

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Valganciclovir Teva 450 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje valgancicloviri hydrochloridum 496,3 mg, což odpovídá valganciclovirum 450 mg.

#### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 6,365 mg laktosy (ve formě monohydrátu laktosy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Oválné, růžové potahované tablety se zkosenými hranami a vyraženým označením “93” na jedné a “5465” na druhé straně.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Valganciclovir Teva 450 mg je určen pro indukční a udržovací léčbu cytomegalovirové (CMV) retinitidy u dospělých se syndromem získaného imunodeficitu (AIDS).

Valganciclovir Teva 450 mg je indikován k prevenci CMV onemocnění u CMV negativních dospělých a dětí (od narození do 18 let) po transplantaci od CMV pozitivního dárce.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

**Pozor – je nezbytně nutné přísně dodržovat doporučené dávkování, aby se předešlo předávkování (viz body 4.4 a 4.9).**

Valganciclovir se po perorálním podání rychle a extenzivně metabolizuje na ganciklovir. Perorální valganciclovir v dávce 900 mg podávaný dvakrát denně je léčebně stejně účinný jako intravenózně podávaný ganciklovir v dávce 5mg/kg dvakrát denně.

##### *Léčba cytomegalovirové (CMV) retinitidy*

##### Dospělí

##### *Indukční léčba u CMV retinitidy:*

U pacientů s aktivní CMV retinitidou je doporučena dávka 900 mg valgancikloviru (2 tablety přípravku Valganciclovir Teva 450 mg) dvakrát denně po dobu 21 dní, podávaných dle možností společně s jídlem. Prodloužení indukční léčby může zvyšovat riziko poškození kostní dřeně (viz bod 4.4).

##### *Udržovací léčba u CMV retinitidy:*

Po předcházející indukční léčbě nebo u pacientů se stabilizovanou CMV retinitidou je doporučena perorální udržovací dávka 900 mg valgancikloviru (dvě tablety přípravku Valganciclovir Teva 450 mg) jednou denně,

podávaných dle možností společně s jídlem. U pacientů se zhoršující se retinitidou je možno indukční léčbu zopakovat, je však třeba vzít v úvahu možnou lékovou rezistenci viru.

Trvání udržovací léčby je třeba určit individuálně.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost valgancicloviru v léčbě CMV retinitidy nebyla dosud stanovena v odpovídajících a dobře kontrolovaných klinických studiích u pediatrických pacientů.

#### *Prevence CMV onemocnění u příjemců transplantovaných solidních orgánů*

##### *Dospělí*

U pacientů po transplantaci ledviny se doporučuje dávka 900 mg (2 tablety přípravku Valganciclovir Teva 450 mg) jednou denně, zahájená do 10 dnů po transplantaci a podávaná do 100 dnů po transplantaci. Profylaktická léčba může pokračovat do 200 dnů po transplantaci (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

U pacientů-příjemců transplantovaných solidních orgánů (kromě ledviny) se doporučuje dávka 900 mg (dvě tablety přípravku Valganciclovir Teva 450 mg) jednou denně, zahájená do 10 dnů po transplantaci a podávaná do 100 dnů po transplantaci.

Kdykoli to je možné, mají být tablety podávány s jídlem.

##### *Pediatrická populace*

U pediatrických pacientů po orgánové transplantaci (ve věku od narození), u kterých je riziko rozvoje CMV onemocnění, je doporučená dávka přípravku Valganciclovir Teva podávaná jednou denně založena na ploše tělesného povrchu (BSA) a clearance kreatininu (CrCl) odvozené ze Schwartzova vzorce (CrCLS) a vypočítává se podle níže uvedené rovnice:

Pediatrická dávka (mg) = 7 x BSA x CrCLS (viz Mostellerův vzorec pro výpočet BSA a Schwartzův vzorec pro výpočet kreatininu níže).

Pokud clearance kreatininu vypočtená podle Schwartzova vzorce překročí 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, pak se v rovnici použije maximální hodnota 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>:

$$\text{Mosteller BSA (m}^2\text{)} = \frac{\sqrt{\text{Výška (cm)} \times \text{Hmotnost (kg)}}}{3600}$$

$$\text{Schwartz Clearance kreatininu (ml/min /1,73m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{Výška (cm)}}{\text{Sérový kreatinin (mg/dl)}}$$

kde k = 0,45\* u pacientů ve věku < 2 let, 0,55 pro chlapce ve věku od 2 do < 13 let a dívky ve věku od 2 do 16 let a 0,7 pro chlapce ve věku 13 až 16 let. U pacientů starších 16 let se používá stejné dávkování jako u dospělých.

Uvedené hodnoty k jsou založeny na Jaffého metodě měření kreatininu v séru a mohou vyžadovat určitou korekci při použití enzymatických metod.

\*U příslušných subpopulací může být rovněž nutné snížení hodnoty k (např. u pediatrických pacientů s nízkou porodní hmotností).

U pediatrických pacientů po transplantaci ledviny je třeba léčbu doporučenou dávkou v mg (7 x BSA x CrCLS) podávanou jednou denně zahájit v průběhu 10 dnů po transplantaci a v léčbě pokračovat až do 200. dne po transplantaci.

U pediatrických pacientů po orgánové transplantaci (s výjimkou ledviny) je třeba léčbu doporučenou dávkou v mg ( $7 \times \text{BSA} \times \text{CrCLS}$ ) podávanou jednou denně zahájit v průběhu 10 dnů po transplantaci a v léčbě pokračovat do 100. dne po transplantaci.

Pro podání aktuální dávky je třeba všechny vypočtené dávky zaokrouhlit na nejbližší vyšší násobek 25 mg. Pokud vypočtená dávka přesáhne 900 mg, podává se maximální dávka 900 mg. Preferovanou lékovou formou je perorální roztok, protože poskytuje možnost podávat vypočtenou dávku podle výše uvedeného vzorce, nicméně lze použít i potahované tablety přípravku Valganciclovir Teva, pokud se vypočtená dávka pohybuje v rozmezí 10 % od dávky dostupných tablet, a pokud je pacient schopen polykat tablety. Například, pokud se vypočtená dávka pohybuje v rozmezí 405 a 495 mg, lze podat jednu 450 mg tabletu.

Doporučuje se pravidelné monitorování sérového kreatininu. V období profylaxe je třeba brát v úvahu změny tělesné výšky a tělesné hmotnosti a podle nich dávku odpovídajícím způsobem upravovat.

### Pokyny ke zvláštnímu dávkování

#### *Pediatrická populace*

Dávkování u pediatrických pacientů po orgánové transplantaci je individuální a je založeno na renálních funkcích pacienta a na ploše tělesného povrchu.

#### *Starší pacienti*

Bezpečnost a účinnost přípravku u této populace dosud nebyla stanovena. U dospělých starších 65 let nebyly prováděny žádné studie. Protože se renální clearance s věkem snižuje, je třeba podávat starším pacientům přípravek Valganciclovir Teva se zvláštními ohledy na stav jejich renálních funkcí (viz tabulka níže)(viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

Je třeba pečlivě sledovat hodnoty kreatininu v séru nebo odhadovanou clearance kreatininu. Úprava dávkování je doporučena na základě clearance kreatininu dle následující tabulky (viz body 4.4 a 5.2).

