

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Valganciklovir STADA 450 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 496,3 mg valganciklovirklorida što odgovara 450 mg valganciklovira (kao slobodna baza).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Ružičaste, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete otprilike 16,7 x 7,8 mm, utisnute oznake 'J' s jedne strane i '156' s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

Valganciklovir STADA 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 do ganciklovira. 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 STADA 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 STADA 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.

Pedijatrijska populacija

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

Prevenција CMV bolesti u primatelja presatka solidnog organa:

Odrasli bolesnici

U bolesnika s bubrežnim presatkom preporučena doza iznosi 900 mg (dvije tablete Valganciklovir STADA 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 (koji nije bubreg) preporučena doza iznosi 900 mg (dvije tablete Valganciklovir STADA 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 tjelesne površine tijela (BSA) i klirensa kreatinina (Cr_{Cl}) dobivenoga modificiranom Schwartzovom formulom (Cr_{ClS}), a računa se na temelju sljedeće jednadžbe:

Pedijatrijska doza (mg) = 7 x BSA x Cr_{ClS} (vidi Mostellerovu BSA formulu i Schwartzovu formulu za klirens kreatinina dolje).

Ako je klirens kreatinina izračunat prema Schwartzovoj formuli veći od 150 mL/min/1,73m², onda u jednadžbi treba koristiti najveću vrijednost 150 mL/min/1,73m²:

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

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

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 Jaffeovoj 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 ($7 \times \text{BSA} \times \text{Cr}_{\text{ClIS}}$) 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 ($7 \times \text{BSA} \times \text{Cr}_{\text{ClIS}}$) 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 viša od 900 mg, potrebno je primijeniti najvišu dozu od 900 mg. Preporučuje se uporaba oralne otopine 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 405mg i 495 g, 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

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega:

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

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

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

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

<i>Klirens kreatinina (ml/min)</i>	<i>Uvodna doza valganciklovira</i>	<i>Doza valganciklovira kod održavanja/prevenije</i>
≥ 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:

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

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre:

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

Pedijatrijska populacija:

Doziranje u pedijatrijskih bolesnika s presađenim solidnim organom je individualno i temelji se na bubrežnoj funkciji bolesnika, zajedno s tjelesnom visinom i težinom.

Stariji bolesnici:

Sigurnost i djelotvornost u bolesnika ove populacijske skupine nije utvrđena.

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

Kod pedijatrijskih bolesnika koji ne mogu progutati Valganciklovir STADA, može se koristiti valganciklovir oralna otopina.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja ili davanja 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 bilo koju pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1.

Zbog sličnosti kemijske strukture valganciklovira (djelatne tvari lijeka Valganciklovir STADA) te aciklovira i valaciklovira, između tih je lijekova moguća unakrsna reakcija preosjetljivosti. Zbog toga je valganciklovir kontraindiciran u bolesnika preosjetljivih na aciklovir i valaciklovir.

Valganciklovir je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije početka liječenja valganciklovirom, bolesnice treba upozoriti na moguće rizike za plod. U ispitivanjima na životinjama ganciklovir je imao mutagena, teratogena, aspermatogena i karcinogena svojstva, a djelovao je i supresivno na žensku plodnost. Stoga treba uzeti u obzir da je valganciklovir potencijalno teratogen i karcinogen za ljude, te da može biti uzrokom urođenih mana i karcinoma (vidjeti dio 5.3). U obzir također treba uzeti i mogućnost da valganciklovir uzrokuje privremenu ili trajnu inhibiciju spermatogeneze. Žene u reproduktivnoj dobi treba upozoriti da tijekom 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.

U bolesnika liječenih valganciklovirom (i ganciklovirom) zamijećene su teška leukopenija, neutropenija, anemija, trombocitopenija, pancitopenija, depresija koštane srži i aplastična anemija. Liječenje se ne smije započinjati ako je apsolutni broj neutrofila manji od 500 stanica/ μ l, broj trombocita manji od 25 000/ μ 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 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 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).

