzimati s hranom. Produžena uvodna terapija može povećati rizik od toksičnosti za koštanu srž (vidjeti dio 4.4).

### Terapija održavanja za CMV retinitis

Nakon uvodne terapije ili u bolesnika s neaktivnim CMV retinitisom preporučena doza valganciklovira iznosi 900 mg (dvije valganciklovir 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 pažnju na mogućnost rezistencije virusa na lijek.

Trajanje terapije održavanja treba odrediti na pojedinačnoj osnovi.

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost valganciklovira u liječenju CMV retinitisa nisu utvrđene odgovarajućim i dobro kontroliranim kliničkim ispitivanjima na pedijatrijskim bolesnicima.

### Prevenција CMV bolesti u primatelja presatka solidnog organa

#### Odrasli

U bolesnika s bubrežnim presatkom preporučena doza iznosi 900 mg (dvije tablete valganciklovira od 450 mg) jedanput dnevno, a liječenje treba započeti u roku od 10 dana od presađivanja i nastaviti do stotog dana nakon presađivanja. Profilaksa se može nastaviti do dvjestotog 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 tablete valganciklovira od 450 mg) jedanput dnevno, a liječenje treba započeti u roku od 10 dana od presađivanja i nastaviti do stotog dana nakon presađivanja.

Kad god je moguće, tablete treba uzimati s hranom.

#### Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskih bolesnika s presađenim solidnim organom, u dobi od rođenja nadalje, kod koji postoji rizik od razvijanja CMV bolesti, preporučena jednokratna dnevna doza valganciklovira određuje se na temelju površine tijela (BSA) i klirensa kreatinina (ClCr) dobivenoga modificiranom Schwartzovom formulom (ClCrS), a računa se na temelju sljedeće jednadžbe:

Pedijatrijska doza (mg) = 7 x BSA x ClCrS (vidjeti Mostellerovu BSA formulu i Schwartzovu formulu za klirens kreatinina dolje).

Ako je klirens kreatinina izračunat prema Schwartzovoj formuli veći od 150 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, onda u jednadžbi treba koristiti najveću vrijednost 150 ml/min/1,73m<sup>2</sup>:

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

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

pri čemu 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 temelje se na Jaffe-ovoj metodi mjerenja kreatinina u serumu i možda će ih biti potrebno ispraviti kod korištenja enzimskih metoda.

\*Kod odgovarajućih subpopulacija, možda će biti potrebno smanjivanje k-vrijednosti (npr. kod pedijatrijskih bolesnika male porođajne težine).

U pedijatrijskih bolesnika s bubrežnim presatkom, preporučena jednokratna dnevna doza u mg ( $7 \times \text{BSA} \times \text{ClCrS}$ ) treba započeti u roku od 10 dana od presađivanja i nastaviti se do dvjestotog dana nakon presađivanja.

U pedijatrijskih bolesnika s presađenim solidnim organom (koji nije bubreg), preporučena jednokratna dnevna doza u mg ( $7 \times \text{BSA} \times \text{ClCrS}$ ) treba započeti u roku od 10 dana od presađivanja i nastaviti se do stotog dana nakon presađivanja.

Sve izračunate doze potrebno je zaokružiti na najbližih 25 mg da bi se utvrdila stvarna doza koja se primjenjuje. Ako je izračunata doza veća od 900 mg, potrebno je primijeniti najvišu dozu od 900 mg. Preporučuje se uporaba oralne otopine ganciklovira, budući da daje mogućnost primjene doze izračunate prema gornjoj formuli; međutim, valganciklovir se može koristiti ako su izračunate doze unutar 10% doza dostupnih u obliku tableta, a bolesnik može progutati tabletu. 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 presađenim solidnim organom je individualno i temelji se na bubrežnoj funkciji bolesnika, zajedno s tjelesnom površinom.

##### *Stariji bolesnici*

Sigurnost i djelotvornost nije utvrđena u ovoj skupini bolesnika. Nisu provedena ispitivanja u odraslih osoba starijih od 65 godina. Budući da se bubrežni klirens smanjuje s dobi, valganciklovir treba dati starijim bolesnicima s posebnim osvrtom na njihov bubrežni status (vidjeti tablicu u nastavku) (vidjeti dio 5.2)

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Potrebno je pomno pratiti razine serumskog kreatinina ili procijenjeni klirens kreatinina. Dozu je potrebno prilagoditi prema klirensu kreatinina, kao što je prikazano u niže navedenoj tablici (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Procijenjena razina klirensa kreatinina (ml/min) može se povezati sa serumskim kreatininom prema sljedećoj formuli:

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

$$\text{Za žene} = 0,85 \times \text{vrijednost za muškarce}$$

Klirens kreatinina (ml/min)	Uvodna doza valganciklovira	Doza valganciklovira kod održavanja/prevencije
$\geq 60$	900 mg (2 tablete) dvaput dnevno	900 mg (2 tablete) jednom dnevno
40 – 59	450 mg (1 tableta) dvaput dnevno	450 mg (1 tableta) jednom dnevno

25 – 39	450 mg (1 tableta) jednom dnevno	450 mg (1 tableta) svaki drugi dan
10 – 24	450 mg (1 tableta) svaki drugi dan	450 mg (1 tableta) dvaput tjedno
< 10	Ne preporučuje se	Ne preporučuje se

#### *Bolesnici na hemodijalizi*

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

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Sigurnost i djelotvornost primjene valganciklovir tableta nisu utvrđene u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

#### *Bolesnici s teškom leukopenijom, neutropenijom, anemijom, trombocitopenijom i pancitopenijom*

Prije početka liječenja vidjeti dio 4.4.

Ako postoji značajan pad broja krvnih stanica tijekom liječenja valganciklovirom, potrebno je razmotriti liječenje hematopoetskim faktorima rasta i/ili izostavljanje doza (vidjeti dio 4.4).

#### Način primjene

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

Kod bolesnika kojima kruti oblika lijeka nije prikladan, potrebno je provjeriti raspoloživost drugih farmaceutskih oblika.

#### *Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili primjene lijeka*

Tablete se ne smiju lomiti ili drobiti. Budući da se smatra da je valganciklovir potencijalno teratogen i karcinogen za ljude, pri rukovanju razlomljenim tabletama potreban je povećan 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**

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

Valganciklovir 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 kao i aciklovira i penciklovira moguća je križna reakcija preosjetljivosti između ovih lijekova. Stoga je potreban oprez kod propisivanja valganciklovira u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na aciklovir ili penciklovir (ili na njihove predlijekove valaciclovir ili famciclovir).