Odhadovaná clearance kreatininu (ml/min) může být vypočtena ze sérového kreatininu podle následujícího vzorce:

$$\text{U mužů} = \frac{(140 - \text{věk [roky]}) \times (\text{tělesná hmotnost [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{kreatinin v séru } [\mu\text{mol/l}])}$$

$$\text{U žen} = 0,85 \times \text{hodnota pro muže}$$

| CrCl (ml/min) | Indukční dávka valgancikloviru       | Udržovací/preventivní dávka valgancikloviru |
|---------------|--------------------------------------|---------------------------------------------|
| ≥60           | 900 mg (2 tablety) dvakrát denně     | 900 mg (2 tablety) jednou denně             |
| 40 – 59       | 450 mg (1 tableta) dvakrát denně     | 450 mg (1 tableta) jednou denně             |
| 25 – 39       | 450 mg (1 tableta) jednou denně      | 450 mg (1 tableta) jednou za dva dny        |
| 10 – 24       | 450 mg (1 tableta) jednou za dva dny | 450 mg (1 tableta) dvakrát týdně            |
| <10           | nedoporučuje se                      | nedoporučuje se                             |

#### *Hemodialýza:*

U hemodialyzovaných pacientů ( $\text{CrCl} < 10 \text{ ml/min}$ ) nelze vydat doporučení pro dávkování. U těchto pacientů se přípravek Valganciclovir Teva 450 mg nemá používat (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

Bezpečnost a účinnost valgancikloviru u pacientů s poruchou funkce jater dosud nebyla stanovena (viz bod 5.2).

*Pacienti s těžkou leukopenií, neutropenií, anémií, trombocytopenií a pancytopenií:*  
Před zahájením léčby si přečtěte bod 4.4.

Pokud se během léčby přípravkem Valganciclovir Teva objeví významné odchylky v počtu krevních buněk, je třeba zvážit léčbu hematopoetickými růstovými faktory a/nebo přerušení léčby (viz bod 4.4).

#### Způsob podání

Valganciclovir Teva se podává perorálně a kdykoli je to možné s jídlem (viz bod 5.2).

*Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním*  
Tablety se nemají púlit ani drtit. Vzhledem k tomu, že valganciclovir je považován u lidí za potenciální teratogen a karcinogen, je třeba věnovat velkou pozornost manipulaci s poškozenými tabletami (viz bod 4.4). Zabráňte přímému kontaktu poškozených či rozdrcených tablet s kůží či sliznicemi. V případě takového kontaktu se pečlivě umyjte mýdlem a vodou, důkladně vypláchněte oči sterilní vodou nebo alespoň čistou vodou, není-li sterilní voda k dispozici.

### **4.3 Kontraindikace**

Přípravek Valganciclovir Teva je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na valganciclovir, ganciclovir nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 tohoto přípravku.

Valganciclovir Teva je kontraindikován v době kojení (viz bod 4.6).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Zkřížená hypersensitivita

Vzhledem k podobnosti chemické struktury gancikloviru s aciklovirem a penciklovirem, je mezi těmito léky možná reakce zkřížené hypersenzitivity. Proto je třeba dbát zvýšené opatrnosti při předepisování přípravku Valganciclovir Teva pacientům se známou hypersenzitivitou vůči acikloviru nebo pencikloviru (nebo vůči jejich proléčivům valacikloviru, respektive famcikloviru).

#### Mutagenita, teratogenita, karcinogenita, fertilita a antikoncepce

Před zahájením léčby valganciklovirem je třeba poučit pacienty o možných rizicích pro plod. Při studiích na zvířatech byla u gancikloviru prokázána mutagenita, teratogenita, karcinogenita a potlačení fertility. Valganciklovir proto má být u člověka považován za potenciální teratogen a karcinogen, který může způsobit vrozené defekty a maligní onemocnění (viz bod 5.3). Údaje získané z klinických a preklinických studií naznačují, že je též pravděpodobné, že valganciklovir způsobuje přechodnou či trvalou inhibici spermatogeneze. Ženám ve fertilním věku musí být doporučeno používání účinné antikoncepce během léčby a po dobu nejméně 30 dnů po skončení léčby. Mužům musí být doporučeno používání bariérové antikoncepce během léčby a ještě nejméně 90 dní po jejím skončení, pokud není jisté, že partnerka nemůže otěhotnět (viz body 4.6, 4.8 a 5.3).

Z dlouhodobého hlediska je používání valgancikloviru spojeno s možným rizikem kancerogenity a reprodukční toxicity.

#### Myelosuprese

U pacientů léčených valganciklovirem (a ganciklovirem) byla pozorována těžká leukopenie, neutropenie, anémie, trombocytopenie, pancytopenie, selhání kostní dřeně a aplastická anémie. Léčba proto nemá být zahajována u pacientů, kteří mají absolutní počet neutrofilů nižší než 500 buněk/ $\mu$ l nebo počet trombocytů nižší než 25 000/ $\mu$ l, nebo pokud je hladina hemoglobinu nižší než 8 g/dl (viz body 4.2 a 4.8).

Při rozšíření profylaktické léčby na více než 100 dnů je třeba vzít v úvahu možné riziko rozvoje leukopenie a neutropenie (viz body 4.2, 4.8 a 5.1).

U pacientů s již existující hematologickou cytopenií nebo s anamnézou polékové hematologické cytopenie a u pacientů, kteří jsou současně léčeni radioterapií, má být podávání přípravku Valganciklovir Teva indikováno uvážlivě.

Během léčby se doporučuje pravidelně sledovat kompletní krevní obraz včetně počtu trombocytů. Častější monitorování hematologických parametrů se doporučuje u pacientů s poruchami funkce ledvin a u pediatrických pacientů (nejméně při každé návštěvě na transplantační klinice). U pacientů, u kterých došlo k rozvoji těžké leukopenie, neutropenie, anémie a/nebo trombocytopenie, je doporučeno zvážit léčbu hematopoetickými růstovými faktory a/nebo přerušení léčby (viz body 4.2).

#### Rozdíl v biologické dostupnosti s perorálním ganciklovirem

Biologická dostupnost gancikloviru po jedné dávce 900 mg valgancikloviru je přibližně 60 % ve srovnání s přibližně 6% dostupností po podání 1000 mg perorálního gancikloviru (ve formě tobolek). Nadměrná expozice gancikloviru může být spojena s život ohrožujícími nežádoucími účinky. Z tohoto důvodu se doporučuje důsledně dodržovat doporučené dávkování při zahájení léčby, při přechodu z indukční na udržovací léčbu a u pacientů, kteří přecházejí z perorálního podávání gancikloviru na valganciklovir, neboť valganciklovir nelze nahradit ganciklovirem v tobolekách v poměru jedna ku jedné. Pacienty, kteří přecházejí z léčby ganciklovirem v tobolekách, je třeba upozornit na riziko předávkování, pokud budou užívat více tablet přípravku Valganciklovir Teva, než jim bylo předepsáno (viz body 4.2 a 4.9).

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchami funkce ledvin je nutno dávkování upravovat podle hodnot clearance kreatininu (viz body 4.2 a 5.2).