Biorasploživost ganciklovira nakon primjene jedne doze od 900 mg valganciklovira iznosi otprilike 60%, u usporedbi s biorasploživosti 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).

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).

U bolesnika koji su uzimali imipenem-cilastatin i ganciklovir zabilježene su konvulzije. Valganciklovir se ne smije primjenjivati istovremeno s imipenem-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

Imipenem-cilastatin

U bolesnika koji su istovremeno uzimali imipenem-cilastatin i ganciklovir zabilježene su konvulzije. Ovi se lijekovi ne smiju primjenjivati istovremeno, osim ako su moguće koristi veće od mogućih rizika (vidjeti dio 4.4).

Probenecid

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

Trimetoprim

Nisu zamijećene klinički značajne farmakokinetičke interakcije prilikom istovremenog uzimanja trimetoprima i peroralnog oblika ganciklovira. Ipak, postoji opasnost od povećanja toksičnosti jer su oba lijeka poznati mijelosupresivi te bi se stoga trebali istovremeno primjenjivati samo ako moguća korist nadmašuje mogući rizik.

Mofetilmikofenolat

Budući da i mofetilmikofenolat (MMF) i ganciklovir mogu izazvati neutropeniju i leukopeniju, bolesnike treba nadzirati zbog mogućnosti pojave dodatne toksičnosti.

Stavudin

Nisu zamijećene klinički značajne interakcije prilikom istovremene primjene stavudina i peroralnog oblika ganciklovira.

Zidovudin

Kad se zidovudin primjenjivao istovremeno s peroralnim oblikom ganciklovira, zabilježeno je malo (17%), ali statistički značajno povećanje AUC-a (engl. *Area under the plasma concentration time curve*, površina ispod krivulje) zidovudina. Zabilježen je i trend nižih koncentracija ganciklovira kad se daje sa zidovudinom, iako to nije bilo statistički značajno. No kako i zidovudin i ganciklovir mogu uzrokovati neutropeniju i anemiju, neki bolesnici ne podnose istovremenu terapiju pri punim dozama (vidjeti dio 4.4).

Didanozin

Utvrđeno je da je koncentracija didanozina u plazmi stalno povećana kada se didanozin primjenjuje s ganciklovirom (i intravenski i peroralno). Kod peroralne primjene ganciklovira u dozama od 3 i 6 g/dan zamijećen je porast AUC-a didanozina u rasponu od 84 do 124%, a pri intravenskoj primjeni u dozama od 5 i 10 mg/kg/dan porast AUC didanozina u rasponu od 38 do 67%. Nije bilo klinički značajnog učinka na koncentracije ganciklovira. Bolesnike treba pomno nadzirati kako bi se opazili mogući znakovi toksičnosti didanozina (vidjeti dio 4.4).

Ostali antiretrovirusni lijekovi (uključujući terapiju za HIV, HBV/HCV)

Pri klinički relevantnim plazmatskim koncentracijama ganciklovira i drugih antivirusnih lijekova za inhibiciju virusa humane imunodeficijencije (HIV) ili HBV-a/HCV-a, malo je vjerojatna pojava sinergističkog ili antagonističkog učinka na aktivnost ganciklovira ili drugih antivirusnih lijekova.

Potencijal za metaboličke interakcije valganciklovira ili ganciklovira je malen s obzirom na to da citokrom P450 nije uključen u metabolizam valganciklovira ili ganciklovira. Štoviše, ganciklovir nije supstrat P-glikoproteina niti utječe na UDP-glukuronoziltransferazu (UGT enzim). Stoga se metaboličke interakcije i interakcije pri prijenosu lijeka između valganciklovira i ganciklovira sa sljedećim skupinama antivirusnih lijekova smatraju malo vjerojatnima:

- nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI) kao što su rilpivirin, etravirin, efavirenz
- inhibitori proteaze (PI) kao što su darunavir, boceprevir i telaprevir