#### 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 karcinogena svojstva, a djelovao je i supresivno na plodnost. Stoga valganciklovir treba smatrati potencijalno teratogenim i karcinogenim za ljude, te da može biti uzrokom urođenih mana i karcinoma (vidjeti dio 5.3). Temeljem kliničkih i nekliničkih ispitivanja također se smatra vjerojatnim da valganciklovir uzrokuje privremenu ili trajnu inhibiciju spermatogeneze. Žene u reproduktivnoj dobi treba upozoriti da tijekom liječenja i barem 30 dana nakon liječenja koriste učinkovitu kontracepciju. Muškarcima treba savjetovati da tijekom i barem 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 karcinogen i reproduktivno toksičan.

### Mijelosupresija

U bolesnika liječenih valganciklovirom (i ganciklovirom) zamijećene su teška leukopenija, neutropenija, anemija, trombocitopenija, pancitopenija, zatajenje koštane srži i aplastična anemija. Liječenje se ne smije započinjati ako je apsolutni broj neutrofila manji od 500 stanica/ $\mu$ l, broj trombocita manji od 25 000/ $\mu$ l ili ako je razina hemoglobina manja od 8 g/dl (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

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

Valganciklovir treba oprezno primjenjivati u bolesnika s već postojećom hematološkom citopenijom ili zabilježenim prethodnim hematološkim citopenijama vezanim uz primjenu lijekova te u bolesnika koji primaju terapiju zračenjem.

Tijekom liječenja preporučuje se redovito praćenje kompletne krvne slike i broja trombocita. U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom kao i pedijatrijskih bolesnika potreban je intenzivniji hematološki nadzor, najmanje svaki put kada bolesnik posjeti 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 s oralnim ganciklovirom

Bioraspoloživost ganciklovira nakon primjene jedne doze od 900 mg valganciklovira iznosi otprilike 60%, u usporedbi s bioraspoloživosti nakon peroralne primjene 1000 mg ganciklovira (u obliku kapsula), koja iznosi otprilike 6%. Pretjerana izloženost gancikloviru može se povezati s nuspojavama opasnim po život. Zbog toga se pri uspostavljanju terapije, pri prijelazu s početne terapije na terapiju održavanja te u bolesnika koji s peroralnog oblika ganciklovira prelaze na valganciklovir savjetuje pažljivo pridržavanje preporučene doze jer valganciklovir ne može biti zamjena za kapsule ganciklovira po načelu "jedan za jedan". Bolesnike koji su prije uzimali kapsule ganciklovira treba upozoriti na rizik od predoziranja ako uzmu više od propisanog broja tableta valganciklovira (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).

Valganciklovir se ne smije 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 zabilježeni su napadaji. Valganciklovir se ne smije primjenjivati istovremeno s imipenemom-cilastatinom, osim ako moguća korist nadilazi moguće rizike (vidjeti dio 4.5).

Bolesnike liječene valganciklovirom i (a) didanozinom, (b) lijekovima koji su poznati kao mijelosupresivi (npr. zidovudin) ili (c) tvarima koje utječu na funkciju bubrega treba pažljivo pratiti zbog mogućih znakova povećane toksičnosti (vidjeti dio 4.5).

Kontrolirano kliničko ispitivanje primjene valganciklovira za profilaktično liječenje CMV bolesti u bolesnika s presađenim organom, kao što je navedeno 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 *in vivo* ispitivanja interakcija drugih lijekova s valganciklovirom. Budući da se valganciklovir u velikoj mjeri i brzo metabolizira u ganciklovir, za valganciklovir se mogu očekivati interakcije tipične za ganciklovir.

### Interakcije lijekova s ganciklovirom

#### *Farmakokinetičke interakcije*

##### *Probenecid*

Istovremena primjena probenecida s peroralnim oblikom ganciklovira rezultira statistički značajnim smanjenjem bubrežnog klirensa ganciklovira (20%), što dovodi do statistički značajno veće ekspozicije (40%). Te su promjene u skladu s mehanizmom interakcije koji uključuje kompeticiju za izlučivanjem putem bubrežnih tubula. Stoga bi bolesnike koji uzimaju probenecid i valganciklovir trebalo pažljivo pratiti zbog moguće pojave toksičnosti ganciklovira.

##### *Didanozin*

Utvrđeno je da je koncentracija didanozina u plazmi stalno povećana kada se didanozin primjenjuje s intravenski primjenjenim ganciklovirom. Kod intravenske primjene u dozama od 5 i 10 mg/kg/dan uočen je porast AUC-a didanozina u rasponu od 38 do 67% čime se potvrđuje farmakokinetička interakcija kod istodobne primjene ovih lijekova. Nije bilo značajnog učinka na koncentracije ganciklovira. Bolesnike treba pomno nadzirati kako bi se opazili mogući znakovi toksičnosti didanozina npr. pankreatitis (vidjeti dio 4.4).

##### *Ostali antiretrovirusni lijekovi*

Izoenzimi citokroma P450 nemaju nikakvu ulogu u farmakokinetici ganciklovira. Kao posljedica, ne očekuju se farmakokinetičke interakcije s inhibitorima proteaza i nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze.

#### *Farmakodinamičke interakcije*

##### *Imipenem-cilastatin*

U bolesnika koji su istovremeno uzimali imipenem-cilastatin i ganciklovir zabilježeni su napadaji pa se farmakodinamička interakcija između ova dva lijeka ne može isključiti. Ovi se lijekovi ne smiju primjenjivati istovremeno, osim ako moguće koristi ne premašuju moguće rizike (vidjeti dio 4.4).

## Zidovudin

I zidovudin i ganciklovir mogu uzrokovati neutropeniju i anemiju. Farmakodinamička interakcija može se pojaviti tijekom istodobne primjene ovih lijekova. Neki bolesnici možda neće podnositi istodobnu terapiju pri punoj dozi (vidjeti dio 4.4).

## Moguće interakcije između lijekova

Toksičnost se može povećati ako se ganciklovir/valganciklovir daje istodobno s drugim lijekovima koji su poznati mijelosupresivi ili su povezani s oštećenjem funkcije bubrega. Ovo uključuje nukleozidne (npr. zidovudin, didanozin, stavudin) i nukleotidne analoge (npr. tenofovir, adefovir), imunosupresive (npr. ciklosporin, takrolimus, mofetilmikofenolat), antineoplastike (npr. doksorubicin, vinblastin, vinkristin, hidroksiurea) i antiinfektive (trimetoprim/sulfonamidi, dapson, amfotericin B, flucitozin, pentamid). Stoga istodobnu primjena ovih lijekova s valganciklovirom treba razmotriti samo ako moguće koristi premašuju moguće rizike (vidjeti dio 4.4).