Valganciklovir Teva se nemá podávat hemodialyzovaným pacientům (viz body 4.2 a 5.2).

#### Užívání s dalšími léčivými přípravky

U pacientů léčených současně imipenem/cilastatinem a ganciklovirem byly hlášeny záchvaty. Valganciklovir Teva proto nemá být podáván současně s imipenem/cilastatinem, pokud přínos léčby nepřevažuje možná rizika (viz bod 4.5).

U pacientů léčených valganciklovirem a (a) didanosinem, (b) léčivy se známým myelosupresivním účinkem (např. zidovudin) nebo (c) látkami, které ovlivňují funkci ledvin, je třeba pečlivě sledovat příznaky zvýšené toxicity (viz bod 4.5).

V kontrolovaných klinických studiích, které hodnotily valganciklovir v profylaxi CMV onemocnění při transplantacích, nebyli zařazeni pacienti po transplantaci plic a střev, jak je uvedeno v bodě 5.1. Proto jsou zkušenosti u této skupiny pacientů omezené.

#### Pomocné látky

##### *Laktóza*

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Lékové interakce s valganciklovirem

*In vivo* lékové interakce s valganciklovirem dosud nebyly hodnoceny. Vzhledem k tomu, že se valganciklovir rychle a extenzivně metabolizuje na ganciklovir, předpokládá se, že lékové interakce s ganciklovirem budou stejné i pro valganciklovir.

#### Lékové interakce s ganciklovirem

##### *Farmakokinetické interakce*

##### *Probenecid*

Probenecid podávaný současně s perorálním ganciklovirem vede ke statisticky významnému snížení renální clearance gancikloviru (20 %), a tím ke statisticky významnému zvýšení expozice (40 %). Tyto změny jsou způsobeny mechanismem interakce zahrnujícím kompetici o renální tubulární sekreci. Proto mají být pacienti, kteří užívají současně probenecid a přípravek Valganciclovir Teva, pečlivě sledováni pro možné toxické účinky gancikloviru.

#### *Didanosin*

Bylo pozorováno, že plazmatické koncentrace didanosinu jsou trvale zvýšené při současném podávání gancikloviru intravenózně. Při intravenózních dávkách gancikloviru 5 a 10 mg/kg/den bylo pozorováno zvýšení AUC didanosinu v rozmezí od 38 do 67 %, což potvrzuje farmakokinetickou interakci v průběhu souběžného podávání obou léčivých přípravků. Nebyl zaznamenán žádný klinicky významný účinek na koncentrace gancikloviru. U pacientů je proto nutno pečlivě sledovat možný výskyt projevů toxicity didanosinu, např. pankreatitidy (viz bod 4.4).

#### *Další antiretrovirové léky*

Izoenzymy cytochromu P450 nehrají ve farmakokinetice gancikloviru žádnou roli. Následkem toho se neočekávají žádné farmakokinetické interakce s inhibitory proteáz a inhibitory non-nukleotidových reverzních transkriptáz.

#### *Farmakodynamické interakce*

##### *Imipenem-cilastatin*

U pacientů, kteří byli léčeni současně ganciklovirem a imipenem-cilastatinem, byly hlášeny záchvaty a je třeba počítat s farmakodynamickými interakcemi mezi těmito dvěma léky. Tyto léky není vhodné používat současně, pokud pozitivní efekt léčby nepřeváží možná rizika (viz bod 4.4).

##### *Zidovudin*

Jak zidovudin, tak i ganciclovir mohou vyvolat neutropenii a anémii. Při současném podávání těchto léčivých přípravků mohou nastat farmakodynamické interakce. Někteří pacienti nemusejí snášet současnou léčbu oběma přípravky v plné dávce (viz bod 4.4).

#### Potencionální lékové interakce

Toxicita může být zvýšena při společném podávání gancikloviru/valgancikloviru s dalšími léčivými přípravky, o nichž je známo, že jsou myelosupresivní nebo spojené s poruchou ledvin. Mezi tyto léčivé přípravky patří nukleosidová (např. zidovudin, didanosin, stavudin) a nukleotidová analoga (např. tenofovir, adefovir), imunosupresivní léčivé přípravky (např. cyklosporin, tacrolimus, mofetil-mykofenolát), protinádorové léčivé přípravky (např. doxorubicin, vinblastin, vinkristin, hydroxyurea) a léčivé přípravky proti infekci (trimetoprim/sulfonamidy, dapson, amfotericin B, flucytosin, pentamidin).

O souběžném užívání těchto léčivých přípravků s valganciklovirem lze proto uvažovat pouze tehdy, jestliže potenciální přínosy převáží potenciální rizika (viz bod 4.4).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Antikoncepce u mužů a žen

Vzhledem k potenciálu reprodukční toxicity a teratogenity musí být ženám ve fertilním věku doporučeno užívat v průběhu léčby a po dobu nejméně 30 dnů po skončení léčby účinnou antikoncepci. Mužům musí být doporučeno užívání bariérové antikoncepce v průběhu léčby valganciklovirem a ještě nejméně 90 dní po jejím ukončení, pokud není jisté, že partnerka nemůže otěhotnět (viz body 4.4. a 5.3).

#### Těhotenství

Bezpečnost valgancicloviru u těhotných žen nebyla stanovena. Aktivní metabolit valgancikloviru, ganciclovir, přechází volně přes lidskou placentu. Na základě farmakologického mechanismu účinku gancikloviru a reprodukční toxicity pozorované ve studiích na zvířatech (viz bod 5.3) existuje u člověka teoretické riziko teratogenity.

Valganciclovir Teva nemá být podáván v těhotenství, pokud možný pozitivní efekt léčby matky nepřeváží možná rizika teratogenního poškození plodu.

## Kojení

Není známo, zda je ganciklovir vylučován do lidského mateřského mléka, je však třeba vzít v úvahu, že případné vylučování gancikloviru do mateřského mléka by mohlo způsobit závažné nežádoucí účinky u kojených dětí. Údaje u zvířat ukazují, že ganciklovir je vylučován do mléka kojících potkanů. Proto musí být kojení v průběhu léčby valganciklovirem ukončeno (viz bod 4.3 a 5.3).

## Fertilita

Údaje z méně rozsáhlé klinické studie s pacienty po transplantaci ledvin s profylaktickou léčbou onemocnění CMV valganciklovirem až po dobu 200 dní prokázaly vliv valgancikloviru na spermatogenezi se sníženou hustotou a pohyblivostí spermií měřenou po dokončení léčby. Tento účinek je nejspíš reverzibilní a průměrná hustota a pohyblivost spermií se navrácí k hodnotám srovnatelným s hodnotami u neléčených kontrolních pacientů přibližně 6 měsíců po ukončení léčby valganciklovirem.

Studie na zvířatech prokázaly poruchu fertility u myších samců a samic a prokázaly, že v dávkách považovaných za klinicky relevantní ganciklovir inhibuje spermatogenezi a indukuje atrofii varlat u myší, potkanů a psů.