- inhibitori unosa (inhibitor fuzije i CCR5 inhibitor ko-receptora) kao što su enfuvirtid i maravirok
- inhibitor prijenosa integraza tipa HIV-a (INSTI) kao što je raltegravir

Budući da se ganciklovir izlučuje putem bubrega putem glomerularne filtracije i aktivne tubularne sekrecije (dio 5.2), istovremena primjena valganciklovira s antivirusnim lijekovima koji dijele put tubularne sekrecije može promijeniti koncentracije plazme valganciklovira i/ili lijeka koji se istovremeno uzima. Neki primjeri uključuju nukleozidne analogne inhibitore reverzne transkriptaze (NRTI-ovi) (uključujući i one koji se koriste u liječenju HBV-a) kao što su lamivudin, emtricitabin, tenofovir, adefovir i entekavir. Bubrežni klirens ganciklovira može biti inhibiran nefrotoksičnošću uzrokovanom lijekovima kao što su cidofovir, foskarnet i NRTI-ovi (kao što su tenofir i adefovir). Istovremenu primjenu valganciklovira s bilo kojim od navedenih lijekova treba razmotriti samo ako moguće koristi premašuju moguće rizike (vidjeti dio 4.4).

Ostale moguće interakcije s lijekovima

Toksičnost se može povećati ako se valganciklovir daje istovremeno ili neposredno prije ili poslije ostalih lijekova koji inhibiraju replikaciju populaciju stanica koje se brzo dijele, poput onih iz koštane srži, testisa te zametnih slojeva kože i sluznice probavnog sustava. Primjeri takvih vrsta lijekova jesu dapson, pentamidin, flucitozin, vinkristin, vinblastin, adriamicin, amfotericin B, trimetoprim/sulfa kombinacije, analozi nukleozida i hidroksiurea te pegilirani interferoni/ribavirin (sa ili bez boceprevira ili telaprevira).

Istovremenu primjenu valganciklovira s bilo kojim od navedenih lijekova treba razmotriti samo ako moguće koristi premašuju moguće rizike (vidjeti dio 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene u reproduktivnoj dobi mora se upozoriti da tijekom liječenja koriste učinkovitu kontracepciju. Muškarcima se mora savjetovati da tijekom liječenja valganciklovirom i barem 90 dana nakon završetka liječenja koriste mehaničku zaštitu, osim ako je sigurno da partnerica ne može zatrudnjeti (vidjeti dio 5.3).

Trudnoća

Nema podataka o primjeni valganciklovira 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 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 dijete.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ganciklovir u majčino mlijeko te se ne smije odbaciti ta mogućnost i mogućnost uzrokovanja ozbiljnih nuspojava kod dojenčeta. Stoga se dojenje mora prekinuti (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Podaci o djelovanju valganciklovira na plodnost kod ljudi nisu dostupni. Zbog brze i opsežne konverzije valganciklovira u ganciklovir u tijelu, ispitivanja plodnosti s valganciklovirom nisu ponavljana. Na temelju ispitivanja na životinjama ganciklovir se povezuje sa smanjenjem plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

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

Tijekom primjene valganciklovira i/ili ganciklovira zamijećene su konvulzije, sedacija, omaglica, ataksija i/ili smetenost. 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

a) Sažetak sigurnosnog profila

Valganciklovir je predlijek ganciklovira te se brzo i u velikoj mjeri metabolizira u ganciklovir nakon peroralnog uzimanja. 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.

Najčešće prijavljivane nuspojave nakon primjene valganciklovira kod odraslih su neutropenija, anemija i proljev.

Valganciklovir se povezuje s povećanim rizikom od proljeva u odnosu na intravenski primijenjeni ganciklovir. Osim toga, u usporedbi s peroralnim ganciklovirom, valganciklovir je povezan s većim rizikom od neutropenije i leukopenije.