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Kontracepcija u muškaraca i žena

Zbog moguće reproduktivne toksičnosti i teratogenosti, ženama reproduktivne dobi mora se savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i barem 30 dana nakon liječenja. Muškarcima se mora savjetovati da tijekom liječenja i najmanje 90 dana nakon završetka liječenja valganciklovirom koriste metode mehaničke kontracepcije, osim ako je sigurno da kod partnerice ne postoji rizik od trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

### Trudnoća

Sigurnost primjene valganciklovira u trudnica nije utvrđena. 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 teorijski rizik od teratogenosti u ljudi.

Valganciklovir se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako terapijska korist za majku nadmašuje mogući rizik 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. Ispitivanja na životinjama ukazuju da se ganciklovir izlučuje u mlijeko štakora u laktaciji. Stoga se dojenje mora prekinuti tijekom liječenja valganciklovirom (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

### Plodnost

Manje kliničko ispitivanje u kojem su sudjelovali bolesnici s transplantiranim bubrezima i koji su primali valganciklovir za profilaksu CMV-a do 200 dana pokazalo je učinak valganciklovira na spermatogenezu, uz smanjenu gustoću i pokretljivost spermija izmjerenu nakon završetka liječenja. Ovaj učinak je reverzibilan i približno šest mjeseci nakon prestanka uzimanja valganciklovira vrijednost srednje gustoće i pokretljivost spermija su slične vrijednostima u kontrolnoj skupini.

U istraživanjima na životinjama ganciklovir je narušio plodnost u muškim i ženskim miševima i pokazao da inhibira spermatogenezu i inducira atrofiju testisa miševa, štakora i pasa u klinički značajnim dozama.

Temeljem kliničkih i nekliničkih ispitivanja smatra se vjerojatnim da ganciklovir (i valganciklovir) mogu 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 valganciklovira i/ili ganciklovira zamijećene su nuspojave poput napadaja, omaglice i konfuzije. Ako do njih dođe, takve pojave mogu utjecati na zadatke koji zahtijevaju stanje budnosti, uključujući sposobnost bolesnika da upravlja vozilima ili rukuje strojevima.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Valganciklovir je predlijek ganciklovira te se brzo i u velikoj mjeri metabolizira u ganciklovir nakon peroralne primjene. Poznate nuspojave vezane uz primjenu ganciklovira mogu se očekivati i tijekom primjene valganciklovira. Sve nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima valganciklovira već su bile opažene za ganciklovir. Stoga su nuspojave prijavljene za intravenski ili peroralni ganciklovir (formulacija više nije dostupna) ili valganciklovir uključene u niže navedenu tablicu nuspojava.

U bolesnika liječenih valganciklovirom/ganciklovirom najozbiljnije i najčešće nuspojave su hematološke reakcije i uključuju neutropeniju, anemiju i trombocitopeniju - vidjeti dio 4.4.

Učestalosti prikazane u tablici nuspojava izvedene su iz grupirane populacije bolesnika (n = 1704) koji su primali terapiju održavanja s ganciklovirom ili valganciklovirom. Iznimke su anafilaktička reakcija, agranulocitoza i granulocitopenija čije su učestalosti određene na temelju praćenja nakon stavljanja lijeka u promet. *Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Kategorije učestalosti nuspojava definirane su na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ) i vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ).*

Ukupni sigurnosni profil ganciklovira/valganciklovira konzistentan je u populaciji s HIV infekcijom i populaciji s presađenim organom, izuzev odvajanja mrežnice koje je prijavljeno samo u bolesnika s CMV retinitisom. Međutim, postoje neke razlike u učestalosti određenih nuspojava. Valganciklovir je povezan s većim rizikom od pojave proljeva u usporedbi s intravenskim ganciklovirom. U bolesnika s HIV infekcijom, veća je učestalost pireksije, infekcija kandidom, depresije, teške neutropenije (ANC  $< 500/\mu\text{L}$ ) i kožnih reakcija. Poremećaji bubrega i jetre prijavljeni su češće u bolesnika s presađenim organom.

##### Tablični prikaz nuspojava

<b>Nuspojava (MedDRA)</b> <b>Klasifikacije organskih sustava</b>	<b>Kategorija učestalosti</b>
<b><i>Infekcije i infestacije:</i></b>	
Infekcije kandidom uključujući oralnu kandidijazu	Vrlo često
Infekcija gornjih dišnih puteva	
Sepsa	Često
Gripa	
Infekcija mokraćnog sustava	
Celulitis	
<b><i>Poremećaji krvi i limfnog sustava:</i></b>	
Neutropenija	Vrlo često
Anemija	



Trombocitopenija	Često
Leukopenija	
Pancitopenija	
Zatajenje koštane srži	Manje često
Aplastična anemija	Rijetko
Agranulocitoza*	
Granulocitopenija*	
<b><i>Poremećaji imunološkog sustava:</i></b>	
Preosjetljivost	Često
Anafilaktička reakcija*	Rijetko
<b><i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i></b>	
Smanjen apetit	Vrlo često
Gubitak težine	Često
<b><i>Psihijatrijski poremećaji:</i></b>	
Depresija	Često
Konfuzno stanje	
Anksioznost	
Agitacija	Manje često
Psihotični poremećaj	
Poremećeno razmišljanje	
Halucinacije	
<b><i>Poremećaji živčanog sustava:</i></b>	
Glavobolja	Vrlo često
Insomnia	Često
Periferna neuropatija	
Omaglica	
Parestezija	
Hipoestezija	
Napadaji	
Disgeuzija (poremećaj osjeta okusa)	
Tremor	
<b><i>Poremećaji oka:</i></b>	
Poremećaj vida	Često
Odvajanje mrežnice**	
Zamućenja u vidnom polju	
Bol u oku	
Konjunktivitis	
Edem makule	
<b><i>Poremećaji uha i labirinta:</i></b>	
Bol u uhu	Često
Gluhoća	Manje često
<b><i>Srčani poremećaji:</i></b>	
Aritmije	Manje često
<b><i>Krvožilni poremećaji:</i></b>	
Hipotenzija	Često
<b><i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja:</i></b>	
Kašalj	Vrlo često
Dispneja	
<b><i>Poremećaji probavnog sustava:</i></b>	
Proljev	Vrlo često
Mučnina	
Povraćanje	
Bol u abdomenu	