Na základě údajů z klinických a preklinických studií je pravděpodobné, že ganciklovir (a valganciklovir) může způsobovat dočasnou nebo trvalou inhibici spermatogeneze u člověka (viz body 4.4 a 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící vliv přípravku na schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

U pacientů léčených valganciklovirem a/nebo ganciklovirem byly pozorovány nežádoucí účinky, jako jsou záchvaty, závratě, a zmatenost. Pokud se vyskytnou, mohou tyto účinky ovlivnit činnosti vyžadující pozornost, včetně schopnosti řídit a obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### ***a) Shrnutí bezpečnostního profilu***

Valganciklovir je proléčivo gancikloviru, které se po perorálním podání rychle a extenzivně metabolizuje na ganciklovir. Nežádoucí účinky, jejichž spojitost s léčbou ganciklovirem je známá, je možno očekávat i po valgancikloviru. Všechny nežádoucí účinky, které byly v klinických studiích pozorovány po valgancikloviru, byly pozorovány již dříve i po gancikloviru. Proto jsou v níže uvedené tabulce nežádoucích účinků zahrnuty nežádoucí účinky hlášené u intravenózního nebo perorálního (tato léková forma již není dostupná) gancikloviru nebo u valgancikloviru.

U pacientů léčených valganciklovirem/ganciklovirem patří k nejzávažnějším a nejčastějším nežádoucím účinkům hematologické reakce včetně neutropenie, anémie a trombocytopenie (viz bod 4.4.).

Četnosti uvedené v tabulce nežádoucích reakcí vycházejí ze souhrnné populace pacientů (n=1704), kteří dostávali udržovací léčbu ganciklovirem nebo valganciklovirem. Výjimkou je anafylaktická reakce, agranulocytóza a granulocytopenie, jejichž četnosti vycházejí ze zkušeností po uvedení přípravku na trh. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle systému orgánové klasifikace MedDRA. Kategorie četnosti jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10000$ ).

Celkový bezpečnostní profil gancikloviru/valgancikloviru je konzistentní v populaci HIV a transplantovaných pacientů s výjimkou odchlípení sítnice, které bylo hlášeno pouze u pacientů s CMV retinitidou. Existují však některé rozdíly v četnosti určitých reakcí.

Valganciklovir je v porovnání s intravenózní formou gancikloviru spojen s vyšším rizikem průjmu.

Pyrexie, kandidové infekce, deprese, závažná neutropenie ( $ANC < 500 \mu l$ ) a kožní reakce jsou častěji hlášeny u pacientů s HIV. Renální a hepatální dysfunkce jsou častěji hlášeny u příjemců orgánových transplantátů.

**b) Tabulkový přehled nežádoucích účinků**

| <b>Třída orgánových systémů</b>            | <b>Velmi časté (≥1/10)</b>                                                   | <b>Časté (≥1/100 až 1/10)</b>                                                                                            | <b>Méně časté (≥1/1000 až 1/100)</b>                          | <b>Vzácné (1/10 000 až &lt;1/1 000)</b>               |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Infekce a infestace                        | Kandidové infekce včetně perorální kandidózy, infekce horních cest dýchacích | Sepse chřipka, infekce močových cest, celulitida,                                                                        |                                                               |                                                       |
| Poruchy krve a lymfatického systému        | Neutropenie, anémie                                                          | Trombocytopenie, leukopenie, pancytopenie                                                                                | Selhání kostní dřeně                                          | Aplastická anémie, agranulocytóza*, granulocytopenie* |
| Poruchy imunitního systému                 |                                                                              | Hypersenzitivita                                                                                                         | Anafylaktická reakce*                                         |                                                       |
| Poruchy metabolismu a výživy               | Nechutenství                                                                 | Pokles tělesné hmotnosti                                                                                                 |                                                               |                                                       |
| Psychiatrické poruchy                      |                                                                              | Deprese, stav zmatenosti, úzkost                                                                                         | Agitovanost, psychotická porucha, poruchy myšlení, halucinace |                                                       |
| Poruchy nervového systému                  | Bolest hlavy                                                                 | Insomnie, periferní neuropatie, závratě, parestezie, hypestezie, záchvat, dysgeuzie (porucha chuti),                     | Třes                                                          |                                                       |
| Poruchy oka                                |                                                                              | Porucha zraku, odchlípení sítnice**, zákal ve sklivci, bolest oka, konjunktivitida, makulární edém                       |                                                               |                                                       |
| Poruchy ucha a labyrintu                   |                                                                              | Bolest ucha                                                                                                              | Hluchota                                                      |                                                       |
| Srdeční poruchy                            |                                                                              |                                                                                                                          | Arytmie                                                       |                                                       |
| Cévní poruchy                              |                                                                              | Hypotenze                                                                                                                |                                                               |                                                       |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Kašel, dušnost                                                               |                                                                                                                          |                                                               |                                                       |
| Gastrointestinální poruchy                 | Průjem, nevolnost, zvracení, bolest břicha                                   | Dyspepsie, flatulence bolest v nadbříšku, zácpa, ulcerace ústní sliznice, dysfagie, a bdominální distenze, pankreatitida |                                                               |                                                       |
| Poruchy jater a žlučových cest             |                                                                              | Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, abnormní jaterní funkce zvýšená                                              |                                                               |                                                       |



|                                                      |                |                                                                                          |                            |  |
|------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--|
|                                                      |                | hladina aspartát-aminotransferázy, zvýšená hladina alaninaminotransferázy                |                            |  |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně                        | Dermatitida    | Noční pocení, pruritus, vyrážka, alopecie                                                | Suchá kůže kopřivka        |  |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně |                | Bolest zad, myalgie, artralgie, svalové spasmy                                           |                            |  |
| Poruchy ledvin a močových cest                       |                | Porucha funkce ledvin, snížená clearance kreatininu, , zvýšená hladina kreatininu v krvi | HSelhání ledvin hematurie, |  |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu                 |                |                                                                                          | Mužská infertilita         |  |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace            | Horečka, únava | Bolest, třesavka, malátnost, astenie                                                     | Bolest na hrudi            |  |

\* Četnost výskytu těchto nežádoucích účinků je vyvozena z poregistrační zkušenosti

\*\*Odchlípení sítnice bylo hlášeno pouze u pacientů s HIV léčených pro CMV retinitidu

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Neutropenie*

Riziko neutropenie nelze vyvodit z počtu neutrofilů před léčbou. Neutropenie se obvykle vyskytne během prvního nebo druhého týdne indukční léčby. Počet buněk se obvykle normalizuje během 2 až 5 dnů po vysazení léčivého přípravku nebo po snížení dávky (viz bod 4.4).

##### *Trombocytopenie*

Pacienti s nízkým výchozím počtem trombocytů (< 100 000 trombocytů/μl) mají zvýšené riziko vzniku trombocytopenie. Pacienti s iatrogenní imunosupresí vyvolanou léčbou imunosupresivními přípravky mají vyšší riziko vzniku trombocytopenie než pacienti s AIDS (viz bod 4.4). Závažná trombocytopenie může být spojena s potenciálně život ohrožujícím krvácením.

##### *Vliv trvání léčby nebo indikace na nežádoucí účinky*

Závažná neutropenie (ANC <500/μl) byla častěji hlášena u pacientů s CMV retinitidou (14 %), kteří dostávali léčbu valganciklovirem, intravenózním nebo perorálním ganciklovirem, než u pacientů po orgánové transplantaci, kteří dostávali valganciklovir nebo perorální ganciklovir. U pacientů, kteří dostávali valganciklovir nebo perorální ganciklovir do 100. dne po transplantaci, byla incidence závažné neutropenie 5 %, respektive 3 %, zatímco u pacientů, kteří dostávali valganciklovir do 200. dne po transplantaci, byla incidence závažné neutropenie 10 %.