Teška neutropenija (ABN < 500 stanica/ μ l) češće je opažena u bolesnika s AIDS-om i CMV retinitisom koji se liječe valganciklovirom nego u bolesnika s presađenim solidnim organom koji primaju valganciklovir (vidjeti dio 4.4).

U tablici je prikazana učestalost nuspojava prijavljenih u kliničkim ispitivanjima valganciklovira, peroralnog ganciklovira ili intravenskog ganciklovira. Navedene nuspojave prijavljene su u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s AIDS-om u fazi uvodne terapije ili terapije održavanja za CMV retinitis, ili u bolesnika s presađenom jetrom, bubregom ili srcem za prevenciju CMV bolesti. Izraz (teška) u zagradi u tablici označava da je intenzitet određene nuspojave u navedenoj kategoriji učestalosti prijavljen i kao blag/umjeren i kao težak/po život opasan.

Ukupan sigurnosni profil valganciklovira nije se promijenio produljenjem profilakse na do 200 dana kod odraslih bolesnika s bubrežnim presatkom s visokim rizikom od CMV bolesti (D+/R-). 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.

b) Tablični prikaz nuspojava

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sustav	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ do $1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ do $1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $1/1000$)
Infekcije i infestacije		Oralna kandidijaza, sepsa (bakterijemija, viremija), celulitis, infekcija mokraćnog sustava		
Poremećaji krvi i limfnog	(teška) neutropenija,	teška anemija, (teška)	Zatajenje koštane srži	Aplastična anemija

sustava	anemija	trombocitopenija, (teška) leukopenija, (teška) pancitopenija		
Poremećaji imunološkog sustava			Anafilaktička reakcija	
Poremećaji metabolizma i prehrane		Smanjenje apetita, anoreksija		
Psihijatrijski poremećaji		Depresija, anksioznost, konfuzija, poremećeno razmišljanje	Agitacija, psihotični poremećaji, halucinacije	
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja, nesanica, disgeuzija (poremećaj osjeta okusa), hipoesteziya, paresteziya, periferna neuropatija, omaglica, konvulzija	tremor	
Poremećaji oka		Makularni edem, odignuće mrežnice, opaciteti staklastog tijela, bol u oku	Poremećaj vida, konjunktivitis	
Poremećaji uha i labirinta		Bol u uhu	Gluhoća	
Srčani poremećaji			Aritmije	
Krvožilni poremećaji			Hipotenzija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	Dispneja	Kašalj		
Poremećaji probavnog	Proljeva	Mučnina, povraćanje, bol u trbuhu, bol u gornjem dijelu	Distenzija trbuha, ulceracije u ustima, pankreatitis	

sustava		trbuha, dispepsija, konstipacija, nadutost, disfagija		
Poremećaji jetre i žuči		(Teški) poremećaj funkcije jetre, povišenje alkalne fosfataze u krvi, povišena razina aspartat aminotransferaze	Povišena razina alanin aminotransferaze	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Dermatitis, noćno znojenje, pruritis	Alopecija, urtikarija, suha koža	
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva		Bol u leđima, mijalgija, artralgija, mišićni spazmi		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Smanjen bubrežni klirens kreatinina, poremećaji funkcije bubrega	Hematurija, zatajenje bubrega	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			Neplodnost u muškaraca	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor, vrućica, zimica, bol, bol u prsima, opća slabost, astenija		
Pretrage		Smanjenje tjelesne težine, povišena razina kreatinina u krvi		

Teška trombocitopenija može biti povezana s krvarenjem potencijalno opasnim po život.

Odignuće mrežnice prijavljeno je samo kod bolesnika s AIDS-om kod kojih je CMV retinitis liječen valganciklovirom.

c) Pedijatrijska populacija

Valganciklovir je ispitivan na 179 pedijatrijskih s presađenim solidnim organom kod kojih je postojala opasnost 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.