Dispepsija	Često
Flatulencija	
Bol u gornjem abdomenu	
Konstipacija	
Ulceracije u ustima	
Disfagija	
Distenzija abdomena	
Pankreatitis	
<b><i>Poremećaji jetre i žuči:</i></b>	
Povećana alkalna fosfataza u krvi	Često
Poremećaj jetrene funkcije	
Povećana aspartat aminotransferaza	
Povećana alanin aminotransferaza	
<b><i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i></b>	
Dermatitis	Vrlo često
Noćno znojenje	Često
Pruritis	
Osip	
Alopecija	
Suha koža	Manje često
Urtikarija	
<b><i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:</i></b>	
Bol u leđima	Često
Mialgija	
Artralgija	
Mišićni spazmi	
<b><i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:</i></b>	
Oštećenje bubrega	Često
Smanjen bubrežni klirens kreatinina	
Povećan kreatinin u krvi	
Zatajenje bubrega	Manje često
Hematurija	
<b><i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:</i></b>	
Nepolodnost u muškaraca	Manje često
<b><i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i></b>	
Pireksija	Vrlo često
Umor	
Bol	Često
Zimica	
Malaksalost	
Astenija	
Bol u prsištu	Manje često

\* učestalost ovih nuspojava utvrđena je na temelju praćenja nakon stavljanja lijeka u promet

\*\* odvajanje mrežnice prijavljeno je samo kod bolesnika zaraženih HIV-om kod kojih je liječen CMV retinitis

#### Opis odabranih nuspojava

##### *Neutropenija*

Rizik od neutropenije nije predvidljiv na osnovi broja neutrofila prije liječenja. Neutropenija se najčešće pojavljuje tijekom prvog ili drugog tjedna indukcijske terapije. Broj stanica uobičajeno se normalizira u roku od 2 do 5 dana nakon prekida primjene lijeka ili smanjenja doze (vidjeti dio 4.4).

### *Trombocitopenija*

Bolesnici s niskim početnim brojem trombocita ( $<100\ 000 / \mu\text{l}$ ) imaju povećani rizik od razvoja trombocitopenije. Bolesnici s jatrogenom imunosupresijom zbog liječenja imunosupresivnim lijekovima imaju veći rizik od trombocitopenije od bolesnika s AIDS-om (vidjeti dio 4.4). Teška trombocitopenija može biti povezana s potencijalno po život opasnim krvarenjem.

### *Utjecaj trajanja liječenja ili indikacije na nuspojave*

Teška neutropenija ( $\text{ANC} < 500/\mu\text{l}$ ) učestalija je u bolesnika s CMV retinitisom (14%) liječenih valganciklovirom, intravenskim ili oralnim ganciklovirom nego kod bolesnika s presađenim solidnim organom liječenih valganciklovirom ili peroralnim ganciklovirom. U bolesnika koji su primali valganciklovir ili peroralni ganciklovir do stotog dana nakon transplantacije, incidencija teške neutropenije bila je 5% za valganciklovir i 3% za oralni ganciklovir, dok je u bolesnika koji su primali valganciklovir do dvjestotog dana nakon transplantacije incidencija teške neutropenije bila 10%.

Došlo je do većeg porasta razine kreatinina u serumu u bolesnika s presađenim solidnim organom liječenih do stotog ili dvjestotog dana nakon transplantacije s valganciklovirom i peroralnim ganciklovirom u usporedbi s bolesnicima s CMV retinitisom. Međutim, oštećena funkcija bubrega česta je kod bolesnika s presađenim organom.

Ukupan sigurnosni profil valganciklovira nije se promijenio produljenjem profilakse na do 200 dana kod visoko rizičnih odraslih bolesnika s bubrežnim presatkom. Zabilježen je nešto veći broj slučajeva leukopenije u skupini koja je lijek primala tijekom 200 dana, dok je pojavnost neutropenije, anemije i trombocitopenije bila slična u obje skupine.

### Pedijatrijska populacija

Valganciklovir je ispitivan u 179 pedijatrijskih bolesnika s presađenim solidnim organom kod kojih je postojao rizik od razvoja CMV bolesti (u dobi od tri tjedna do 16 godina) i 133 novorođenčadi sa simptomatskom urođenom CMV bolesti (u dobi od 2 do 31 dan), u trajanju izloženosti gancikloviru u rasponu od 2 do 200 dana.

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

U bolesnika s presađenim solidnim organom, ukupni sigurnosni profil je bio sličan u pedijatrijskih bolesnika u odnosu na odrasle. Neutropenija je nešto češće zabilježena u dvama ispitivanjima provedenim u pedijatrijskih bolesnika s presađenim solidnim organima u odnosu na odrasle osobe, ali nije bilo korelacija između neutropenije i infektivnih nuspojava u pedijatrijskoj populaciji. Veći rizik od nastanka citopenije u novorođenčadi i dojenčadi zahtijeva pažljivo praćenje krvne slike u tim dobnim skupinama (vidjeti dio 4.4).

U pedijatrijskih bolesnika s bubrežnim presatkom, produljenje izloženosti valgancikloviru do 200 dana nije bilo povezano s ukupnim povećanjem incidencije nuspojava. Incidencija teške neutropenije ( $\text{ABN} < 500/\mu\text{L}$ ) bila je veća kod pedijatrijskih bubrežnih bolesnika liječenih do dana 200 u odnosu na pedijatrijske bolesnike liječene sve do dana 100, a u usporedbi s odraslim bolesnicima s bubrežnim presatkom liječenima do 100. ili 200. dana (vidjeti dio 4.4).

Dostupni su samo ograničeni podaci u novorođenčadi i dojenčadi sa simptomatskom urođenom CMV infekcijom koja je liječena valganciklovirom, no čini se da je sigurnost u skladu sa poznatim sigurnosnim profilom valganciklovira/ganciklovira.

## Prijavljivanje sumnji na nuspojave

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 predoziranje valganciklovirom i intravenskim ganciklovirom

Očekuje se da bi predoziranje valganciklovirom moglo rezultirati povećanom toksičnošću za bubrege (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Izvešća o predoziranju ganciklovirom primijenjenim intravenski, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom, prikupljena su tijekom kliničkih ispitivanja i iskustava nakon stavljanja lijeka u promet. U nekim od tih slučajeva nisu zabilježene nuspojave. Većina bolesnika suočila se s jednom ili više navedenih nuspojava:

- *Hematološka toksičnost*: mijelosupresija uključujući pancitopeniju, zatajenje koštane srži, leukopenija, neutropenija, granulocitopenija.
- *Hepatotoksičnost*: hepatitis, poremećaj funkcije jetre.
- *Bubrežna toksičnost*: pogoršanje hematurije u bolesnika s postojećim oštećenjima bubrega, akutno oštećenje bubrega, povišeni kreatinin.
- *Gastrointestinalna toksičnost*: bol u abdomenu, proljev, povraćanje.
- *Neurotoksičnost*: opći tremor, napadaji.

Hemodijaliza i hidracija mogu biti od koristi pri smanjenju razine valganciklovira u plazmi u bolesnika koji prime preveliku dozu (vidjeti dio 5.2).