U pacientů po orgánové transplantaci do 100. dne nebo 200. dne po transplantaci valganciklovirem nebo perorálním ganciklovirem byl vyšší vzestup sérového kreatininu v porovnání s pacienty s CMV retinitidou. Avšak u pacientů po orgánové transplantaci je porucha renálních funkcí častým rysem.

Celkový bezpečnostní profil valganciclovir se při prodloužení profylaxe až do 200. dne u vysoce rizikových pacientů po transplantaci ledvin neměnil. Leukopenie byla v rameni s léčbou trvající 200 dnů hlášena s lehce vyšší incidencí, zatímco incidence neutropenie, anémie a trombocytopenie byla v obou ramenech obdobná.

#### **c) Pediatrická populace**

Valganciclovir byl hodnocen u 179 pacientů po orgánové transplantaci, u kterých bylo riziko rozvoje CMV onemocnění (ve věku 3 týdny až 16 let) a u 133 novorozenců se symptomatickým kongenitálním CMV onemocněním (ve věku 2 až 31 dnů) s délkou expozice gancikloviru v rozmezí od 2 do 200 dnů.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v souvislosti s léčbou v pediatrických klinických studiích byly průjem, nauzea, neutropenie, leukopenie a anémie.

U pacientů po orgánové transplantaci byl celkový bezpečnostní profil u pediatrických pacientů podobný jako u dospělých. Neutropenie byla hlášena s mírně vyšší incidencí ve dvou studiích vedených u pediatrických pacientů po orgánové transplantaci ve srovnání s dospělými, ale nebyla zde zaznamenána korelace mezi neutropenií a nežádoucími účinky v podobě infekcí u pediatrických pacientů. Vyšší riziko cytopenie u novorozenců a kojenců vyžaduje pečlivé sledování krevního obrazu v těchto věkových skupinách (viz bod 4.4).

U pediatrických pacientů po transplantaci ledviny nebyla prodloužená expozice valgancikloviru (až 200 dní) spojována s celkovým zvýšením incidence nežádoucích účinků. Incidence těžké neutropenie (ANC < 500/mikrolitr) byla vyšší u pediatrických pacientů po transplantaci ledviny léčených do 200. dne ve srovnání s pediatrickými pacienty léčenými do 100. dne a ve srovnání s dospělými pacienty po transplantaci ledviny léčenými do 100. nebo 200. dne (viz bod 4.4).

U novorozenců a kojenců se symptomatickou kongenitální CMV infekcí léčených valganciklovirem jsou k dispozici pouze omezené údaje, bezpečnost se však zdá konzistentní se známým bezpečnostním profilem valgancikloviru/gancikloviru.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv,

Šrobárova 48,

100 41 Praha 10,

webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

### Zkušenosti s předávkováním valganciklovirem a intravenózním ganciklovirem

Předpokládá se, že předávkování valganciklovirem může též mít za následek zvýšení renální toxicity (viz body 4.2 a bod 4.4).

Hlášení o předávkování intravenózním ganciklovirem, některých s fatálními následky, byla získána v klinických studiích a během post-marketingového sledování. V některých případech nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. U většiny pacientů však došlo k výskytu jednoho či více nežádoucích účinků, které jsou uvedeny níže:

- *Hematologická toxicita*: myelosuprese včetně pancytopenie, selhání kostní dřeně, leukopenie, neutropenie, granulocytopenie
- *Hepatotoxicita*: hepatitida, porucha jaterních funkcí
- *Nefrotoxicita*: zhoršení hematurie u pacientů s předchozím poruchou funkce ledvin, akutní poškození ledvin, zvýšení kreatininu
- *Gastrointestinální toxicita*: bolest břicha, průjem, zvracení
- *Neurotoxicita*: generalizovaný třes, záchvaty

U pacientů, u kterých došlo k předávkování valganciklovirem, jsou vhodnými metodami snížení plazmatických koncentrací léku hemodialýza a hydratace (viz bod 5.2).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, nukleosidy a nukleotidy, kromě inhibitorů reverzní transkriptázy, ATC kód: J05A B14

### Mechanismus účinku

Valganciklovir je L-valyl ester (proléčivo) gancikloviru. Po perorálním podání je působením střevních a jaterních esteráz rychle a extenzivně metabolizován na ganciklovir. Ganciklovir je syntetický analog 2'-deoxyguanosinu, který inhibuje replikaci herpetických virů *in vitro* i *in vivo*. Z lidských herpetických virů jsou citlivé vůči gancikloviru: lidský cytomegalovirus (HCMV), virus herpes simplex typ 1 a typ 2 (HSV-1 a HSV-2), lidský virus herpes typ 6, 7 a 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), virus Epsteina-Barrové (EBV), varicella zoster virus (VZV) a virus hepatitidy B (HBV).

V buňkách infikovaných CMV virem je ganciklovir nejprve fosforylován na ganciklovirmonofosfát prostřednictvím virové proteinkinázy pUL97. Následnou fosforylací, která je zprostředkována buněčnými kinázami, vzniká ganciklovir-trifosfát, který je pak pomalu intracelulárně metabolizován. Metabolismus trifosfátu se objevuje u buněk infikovaných virem typu HSV a HCMV s poločasem 18 hodin (v rozmezí 6-24 hodin) po vymizení extracelulárního gancikloviru. Protože je fosforylace z velké části závislá na virové kináze, dochází k fosforylaci gancikloviru přednostně v buňkách infikovaných virem.

Předpokládá se, že virostatický účinek gancikloviru je výsledkem inhibice syntézy virové DNA, která probíhá jako: (a) kompetitivní inhibice inkorporace deoxyguanosin-trifosfátu do DNA účinkem virové DNA polymerázy a (b) inkorporace ganciklovir-trifosfátu do virové DNA s následnou terminací nebo (velmi omezeně) další elongací virové DNA.

### Protivirová aktivita

Protivirová aktivita, měřená *in vitro* jako IC<sub>50</sub> gancikloviru proti CMV, se pohybuje v rozmezí 0,08 μM (0,02 μg/ml) do 14 μM (3,5 μg/ml).

Klinický protivirový účinek valgancikloviru byl prokázán v léčbě nově diagnostikované CMV retinitidy u pacientů s AIDS. Vylučování CMV do moče se u pacientů vstupujících do studie snížilo ze 46 % (32/69) na 7 % (4/55) u pacientů po čtyřtýdenní léčbě valganciklovirem.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### Dospělí

##### *Léčba CMV retinitidy*

Pacienti s nově diagnostikovanou CMV retinitidou byli v jedné studii randomizováni do skupiny s indukční terapií valganciklovirem 900 mg (2x denně) nebo do skupiny s intravenózní léčbou ganciklovirem v dávce 5 mg/kg (2x denně). Podíl pacientů s fotograficky posuzovanou progresí CMV retinitidy po 4 týdnech léčby byl v obou skupinách srovnatelný, 7/70 pacientů ve skupině léčené intravenózním ganciklovirem a 7/71 pacientů ve skupině léčené valganciklovirem.