Kod bolesnika s presađenim solidnim organom, ukupni sigurnosni profil je bio sličan u pedijatrijskih bolesnika su u odnosu na odrasle. Međutim, određene nuspojave, kao što su infekcije gornjih dišnih puteva, vrućica, bolovi u trbuhu i dizurija, koje mogu biti karakteristične za pedijatrijsku populaciju, prijavljivane su češće kod pedijatrijskih bolesnika nego kod odraslih. U dvije provedene studije, neutropenija je također nešto češće zabilježena kod pedijatrijskih bolesnika s presađenim solidnim organima u odnosu na odrasle osobe, ali nije bilo korelacija između neutropenije i infektivnih nuspojava u pedijatrijskoj populaciji.

Kod pedijatrijskih bolesnika s bubrežnim presatkom, produljenje izloženosti valgancikloviru do 200 dana nije bilo povezano s ukupnim povećanjem incidencije nuspojava. Incidencija teške neutropenija (ANC <500/ μ L) bila je veća kod pedijatrijskih bubrežnih bolesnika liječenih do dana 200 u odnosu na pedijatrijske pacijente 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 o novorođenčadi i dojenčadi sa simptomatskom urođenom CMV infekcijom koja je liječena valganciklovirom, no čini se da je sigurnost u skladu sa poznatim profilom sigurnosti 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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#)**.

4.9 Predoziranje

Iskustva s predoziranjem valganciklovirom

U jedne odrasle osobe javila se depresija koštane srži (medularna aplazija) sa smrtnim ishodom nakon nekoliko dana primanja doze koja je bila barem 10 puta veća od preporučene za bolesnikov stupanj oštećenja bubrega (smanjen klirens kreatinina).

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

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

Iskustva s predoziranjem ganciklovirom primijenjenim intravenski

Izvešća o predoziranju ganciklovirom primijenjenim intravenski 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: pancitopenija, depresija koštane srži, medularna aplazija, leukopenija, neutropenija, granulocitopenija.

Hepatotoksičnost: hepatitis, poremećaj funkcije jetre.

Bubrežna toksičnost: pogoršanje hematurije u bolesnika s postojećim oštećenjima bubrega, akutno zatajenje bubrega, povišeni kreatinin.

Gastrointestinalna toksičnost: bol u trbuhu, proljev, povraćanje.

Neurotoksičnost: opći tremor, konvulzije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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 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) inkorporacijom ganciklovir trifosfata u virusnu DNK što uzrokuje prekid, odnosno, vrlo ograničeno daljnje produljivanje virusne DNK.

Antivirusna aktivnost

Antivirusna aktivnost *in vitro*, mjerena kao IC₅₀ 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 tek dijagnosticiranim 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 primaju valganciklovir (900 mg jedanput dnevno) ili peroralno uzimaju 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 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 bolešću¹, 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 grupa
Bolesnici s potvrđenom CMV bolešću ili sumnjom na CMV bolest ²	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 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.

^A 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 valganciklovirom do dvjestotog dana nakon presađivanja u odnosu na bolesnike koji su primili CMV profilaksu valganciklovirom do stotog dana nakon presađivanja.

Stopa preživljenja presatka kao i incidencija akutnog odbacivanja presatka dokazanog biopsijom bila je slična u obje liječene skupine. Stopa preživljavanja presatka 12 mjeseci nakon presađivanja iznosila je 98,2% (160/163) za režim doziranja sto dana te 98,1% (152/155) za režim doziranja dvjesto dana. U razdoblju od 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 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 virusi s mutacijom gena UL54 su otporni na ganciklovir, ali mogu pokazivati unakrsnu otpornost na ostale antivirusne lijekove 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 uočene u 103 ispitana uzorka (1,9%) u bolesnika iz skupine koja je peroralno primala ganciklovir.

Od slučajno odabrana 245 bolesnika 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, 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 kod imunokompromitiranih bolesnika (vidjeti dio 4.2 za informacije o korištenju kod pedijatrijskih bolesnika).