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje sustavnih virusnih infekcija, nukleozidi i nukleotidi, isključujući inhibitore reverzne transkriptaze, ATK oznaka: J05AB14

#### Mehanizam djelovanja

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

Na stanicama zaraženima CMV-om, ganciklovir se u početku fosforilira u ganciklovirfosfat pomoću virusne proteinske kinaze, pUL97. Daljnja fosforilacija odvija se pomoću staničnih kinaza kako bi se proizveo ganciklovir trifosfat, koji se onda polako metabolizira unutar stanica. Dokazano je da se metabolizam trifosfata događa u stanicama zaraženima HSV-om i HCMV-om s poluvijekom od 18 sati, odnosno između 6 i 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 nastaje zbog inhibicije sinteze virusne DNK zbog: (a) kompetitivne inhibicije inkorporiranja deoksigvanozin trifosfata u DNK pomoću virusne DNK polimeraze i (b) inkorporacije ganciklovir trifosfata u virusnu DNK što uzrokuje prekid, odnosno, vrlo ograničeno daljnje produljivanje virusne DNK.

### Antivirusna aktivnost

Antivirusna aktivnost *in vitro*, mjerena kao IC<sub>50</sub> ganciklovira u djelovanju na CMV u rasponu je od 0,08 µM (0,02 µg/ml) do 14 µM (3,5 µg/ml).

Kliničko antivirusno djelovanje valganciklovira 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 valganciklovirom.

### Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

#### Odrasli bolesnici

##### *Liječenje CMV retinitisa*

U jednom su ispitivanju bolesnici s novodijagnosticiranim CMV retinitisom randomizirani u skupine za uvodnu terapiju valganciklovirom od 900 mg dvaput dnevno ili intravenski primijenjenim ganciklovirom 5 mg/kg dvaput dnevno. Udio bolesnika s fotografskim napredovanjem 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 valganciklovirom u dozi od 900 mg jedanput dnevno. Srednje vrijeme (medijan) od randomizacije do napredovanja CMV retinitisa u skupini koja je primala uvodnu terapiju i terapiju održavanja valganciklovirom iznosilo je 226 (160) dana, a u skupini koja je primala uvodnu terapiju intravenskim ganciklovirom i terapiju održavanja valganciklovirom 219 (125) dana.

##### *Prevenција CMV bolesti u bolesnika s presatkom*

Provedeno je dvostruko slijepo, dvostruko maskirano kliničko ispitivanje s djelatnim usporednim lijekom u bolesnika s presađenim srcem, jetrom i bubregom (u ispitivanje nisu uključeni bolesnici s plućnim i gastrointestinalnim presatkom) koji su imali visok rizik za razvoj CMV bolesti (D+/P-) koji su primali valganciklovir (900 mg jedanput dnevno) ili peroralno uzimali ganciklovir (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 valganciklovir (n = 239) odnosno 15,2% u skupini koja je peroralno uzimala ganciklovir (n = 125). Većina slučajeva bolesti dogodila se nakon prestanka profilakse (nakon 100. dana), dok su se slučajevi u skupini koja je primala valganciklovir pojavljivali kasnije nego u skupini koja je peroralno uzimala ganciklovir. Incidencija akutnog odbacivanja u prvih 6 mjeseci iznosila je 29,7% u bolesnika liječenih valganciklovirom i 36,0% u bolesnika liječenih peroralnim ganciklovirom, dok je incidencija odbacivanja presađenog organa bila podjednaka u obje skupine, i to u 0,8% bolesnika.

Dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno je u 326 bolesnika s bubrežnim presatkom i visokim rizikom od CMV bolesti (D+/P-) radi provjere djelotvornosti i sigurnosti produljenja CMV profilakse valganciklovirom sa 100 na 200 dana nakon presađivanja. Bolesnici su bili randomizirani (1:1) u skupine koje su primale tablete valganciklovira (900 mg jedanput dnevno) unutar 10 dana od presađivanja do dvjestotog dana nakon presađivanja ili do stotog dana nakon presađivanja nakon kojeg je slijedilo 100 dana primjene placeba.

Udio bolesnika koji su razvili CMV bolest tijekom prvih 12 mjeseci nakon presađivanja naveden je u tablici u nastavku.

**Postotak bolesnika s bubrežnim presatkom i CMV bolešću<sup>1</sup>, ITT populacija<sup>A</sup> tijekom 12 mjeseci**

	<b>Valganciclovir 900 mg jedanput dnevno 100 dana (N = 163)</b>	<b>Valganciclovir 900 mg jedanput dnevno 200 dana (N = 155)</b>	<b>Razlika između liječenih skupina</b>
Bolesnici s potvrđenom CMV bolešću ili sumnjom na CMV bolest <sup>2</sup>	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%]

<sup>1</sup> CMV bolest definira se kao CMV sindrom ili invazivna CMV bolest tkiva.

<sup>2</sup> Potvrđeni CMV je klinički potvrđeni 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.

<sup>A</sup> Rezultati dobiveni za 24 mjeseca u skladu su s rezultatima dobivenim za 12 mjeseci: Potvrđena CMV bolest ili sumnja na CMV bolest u skupini liječenoj do stotog dana nakon presađivanja iznosi 48,5 % odnosno 34,2 % u skupini liječenoj dvjesto dana nakon presađivanja; razlika između skupina je iznosila 14,3% [3,2%; 25,3%].

Znatno manji broj visokorizičnih bolesnika s bubrežnim presatkom razvio je CMV bolest nakon CMV profilakse valganciclovikom do dvjestotog dana nakon presađivanja u odnosu na bolesnike koji su primili CMV profilaksu valganciclovikom do stotog dana nakon presađivanja.

Stopa preživljenja presatka kao i incidencija akutnog odbacivanja presatka dokazanog biopsijom bila je slična u obje liječene skupine. Stopa preživljenja presatka 12 mjeseci nakon presađivanja iznosila je 98,2% (160/163) za režim doziranja 100 dana te 98,1% (152/155) za režim doziranja 200 dana. U razdoblju do 24 mjeseca nakon presađivanja, prijavljena su četiri dodatna slučaja odbacivanja 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) za režim doziranja od sto dana te 11,0% (17/155) za režim doziranja od dvjesto dana. U razdoblju do 24 mjeseca nakon presađivanja, prijavljen je jedan dodatni slučaj odbacivanja presatka u skupini koja je liječena dvjesto dana nakon presađivanja.

#### *Otpornost virusa*

Virus otporan na ganciclovir može se pojaviti nakon kronične primjene valganciclovira putem niza mutacija virusnog gena za kinazu (UL97), koji omogućuje monofosforilaciju ganciclovira 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 ganciclovir. Virusi s mutacijom gena UL97 otporni su samo na ganciclovir, dok virusi s mutacijom gena UL54 su otporni na ganciclovir, ali mogu pokazivati unakrsnu otpornost na ostale antivirote koji djeluju na virusnu polimerazu.