Po indukční fázi terapie dostávali všichni pacienti v této studii udržovací léčbu valganciklovirem v dávce 900 mg jednou denně. Střední interval (medián) doby od randomizace k progresi CMV retinitidy ve skupině dostávající indukční i udržovací léčbu valganciklovirem činil 226 (160) dní, zatímco ve skupině dostávající indukční léčbu intravenózním ganciklovirem a následně udržovací léčbu valganciklovirem činil 219 (125) dní.

##### *Prevence cytomegalovirového onemocnění u pacientů po transplantaci:*

V dvojité zaslepené, dvojité maskované („double-dummy“) klinické studii s klinicky aktivním srovnávacím lékem byli sledováni pacienti po transplantaci srdce, jater a ledviny (pacienti po transplantaci plic a střev nebyli do této studie zařazeni) s vysokým rizikem rozvoje CMV onemocnění (D+/R-). Pacienti dostávali buď valganciklovir (900 mg jednou denně) nebo perorální ganciklovir (1000 mg třikrát denně), a to od 10. dne po transplantaci do 100. dne po transplantaci. Četnost výskytu CMV onemocnění (CMV syndrom a onemocnění s invazí do tkání) během prvních 6 měsíců po transplantaci byla 12,1 % ve skupině léčené valganciklovirem (n = 239) ve srovnání s 15,2 % ve skupině léčené perorálním ganciklovirem (n = 125). Velká většina případů se objevila po vysazení profylaxe (více než 100 dní po transplantaci), přičemž ve skupině léčené valganciklovirem se v průměru onemocnění CMV objevovalo později než ve skupině léčené perorálním

ganciklovirem. Četnost výskytu akutní rejekce orgánu během prvních 6 měsíců byla 29,7 % u pacientů randomizovaných k léčbě valganciklovirem oproti 36,0 % ve skupině léčené perorálním ganciklovirem, úplná ztráta transplantovaného štěpu se v obou léčebných skupinách vyskytla stejně často (0,8 %).

Dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie hodnotící účinnost a bezpečnost rozšířené profylaktické léčby onemocnění CMV valganciklovirem v období od 100 do 200 dnů po transplantaci byla vedena u 326 pacientů po transplantaci ledviny s vysokým rizikem onemocnění CMV (D+/R-). Pacienti byli do 10 dnů po transplantaci randomizováni v poměru 1:1 do skupin léčených valganciklovirem ve formě tablet (900 mg jednou denně) buď do dne 200 po transplantaci, nebo do dne 100 po transplantaci s následným podáváním placebo po dobu dalších 100 dnů.

Podíl pacientů, u kterých se projevilo onemocnění CMV v průběhu prvních 12 měsíců po transplantaci, je shrnut v tabulce níže.

**Procento pacientů po transplantaci ledviny s onemocněním CMV<sup>1</sup>, ITT populace ve 12 měsících<sup>A</sup>**

|                                                                              | <b>Valganciklovir<br/>900 mg jednou denně<br/>100 dnů<br/>(N = 163)</b> | <b>Valganciklovir<br/>900 mg jednou denně<br/>200 dnů<br/>(N = 155)</b> | <b>Rozdíl mezi léčebnými<br/>skupinami</b> |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Pacienti s potvrzeným<br>nebo předpokládaným<br>onemocněním CMV <sup>2</sup> | 71 (43,6 %)<br>[35,8 % ; 51,5 %]                                        | 36 (23,2 %)<br>[16,8 % ; 30,7 %]                                        | 20,3 %<br>[9,9 % ; 30,8 %]                 |
| Pacienti s potvrzeným<br>onemocněním CMV                                     | 60 (36,8 %)<br>[29,4 % ; 44,7 %]                                        | 25 (16,1 %)<br>[10,7 % ; 22,9 %]                                        | 20,7 %<br>[10,9 % ; 30,4 %]                |

<sup>1</sup> Onemocnění CMV je definováno buď jako CMV syndrom nebo jako tkáňové invazivní CMV onemocnění.

<sup>2</sup> Potvrzené onemocnění CMV je klinicky potvrzený případ onemocnění CMV. Onemocnění CMV se předpokládá v případě, kdy nebylo provedeno vyšetření v 52. týdnu a kdy nebylo onemocnění CMV dříve potvrzeno.

<sup>A</sup> Výsledky zaznamenané do 24 měsíců odpovídaly výsledkům zaznamenaným do 12 měsíců: Potvrzené nebo předpokládané onemocnění CMV tvořilo 48,5 % v léčebném rameni se 100 dny léčby oproti 34,2 % v léčebném rameni se 200 dny léčby; rozdíl mezi léčebnými skupinami tvořil 14,3 % [3,2 %; 25,3 %].

Onemocnění CMV se objevilo u významně menšího počtu vysoce rizikových pacientů po transplantaci ledviny po podávání profylaktické léčby valganciklovirem do dne 200 po transplantaci v porovnání s pacienty, kteří dostávali profylaktickou léčbu přípravkem valganciklovirem pouze do dne 100 po transplantaci.

Procento přežití štěpu a stejně tak i incidence biopsie prokazující akutní rejekci bylo podobné v obou léčebných skupinách. Procento přežití štěpu 12 měsíců po transplantaci bylo 98,2 % (160/163) při režimu se 100 dny léčby a 98,1 % (152/155) při režimu s 200 dny léčby. Do 24 měsíců po transplantaci byly hlášeny další čtyři případy ztráty štěpu, všechny ve skupině se 100 dny léčby. Incidence biopsie prokazující akutní rejekci 12 měsíců po transplantaci byla 17,2 % (28/163) ve skupině se 100 dny léčby a 11,0 % (17/155) ve skupině s 200 dny léčby. Ve skupině s 200 dny léčby byl do 24 měsíců po transplantaci hlášen jeden další případ.

#### Virová rezistence

Po dlouhodobém podávání valgancikloviru se mohou objevit viry rezistentní na ganciklovir. Vznikají mechanismem selektivních mutací v genu pro virovou kinázu (UL97), která je zodpovědná za monofosforylaci gancikloviru a/nebo v genu pro virovou polymerázu (UL54). Ve spojitosti s rezistencí na ganciklovir bylo v klinických izolátech nejčastěji hlášeno těchto sedm kanonických UL97 substitucí: M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W. Viry, které obsahují mutace v genu UL97, jsou rezistentní pouze na ganciklovir, zatímco viry s mutací v genu UL54 jsou rezistentní na ganciklovir a mohou mít zkříženou rezistenci i vůči dalším antivirotikům, která rovněž působí na virovou polymerázu.

*Léčba CMV retinitidy:*

Genotypová analýza CMV v polymorfonukleárních leukocytech (PMN) izolovaných od 148 pacientů s CMV retinitidou, zahrnutých v jedné klinické studii, prokázala po 3, 6, 12 a 18 měsících léčby valganciklovirem mutace v genu UL97 u 2,2 %, 6,5 %, 12,8 % a 15,3 % pacientů v uvedeném pořadí.