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 tolerancije (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 izloženost CMV-u. 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 o 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 valganciklovirom.

Urođena CMV:

U dvama ispitivanjima ispitivane su djelotvornost i sigurnost ganciklovira i/ili valganciklovira u novorođenčadi i dojenčadi sa 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 prva su 4 tjedna primali valganciklovir na usta, a preostala 2 tjedna ganciklovir u venu. Preostalih 5 bolesnika najveći su dio ispitivanja primali ganciklovir u venu. 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 na usta 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 te u bolesnika oboljelih od AIDS-a i CMV retinitisa te u bolesnika s presađenim solidnim organom.

Apsorpcija

Valganciklovir je predlijek ganciklovira. Dobro se apsorbira iz probavnog trakta te se brzo i u velikoj mjeri metabolizira u ganciklovir u stjenci crijeva i u jetri. Sistemska ekspozicija valgancikloviru prolazna je i slaba. Bioraspoloživost ganciklovira iz peroralno primjenjenog 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:

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

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:

<i>Parametar</i>	<i>Ganciklovir (1000 mg tri puta dnevno) n = 82</i>	<i>Valganciklovir ((900 mg, jedanput dnevno) n = 161</i>
		<i>Ganciklovir</i>
<i>AUC_(0-24 sati) (µg.sat/ml)</i>	<i>28,0 ± 10,9</i>	<i>46,3 ± 15,2</i>
<i>C_{max} (µg/ml)</i>	<i>1,4 ± 0,5</i>	<i>5,3 ± 1,5</i>

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:

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. 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_{max} 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. Vezivanje ganciklovira za proteine plazme bilo je 1 - 2% u koncentracijama od 0,5 i 51 $\mu\text{g/ml}$. Volumen distribucije (V_d) ganciklovira u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene iznosio je $0,680 \pm 0,161$ l/kg (n=114).

Biotransformacija

Valganciklovir se brzo i u velikoj mjeri metabolizira u ganciklovir; nisu otkriveni drugi metaboliti. Nijedan metabolit peroralno primijenjenog i radioaktivno označenog ganciklovira (jedna doza od 1000 mg) nije u radioaktivnosti izmjerenoj u stolici ili urinu imao udio veći od 1 do 2%.

Eliminacija

Nakon primjene valganciklovira glavni put eliminacije valganciklovira je izlučivanje bubrezima u obliku ganciklovira glomerularnom filtracijom i aktivnom tubularnom sekrecijom. Bubrežni klirens ima udio od $81,5\% \pm 22\%$ (n=70) u sistemskom klirensu ganciklovira. U bolesnika čiji je klirens kreatinina (CrCl) > 60 ml/min, *post-hoc* Bayesova procjena za srednji populacijski prividni klirens ganciklovira iznosi $14,05 \pm 4,13$ l/h. U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega srednji prividni klirens ganciklovira iznosi $8,46 \pm 1,67$ l/h (CrCl između 40 i 60 ml/min) odnosno $7,00 \pm 1,08$ l/h (CrCl između 25 i 40 ml/min). Poluvijek ganciklovira iz valganciklovira u HIV- i CMV-seropozitivnih bolesnika iznosi $4,1 \pm 0,9$ sati.

Farmakokinetika u posebnim kliničkim situacijama

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Oslabljena funkcija bubrega rezultirala je smanjenim klirensom ganciklovira iz valganciklovira, uz odgovarajuće povećanje terminalnog poluvijeka. Stoga je za bolesnike s oštećenjem bubrega potrebno prilagoditi doziranje (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Bolesnici na hemodijalizi

Za bolesnike na hemodijalizi nije moguće dati preporuku za doziranje valganciklovira zbog toga što je pojedinačna doza valganciklovira potrebna takvim bolesnicima manja od tablete jačine 450 mg. Stoga se valganciklovir ne smije primjenjivati u takvih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