#### *Liječenje CMV retinitisa*

Genotipska analiza CMV-a u izolatima polimorfonuklearnih leukocita (PMNL) uzetim od 148 bolesnika s CMV retinitisom uključenih u jedno kliničko ispitivanje pokazala je da je njih 2,2%,

6,5%, 12,8%, odnosno 15,3% sadržavalo mutacije gena UL97 nakon 3, 6, 12, odnosno 18 mjeseci liječenja valganciklovirom.

#### Prevenција CMV bolesti u bolesnika s presatkom

##### *Ispitivanje s djelatnim usporednim lijekom*

Otpornost je ispitana na temelju genotipske analize CMV-a u PMNL uzorcima uzetih i) stotog dana (završetak profilakse ispitivanim lijekom) i ii) kad se posumnjalo na CMV bolest do 6 mjeseci nakon presađivanja organa. Od 245 bolesnika randomiziranih za primanje valganciklovira, 100-og dana dostupno je bilo 198 uzoraka za testiranje i nisu primijećene mutacije koje uzrokuju rezistenciju na ganciklovir. Ovo je usporedivo s nalazom dviju mutacija odgovornih za rezistenciju na ganciklovir uočenih u 103 ispitana uzorka (1,9%) u bolesnika iz skupine koja je peroralno primala ganciklovir.

Od 245 bolesnika randomiziranih za primanje valganciklovira, uzorci od 50 bolesnika za koje se sumnjalo da imaju CMV bolest testirani su i nisu primijećene mutacije odgovorne za rezistenciju. Od 127 bolesnika iz skupine koja je uzimala ganciklovir kao usporedni lijek, ispitani su uzorci od 29 bolesnika za koje se sumnjalo da imaju CMV bolest te su uočene dvije mutacije odgovorne za rezistenciju, čime incidencija otpornosti iznosi 6,9%.

##### Ispitivanje produljenja profilakse sa 100 na 200 dana nakon presađivanja

Genotipska analiza je provedena na UL54 i UL97 virusnim genima koji su uzeti od 72 bolesnika koji su zadovoljili kriterije u ispitivanju rezistencije: bolesnici koji su imali pozitivnu količinu virusa (> 600 kopija/ml) na kraju profilakse i/ili bolesnike koji su imali potvrđenu CMV bolest do 12 mjeseci (52 tjedna) nakon presađivanja. Tri bolesnika u svakoj liječenoj skupini imala su utvrđenu mutaciju koja uzrokuje rezistenciju na ganciklovir.

#### Pedijatrijska populacija

##### *Liječenje CMV retinitisa*

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu provođenja ispitivanja s valganciklovirom u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju infekcija nastalih uslijed CMV-a u imunokompromitiranih bolesnika (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

##### *Prevenција CMV bolesti kod presađivanja*

U ispitivanju farmakokinetike i sigurnosti primjene (faza II) u djece s presađenim solidnim organom (u dobi od 4 mjeseca do 16 godina, n=63) koja su primala valganciklovir jednom na dan u trajanju do 100 dana u skladu s odgovarajućim algoritmom doziranja za pedijatrijske bolesnike (vidjeti 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 za CMV u davatelja (D) i primatelja (P) bio je D+/P- u 40% slučajeva, D+/P+ u njih 38%, D-/P+ u 19% te D-/P- u 3% slučajeva. Prisutnost CMV-a zabilježena je u 7 bolesnika. Zamijećene nuspojave lijeka bile su slične naravi kao one u odraslih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

U ispitivanju podnošljivosti (faza IV) u djece s presađenim bubregom (u dobi od godinu dana do 16 godina, n=57), koja su primala valganciklovir jednom na dan u trajanju do 200 dana u skladu s odgovarajućim algoritmom doziranja (vidjeti dio 4.2), zabilježena je niska incidencija CMV-a. Razdoblje praćenja nakon liječenja trajalo je 24 tjedna. Početni serološki status za CMV u davatelja (D) i primatelja (P) bio je D+/P+ u 45% slučajeva, D+/P- u njih 39%, D-/P+ u 7%, D-/P- u 7% te ND/P u 2% slučajeva. CMV viremija zabilježena je kod 3 bolesnika dok se kod jednog bolesnika sumnjalo na slučaj CMV sindroma koji nije potvrđen testom lančane reakcije polimerazom (PCR) na

CMV u središnjem laboratoriju. Zamijećene nuspojave lijeka 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 farmakokinetike i sigurnosti primjene (faza I) u djece s presađenim srcem (u dobi od 3 tjedna do 125 dana, n=14) koja su primala valganciklovir jednom na dan u skladu s odgovarajućim algoritmom doziranja (vidjeti dio 4.2), dva dana zaredom 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 u skladu s drugim ispitivanjima na djeci i odraslima, premda su u ovom ispitivanju bili ograničeni i broj pacijenata i izloženost valgancikloviru.

### *Urođena CMV*

U dvama ispitivanjima ispitivane su djelotvornost i sigurnost ganciklovira i/ili valganciklovira u novorođenčadi i dojenčadi s urođenom simptomatskom infekcijom CMV-om.

U prvom ispitivanju farmakokinetika i sigurnost primjene jednokratne doze valganciklovira (u rasponu 14-16-20 mg/kg/doza) ispitane su u 24-ero novorođenčadi (u dobi od 8 do 34 dana) sa simptomatskom urođenom CMV bolešću (vidjeti dio 5.2). Novorođenčad je 6 tjedana primala antivirusno liječenje; njih 19 od 24 su primali valganciklovir peroralno najduže 4 tjedna, a preostala 2 tjedna ganciklovir intravenski. Preostalih 5 bolesnika najveći su dio ispitivanja primali ganciklovir intravenski. U drugom ispitivanju, na 109 dojenčadi u dobi od 2 do 30 dana sa simptomatskom urođenom CMV bolesti ispitivane su djelotvornost i sigurnost šestotjednog u odnosu na šestomjesečno liječenje valganciklovirom. Sva dojenčad je primala valganciklovir peroralno u dozi od 16 mg/kg dva puta dnevno u razdoblju od šest tjedana. Nakon šest tjedana liječenja dojenčad je randomizirana u omjeru 1:1 kako bi nastavili liječenje valganciklovirom u istoj dozi ili primali odgovarajuću dozu placeba kako bi dovršili šestomjesečno liječenje.

Trenutno se ne preporučuje primjena valganciklovira u ovoj indikaciji. Dizajn ispitivanja i dobiveni rezultati nisu dovoljni za donošenje odgovarajućih zaključaka o djelotvornosti i sigurnosti primjene valganciklovira.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

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

Proporcionalnost doze i AUC-a ganciklovira nakon primjene valganciklovira u rasponu doze od 450 do 2625 mg pokazala se samo ako se primjenjuje s hranom.