*Prevence cytomegalovirového onemocnění u pacientů po transplantaci:*

#### Srovnávací studie s aktivním komparátorem

Rezistence byla hodnocena analýzou genotypu CMV ve vzorcích polymorfonukleárů odebraných i) stý den (konec profylaxe hodnoceným lékem) a ii) v případech podezření na CMV onemocnění až do doby 6 měsíců od transplantace. Od 245 pacientů randomizovaných k léčbě valganciklovirem bylo stý den k dispozici 198 vzorků a nebyly zjištěny žádné mutace rezistentní vůči gancikloviru. Oproti tomu ve srovnávací skupině léčené perorálním ganciklovirem byly zachyceny 2 ganciklovir-rezistentní mutace ve 103 testovaných vzorcích (1,9 %).

Ze skupiny 245 pacientů randomizovaných k léčbě valganciklovirem byly vyšetřeny vzorky od 50 pacientů s podezřením na CMV onemocnění a nebyly zjištěny žádné rezistentní mutace. Ze 127 pacientů randomizovaných do srovnávací skupiny léčené ganciklovirem bylo vyšetřeno 29 vzorků od pacientů s podezřením na CMV onemocnění a byly zachyceny dvě rezistentní mutace, což představuje incidenci rezistence 6,9 %.

#### Studie hodnotící rozšířenou profylaktickou léčbu od 100 do 200 dnů po transplantaci

Genotypová analýza byla provedena s geny UL54 a UL97 odvozenými z viru extrahovaného od 72 pacientů, kteří splňovali kritéria analýzy rezistence: pacienti, u kterých byla prokázána pozitivní virová nálož (> 600 kopií/ml) na konci profylaktické léčby a/nebo pacienti, u kterých bylo onemocnění CMV potvrzené do 12 měsíců (52 týdnů) po transplantaci. V každé léčebné skupině byli tři pacienti, kteří měli prokázanou mutaci rezistence na ganciklovir.

#### Pediatrická populace

##### *Léčba CMV retinitidy*

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s valganciklovirem u všech podskupin pediatrické populace k léčbě infekce způsobené CMV u imunokompromitovaných pacientů (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

##### *Prevence CMV onemocnění u transplantovaných pacientů*

Farmakokinetická studie fáze II hodnotící bezpečnost u pediatrických pacientů po transplantaci solidního orgánu (ve věku 4 měsíce až 16 let, n = 63), kteří byli léčeni valganciklovirem jednou denně po dobu až 100 dnů podle pediatrického dávkovacího algoritmu (viz bod 4.2), vedla k podobným expozicím jako u dospělých (viz bod 5.2). Následné sledování po léčbě trvalo 12 týdnů. Sérologický status CMV D/R v úvodu léčby byl D+/R- ve 40 %, D+/R+ ve 38 %, D-/R+ v 19 % a D-/R- ve 3 % případů. Přítomnost viru CMV byla hlášena u 7 pacientů. Pozorované nežádoucí účinky byly podobného charakteru jako nežádoucí účinky u dospělých (viz bod 4.8).

Fáze IV studie snášenlivosti, ve které dostávali pediatričtí pacienti po transplantaci ledviny (ve věku 1 až 16 let, n=57) valganciklovir jednou denně po dobu až 200 dnů podle dávkovacího algoritmu (viz bod 4.2), vedla k nízké incidenci CMV. Sledování po léčbě trvalo 24 týdnů. Serologický status CMV D/R na počátku léčby byl D+/R+ u 45%, D+/R- u 39%, D-/R+ u 7%, D-/R- u 7% a ND/R+ u 2% případů. CMV virémie byla hlášena u 3 pacientů a u jednoho pacienta bylo hlášeno podezření na CMV syndrom, ale toto podezření nebylo potvrzeno pomocí CMV PCR v centrální laboratoři. Pozorované nežádoucí účinky léku byly podobné povahy jako u dospělých pacientů (viz bod 4.8).

Tato data podporují extrapolaci údajů účinnosti z dospělých na dětské pacienty a poskytují doporučení pro dávkování u pediatrických pacientů.

Fáze I studie farmakokinetiky a bezpečnosti u pacientů po transplantaci srdce (ve věku 3 týdny až 125 dnů, n=14), kteří dostali jednu denní dávku valgancikloviru podle pediatrického dávkovacího algoritmu (viz bod 4.2) ve 2 po sobě jdoucích dnech, poskytla podobné expozice jako u dospělých pacientů (viz bod 5.2). Následné

sledování po léčbě trvalo 7 dnů. Bezpečnostní profil byl podobný jako v ostatních studiích u pediatrických a dospělých pacientů, ačkoli počet pacientů a expozice valgancikloviru v této studii byly omezené.

#### *Kongenitální CMV*

Účinnost a bezpečnost gancikloviru a/nebo valgancikloviru byla hodnocena u novorozenců a kojenců s kongenitální symptomatickou CMV infekcí ve dvou studiích.

V první studii byly farmakokinetika a bezpečnost jednorázové dávky valgancikloviru (dávkové rozmezí 14-16-20 mg/kg/dávku) hodnoceny u 24 novorozenců (ve věku 8 až 34 dnů) se symptomatickým kongenitálním onemocněním CMV (viz bod 5.2). Novorozenci podstoupili 6týdenní antivirovou léčbu, kde 19 z 24 pacientů dostávalo perorální léčbu valganciklovirem po dobu až 4 týdnů a zbývajících 2 týdny pak tito pacienti dostávali ganciklovir intravenózně. Zbývajících 5 pacientů dostávalo ganciklovir intravenózně během většiny období studie. Ve druhé studii byla účinnost a bezpečnost 6týdenní oproti 6měsíční léčby valganciklovirem hodnocena u 109 dětí ve věku od 2 do 30 dnů se symptomatickým kongenitálním CMV onemocněním. Všechny děti dostávaly valganciklovir perorálně v dávkách 16 mg/kg 2x denně po dobu 6 týdnů. Po 6 týdnech léčby byly děti randomizovány v poměru 1:1 k pokračování v léčbě valganciklovirem ve stejné dávce, nebo dostávaly placebo do ukončení 6 měsíců léčby.

Tato léčebná indikace se v současné době pro valganciklovir nedoporučuje. Design studií a získané výsledky jsou příliš omezené, aby umožnily stanovit odpovídající závěry týkající se účinnosti a bezpečnosti valgancikloviru.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické vlastnosti valgancikloviru byly vyhodnocovány u HIV- a CMV-séro pozitivních pacientů, pacientů s AIDS a CMV retinitidou a u pacientů po transplantaci orgánů.

Proporcionálnost dávky vzhledem k AUC gancikloviru byla po podání valgancikloviru v dávkovém rozmezí od 450 do 2625 mg prokázána pouze při příjmu potravy.

#### Absorpce

Valganciklovir je proléčivem gancikloviru. Je dobře vstřebatelný z trávicího ústrojí a rychle a extenzivně se metabolizuje ve střevní stěně a v játrech na ganciklovir. Systémová expozice vůči valgancikloviru je přechodná a nízká. Biologická dostupnost gancikloviru z perorálních dávek valgancikloviru byla přibližně 60 % ve všech sledovaných skupinách pacientů, výsledná expozice gancikloviru je podobná jako po intravenózním podání (viz tabulka níže). Pro srovnání, biologická dostupnost gancikloviru po perorálním podání dávky 1000 mg gancikloviru (v tobolkách) je 6–8 %.