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

Bolesnici s cističnom fibrozom

U fazi I farmakokinetičkog ispitivanja kod bolesnika s presađenim plućima sa ili bez cistične fibroze (CF), 31 bolesnik (16 sa CF/15 bez CF) primali su profilaksu poslije presađivanja u dozi od 900 mg/dan valganciklovira. Ispitivanje je pokazalo kako cistična fibroza nije statistički značajno utjecala na ukupnu prosječnu sistemsku izloženost gancikloviru kod bolesnika s plućnim presatkom. Izloženost gancikloviru kod bolesnika s plućnim presatkom usporediva je s onom koja je bila djelotvorna u prevenciji CMV bolesti kod drugih bolesnika s presađenim solidnim organom.

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 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:

Farmakokinetički 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} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	$46,3 \pm 15,2$	$68 \pm 19,8$	$64,3 \pm 29,2$	$59,2 \pm 15,1$	$50,3 \pm 15,0$
Raspon AUC_{0-24h}	15,4 – 116,1	34 - 124	34 - 152	36 - 108	22 - 93
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$5,3 \pm 1,5$	$10,5 \pm 3,36$	$10,3 \pm 3,3$	$9,4 \pm 2,7$	$8,0 \pm 2,4$
Klirens (l/h)	$12,7 \pm 4,5$	$1,25 \pm 0,473$	$2,5 \pm 2,4$	$4,5 \pm 2,9$	$6,4 \pm 2,9$
$t_{1/2}$ (h)	$6,5 \pm 1,4$	$1,97 \pm 0,185$	$3,1 \pm 1,4$	$4,1 \pm 1,3$	$5,5 \pm 1,1$

* 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_{Cl}) 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 u venu 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 u venu dvaput na dan te sličnu izloženost kao i doza ganciklovira od 5 mg/kg primijenjenih u venu 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_{0-12h} bio je niži u odnosu na srednji AUC_{0-12h} u prvom ispitivanju. U tablici niže prikazane su srednje vrijednosti AUC, C_{max} i $t_{1/2}$ uključujući standardne devijacije 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 GAN Dvaput na dan (n=19)	16 mg/kg VAL Dvaput na dan (n=100)
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC_{12h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	-	38,25 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	-
$t_{1/2}$ (h)	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0,55	2,98 ± 1,26	2,98 ± 1,12

GAN = ganciklovir, i.v.

VAL = valganciklovir, na usta

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Valganciklovir je predlijek ganciklovira pa učinci opaženi prilikom primjene ganciklovira vrijede i za valganciklovir. Toksičnost valganciklovira u nekliničkim ispitivanjima sigurnosti bila je jednaka onoj opaženoj za ganciklovir te se pojavljivala pri razinama ekspozicije gancikloviru usporedivima ili nižima od onih koje se postižu u ljudi kod primjene doza za uvodnu terapiju.

Opazene 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 bile reverzibilne.

Dodatna su ispitivanja pokazala da je ganciklovir mutagen, karcinogen, teratogen, embriotoksičan, aspermatogen (tj. šteti plodnosti muškaraca) i da smanjuje plodnost žena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična (E460)
krospovidon vrsta A (E1202)
povidon (K30) (E1201)
stearatna kiselina (E570)

Film ovojnica:

hipromeloza 3 cP (E464)
hipromeloza 6 cP (E464)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 400 (E1521)
željezov oksid, crveni (E172)

polisorbat 80 (E433)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja HDPE spremnika je 2 mjeseca.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

OPA-Al-PVC/Al blister, pakiranje u kartonskoj kutiji: 10 i 60 tableta.

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa sigurnosnim navojnim zatvaračem za djecu od polipropilena sa zaštitnom folijom (izrađenom od podloge, voska, folije, PET i toplinskog zatvarača) i uloženom pamučnom vatom: 60 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Stada d.o.o.
Hercegovačka 14
10000 Zagreb
Hrvatska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-846852738

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

27. ožujak 2015./ 14.veljače 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Veljača, 2019.