### Apsorpcija

Valganciklovir je predlijek ganciklovira. Dobro se apsorbira iz probavnog trakta i brzo se i u velikoj mjeri metabolizira u ganciklovir u stjenci crijeva i u jetri. Sistemska ekspozicija valgancikloviru prolazna je i slaba. Bioraspoloživost ganciklovira iz peroralno primijenjenog valganciklovira iznosi otprilike 60% u svim ispitanim skupinama bolesnika, a rezultatna ekspozicija gancikloviru slična je onoj nakon intravenske primjene istog lijeka (vidjeti niže). 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, p.o.) 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 <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	10,4 $\pm$ 4,9	6,7 $\pm$ 2,1	0,18 $\pm$ 0,06

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

### Valganciklovir u bolesnika s presađenim solidnim organom

U stanju dinamičke ravnoteže, sistemska ekspozicija gancikloviru bolesnika s presađenim solidnim organom nakon dnevne peroralne primjene ganciklovira i valganciklovira iznosi:

Parametar	Ganciklovir (1000 mg triput dnevno) n = 82	Valganciklovir (900 mg, jedanput dnevno) n = 161	
		Ganciklovir	Valganciklovir
AUC(0 - 24 h) ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	28,0 $\pm$ 10,9	46,3 $\pm$ 15,2	
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	1,4 $\pm$ 0,5	5,3 $\pm$ 1,5	

Sistemska ekspozicija gancikloviru u bolesnika s presađenim srcem, bubregom ili jetrom bila je slična kao i nakon peroralne primjene valganciklovira u skladu s algoritmom doziranja prilagođenim bubrežnoj funkciji.

### Utjecaj hrane

Kod primjene valganciklovira s hranom u preporučenoj dozi od 900 mg opažene su više srednje vrijednosti AUC ganciklovira (oko 30%) i više srednje vrijednosti C<sub>max</sub> ganciklovira (oko 14%) nego ako se on primjenjuje bez hrane. Također, interindividualna varijacija u ekspoziciji gancikloviru smanjuje se ako se valganciklovir primjenjuje s hranom. Valganciklovir se u kliničkim ispitivanjima uvijek primjenjivao s hranom. Stoga se preporučuje primjena valganciklovira s hranom (vidjeti dio 4.2).

### Distribucija

Zbog brze pretvorbe valganciklovira u ganciklovir nije opaženo vezivanje valganciklovira za proteine. Volumen distribucije (V<sub>d</sub>) ganciklovira u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene iznosio je 0,680  $\pm$  0,161 l/kg (n=114). Za intravenski ganciklovir volumen distribucije korelira s tjelesnom težinom s vrijednostima volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže od 0,54-0,87 l/kg. Ganciklovir prodire u cerebrospinalnu tekućinu. Vežanje za proteine plazme je 1%-2% za koncentracije ganciklovira od 0,5 i 51  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

## Biotransformacija

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

## Eliminacija

Nakon peroralne primjene, valganciklovir se brzo hidrolizira u ganciklovir. Ganciklovir se eliminira iz sistemske cirkulacije glomerularnom filtracijom i aktivnom tubularnom sekrecijom. U bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom pronađeno je više od 90% intravenski primijenjenog ganciklovira nemetabolizirano u urinu unutar 24 sata. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, nakon primjene valganciklovira vršne koncentracije ganciklovira u plazmi padaju s poluživotom u rasponu od 0,4 h do 2,0 h.

## Farmakokinetika u posebnim kliničkim situacijama

### *Pedijatrijska populacija*

U ispitivanju farmakokinetike i sigurnosti primjene (faza II) u djece s presađenim solidnim organom (u dobi od 4 mjeseca do 16 godina, n=63) valganciklovir se davao jednom na dan u trajanju do 100 dana. Farmakokinetički parametri bili su podjednaki s obzirom na vrstu organa i dobnu skupinu te usporedivi s onima u odraslih bolesnika. Bioraspoloživost lijeka prema modelu populacijske farmakokinetike iznosila je oko 60%. Na njegov klirens povoljno je utjecala površina tijela i bubrežna funkcija.

U ispitivanju farmakokinetike i sigurnosti primjene (faza I) u djece s presađenim srcem (u dobi od 3 tjedna do 125 dana, n=14) valganciklovir se davao jednom na dan tijekom dva dana ispitivanja. Srednja bioraspoloživost lijeka prema modelu populacijske farmakokinetike iznosila je oko 64%.

Usporedba rezultata ovih dvaju ispitivanja te farmakokinetičkih rezultata odrasle populacije pokazuje kako su rasponi  $AUC_{0-24h}$  bili slični kod svih dobnih skupina, uključujući i odrasle. Slične su bile i srednje vrijednosti za  $AUC_{0-24h}$  te  $C_{max}$  kod svih pedijatrijskih dobnih skupina mlađih od 12 godina, premda je uočen trend smanjivanja srednjih vrijednosti za  $AUC_{0-24h}$  te  $C_{max}$  kod svih dobnih skupina pedijatrijskih bolesnika, što je, čini se, u korelaciji s rastom dobi. Navedeni je trend bio uočljiviji kod srednjih vrijednosti klirensa i poluvijeka ( $t_{1/2}$ ); međutim to se moglo očekivati budući da na klirens utječu promjene u težini, visini i bubrežnoj funkciji koje su povezane s rastom bolesnika, na što ukazuju populacijski farmakokinetički modeli.

Sljedeća tablica donosi sažeti pregled raspona vrijednosti  $AUC_{0-24h}$  ganciklovira u dva navedena ispitivanja procijenjenih korištenjem modela, kao i srednje i standardne vrijednosti devijacije za  $AUC_{0-24h}$ ,  $C_{max}$ , CL te  $t_{1/2}$  za relevantne pedijatrijske dobne skupine u usporedbi s podacima odraslih:

PK Parametar	Odrasli*	Djeca			
		≥ 18 godina (n=160)	< 4 mjeseca (n = 14)	4 mjeseca - ≤ 2 godine (n=17)	> 2 - < 12 godina (n=21)
$AUC_{0-24h}$ (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

<b>Klirens (l/h)</b>	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

\* Izvadak iz izvještaja o ispitivanju PV 16000

Jednokratna dnevna doza valganciklovira u oba prethodno opisana ispitivanja temeljila se na tjelesnoj površini (BSA) i klirensu kreatinina (Cr<sub>Cl</sub>) dobivenim pomoću izmijenjene Schwartzove formule, a izračunata je korištenjem algoritma doziranja iz dijela 4.2.

Farmakokinetika ganciklovira nakon primjene valganciklovira ispitana je i u dva ispitivanja na novorođenčadi i dojenčadi sa simptomatskom urođenom CMV bolešću. U prvom ispitivanju 24-ero novorođenčadi u dobi od 8 do 34 dana primalo je ganciklovir intravenski u dozi od 6 mg/kg dvaput na dan. Bolesnici su zatim primali valganciklovir peroralno, s time da se doza valganciklovir praška za oralnu otopinu kretala u rasponu od 14 mg/kg do 20 mg/kg dvaput na dan; liječenje je ukupno trajalo 6 tjedana. Doza valganciklovir praška za oralnu otopinu od 16 mg/kg dvaput na dan pružala je usporedivu izloženost lijeku kao i doza ganciklovira od 6 mg/kg davanog novorođenčadi intravenski dvaput na dan te sličnu izloženost kao i doza ganciklovira od 5 mg/kg primijenjenih intravenski u odraslih.

U drugom ispitivanju 109 novorođenčadi u dobi od dva dana do 30 dana primalo je 16 mg/kg valganciklovira u obliku praška za oralnu otopinu dvaput na dan u razdoblju od šest tjedana, nakon čega je 96 od 109 uključenih bolesnika bilo randomizirano kako bi u sljedećih šest mjeseci nastavili primati valganciklovir ili placebo. Međutim, srednji AUC<sub>0-12h</sub> bio je niži u odnosu na srednji AUC<sub>0-12h</sub> u prvom ispitivanju. U tablici niže prikazane su srednje vrijednosti AUC, C<sub>max</sub> i t<sub>1/2</sub> uključujući standardne devijacije u usporedbi s vrijednostima u odraslih bolesnika:

PK 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 <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC <sub>0-12h</sub> (µg·h/mL)	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C <sub>max</sub> (µg/ml)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	-
t <sub>1/2</sub> (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 urođenom CMV infekcijom.

### Stariji

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

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Farmakokinetika ganciklovira iz jedne peroralne doze od 900 mg valganciklovira procijenjena je u 24 inače zdrave osobe s oštećenjem bubrega.

Farmakokinetički parametri ganciklovira iz jedne peroralne doze od 900 mg tableta valganciklovira u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja bubrega:

<b>Procijenjeni klirens kreatinina (ml/min)</b>	<b>N</b>	<b>Prividni klirens (ml/min) Srednja vrijednost + standardno odstupanje</b>	<b>AUC (µg h/ml) Srednja vrijednost + standardno odstupanje</b>	<b>Poluvrijeme (sati) Srednja vrijednost + standardno odstupanje</b>
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

Smanjenje funkcije bubrega rezultiralo je smanjenjem klirensa ganciklovira iz valganciklovira s odgovarajućim povećanjem terminalnog poluživota. Stoga je potrebna prilagodba doziranja u bolesnika s oštećenjem bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

### *Bolesnici na hemodijalizi*

Za bolesnike na hemodijalizi ne mogu se davati preporuke za doziranje valganciklovir 450 mg filmom obloženih tableta. To je zato što je pojedinačna doza valganciklovira potrebna za ove bolesnike manja od tablete jačine 450 mg. Stoga, ovi bolesnici ne smiju uzimati valganciklovir filmom obložene tablete (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

### *Stabilni bolesnici s transplantiranom jetrom*

Farmakokinetika ganciklovira iz valganciklovira u stabilnih bolesnika s presađenom jetrom ispitana je u jednom otvorenom križnom ispitivanju u četiri faze (N = 28). Bioraspoloživost ganciklovira iz valganciklovira, nakon jednokratne doze od 900 mg valganciklovira uzeta s hranom, bila je približno 60%. AUC<sub>0-24h</sub> ganciklovira bio je usporediv s onim postignutim s 5 mg/kg intravenski primjenjenog ganciklovira u bolesnika s transplantiranom jetrom.

### *Oštećenje funkcije jetre*

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

### *Bolesnici s cističnom fibrozom*

U farmakokinetičkom ispitivanju faze I u primatelja transplantiranih pluća s ili bez cistične fibroze (CF), 31 bolesnik (16 s CF-om / 15 bez CF-a) je nakon transplantacije primio profilaksu s valganciklovirom u dozi od 900 mg / dan. Ispitivanje je pokazalo da cistična fibroza nema statistički značajnog utjecaja na ukupnu prosječnu sistemsku izloženost gancikloviru kod primatelja transplantiranih pluća. Izloženost gancikloviru u primatelja transplantiranih pluća bila je usporediva s onima za koje je pokazano da su djelotvorni u prevenciji CMV bolesti u drugih primatelja transplantiranih solidnih organa.

### 5.3 Ne klinički podaci o sigurnosti primjene

Valganciklovir je predlijek ganciklovira pa učinci opaženi prilikom primjene ganciklovira vrijede i za valganciklovir. Toksičnost valganciklovira u ne kliničkim ispitivanjima sigurnosti je bila ista kao i kod ganciklovira i inducirana je pri razinama izloženosti gancikloviru jednakim ili nižim od inducijske doze u ljudi.

Ova ispitivanja pokazala su gonadotoksičnost (gubitak stanica testisa) i nefrotoksičnost (uremija, degeneracija stanica) koje su ireverzibilne; mijelotoksičnost (anemija, neutropenija, limfocitopenija) i gastrointestinalna toksičnost (nekroza mukoznih stanica) koje su reverzibilne.

Ganciklovir se pokazao mutagenim u stanicama limfoma miševa i klastogenim u stanicama sisavaca. Takvi rezultati su u skladu s pozitivnim ishodom ispitivanja karcinogenosti ganciklovira u miševa. Ganciklovir je potencijalni karcinogen.

Daljnja ispitivanja pokazuju da je ganciklovir teratogen, embriotoksičan, inhibira spermatogenezu (tj. umanjuje mušku plodnost) i suprimira žensku plodnost. Ispitivanja na životinjama ukazuju da se ganciklovir izlučuje u mlijeku štakora u laktaciji.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična  
krospovidon (vrsta B)  
povidon K30  
stearatna kiselina 50

Film ovojnica:

hipromeloza  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol  
željezov oksid, crveni (E172)

### 6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3 Rok valjanosti

2 godine.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijela neprozirna bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa sigurnosnim zatvaračem za djecu od polipropilena sa zaštitnom folijom i uloženom vatom.

Veličina pakiranja: 60 tableta.

Aluminijski/PVC/PE/PVDC blisteri

Veličina pakiranja: 6 x 10 = 60 tableta

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Cipla Europe NV  
De Keyserlei 58-60, Box 19,  
2018 Antwerp,  
Belgija

#### **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-766571561

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

12.05.2016./ 04.01.2021.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

04.01.2021.