#### *Valganciklovir u HIV pozitivních, CMV pozitivních pacientů:*

Systémová expozice u HIV pozitivních CMV pozitivních pacientů při podávání gancikloviru a valgancikloviru dvakrát denně po dobu jednoho týdne je následující:

| Parametr                                                  | Ganciklovir<br>(5 mg/kg, i.v.)<br>n = 18 | Valganciklovir (900 mg, p.o.)<br>n = 25 |                 |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------|
|                                                           |                                          | Ganciklovir                             | Valganciklovir  |
| AUC(0 - 12 h)<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) | $28,6 \pm 9,0$                           | $32,8 \pm 10,1$                         | $0,37 \pm 0,22$ |
| $C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )              | $10,4 \pm 4,9$                           | $6,7 \pm 2,1$                           | $0,18 \pm 0,06$ |

Účinnost gancikloviru dle prodloužení doby do progresu CMV retinitidy koreluje se systémovou expozicí (AUC).

#### *Valganciklovir u pacientů po transplantaci orgánů:*

Systémová expozice gancikloviru v ustáleném stavu u pacientů po transplantaci orgánu je při každodenním perorálním podávání gancikloviru a valgancikloviru následující:

| Parametr | Ganciklovir | Valganciklovir (900 mg jednou denně) |
|----------|-------------|--------------------------------------|
|----------|-------------|--------------------------------------|

|                          |                                   |                        |
|--------------------------|-----------------------------------|------------------------|
|                          | (1000 mg třikrát denně)<br>n = 82 | n = 161<br>Ganciklovir |
| AUC(0 - 24 h) (µg.h/ml)  | 28,0 ± 10,9                       | 46,3 ± 15,2            |
| C <sub>max</sub> (µg/ml) | 1,4 ± 0,5                         | 5,3 ± 1,5              |

Systémová expozice gancikloviru byla u pacientů po transplantaci srdce, ledvin a jater po perorálním podání valgancikloviru v dávkách podle dávkovacího algoritmu renální funkce obdobná.

#### *Účinek potravy:*

Pokud byl valganciklovir podáván s jídlem v doporučené dávce 900 mg, byly pozorovány vyšší hodnoty střední AUC gancikloviru (přibližně 30 %), i střední hodnoty C<sub>max</sub> gancikloviru (přibližně 14 %) než nalačno. Pokud je valganciklovir podáván s jídlem, klesají také inter-individuální rozdíly v expozici gancikloviru. V klinických studiích byl valganciklovir podáván pouze současně s jídlem. Proto je doporučováno podávat valganciklovir s jídlem (viz bod 4.2).

#### Distribuce v organismu

Vzhledem k rychlé konverzi valgancikloviru na ganciklovir nebyla stanovena vazba valgancikloviru na bílkoviny. Distribuční objem gancikloviru v ustáleném stavu (V<sub>d</sub>) po intravenózním podání je 0,680 ± 0,161 l/kg (n=114). U intravenózního gancikloviru koreluje distribuční objem s tělesnou hmotností, přičemž hodnoty distribučního objemu v rovnovážném stavu jsou v rozmezí 0,54–0,87 l/kg. Ganciklovir proniká do mozkomíšního moku. Vazba na plazmatické proteiny byla 1 %-2 % při koncentracích gancikloviru od 0,5 do 51 µg/ml.

#### Biotransformace

Valganciklovir se rychle a extenzivně metabolizuje na ganciklovir; nebyly zjištěny žádné jiné metabolity. Ganciklovir není metabolizován ve významné míře.

#### Eliminace

Po perorálním podání je valganciklovir rychle hydrolyzován na ganciklovir. Ganciklovir je eliminován ze systémové cirkulace glomerulární filtrací a aktivní tubulární sekrecí. U pacientů s normální funkcí ledvin bylo do 24 hodin po intravenózním podání dávky nalezeno v moči více než 90 % nezměněného gancikloviru. U pacientů s normální funkcí ledvin klesaly po dosažení vrcholu plazmatické koncentrace gancikloviru po podání valgancikloviru s poločasem v rozmezí od 0,4 h do 2,0 h.

#### Farmakokinetika ve zvláštních klinických situacích

##### *Pediatrická populace*

Ve farmakokinetické studii fáze II hodnotící bezpečnost u pediatrických pacientů po transplantaci solidního orgánu (ve věku 4 měsíce až 16 let, n = 63) se valganciklovir podával jednou denně po dobu až 100 dnů. Farmakokinetické parametry byly podobné u všech typů orgánů a pro všechna věková rozmezí a byly srovnatelné s dospělými. Modelování farmakokinetiky populace prokázalo, že biologická dostupnost byla přibližně 60 %. Clearance byla pozitivně ovlivněna jak tělesným povrchem, tak renálními funkcemi.

Ve fázi I studie farmakokinetiky a bezpečnosti u pediatrických pacientů po transplantaci srdce (ve věku 3 týdny až 125 dnů, n=14) byl valganciklovir podáván jednou denně po dobu dvou studijních dnů. Z farmakokinetiky populace byla odhadnuta průměrná biologická dostupnost 64 %.

Srovnání výsledků z těchto dvou studií a výsledků farmakokinetiky od populace dospělých pacientů ukázala, že rozmezí AUC<sub>0-24h</sub> bylo velmi podobné napříč všemi věkovými skupinami, včetně dospělých. Průměrné hodnoty AUC<sub>0-24h</sub> a C<sub>max</sub> byly rovněž podobné napříč skupinou pediatrických pacientů ve věku < 12 let, ačkoli zde byl trend ke snižování průměrných hodnot AUC<sub>0-24h</sub> a C<sub>max</sub> napříč všemi věkovými rozmezími pediatrické populace, což pravděpodobně odpovídá zvyšujícímu se věku. Tento trend byl více zřejmý u průměrných hodnot clearance a poločasu (t<sub>1/2</sub>), nicméně toto se očekává, protože clearance je ovlivněna změnami tělesné hmotnosti, tělesné výšky a renálními funkcemi, které souvisí s růstem pacientů, jak ukazuje modelování populační farmakokinetiky.

Následující tabulka shrnuje modelový odhad rozmezí  $AUC_{0-24h}$  pro ganciklovir z těchto dvou studií a rovněž průměrnou a standardní odchylku hodnot  $AUC_{0-24h}$  a  $C_{max}$ ,  $Cl$  a  $t_{1/2}$  v odpovídajících věkových skupinách ve srovnání s dospělými pacienty:

| PK parametr                          | Dospělí*            | Pediatričtí pacienti   |                                  |                          |                             |
|--------------------------------------|---------------------|------------------------|----------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
|                                      | ≥ 18 let<br>(n=160) | < 4 měsíce<br>(n = 14) | 4 měsíce - ≤<br>2 roky<br>(n=17) | > 2 - < 12 let<br>(n=21) | ≥ 12 let – 16 let<br>(n=25) |
| $AUC_{0-24h}$ ( $\mu g \cdot h/ml$ ) | 46,3 ± 15,2         | 68,1 ± 19,8            | 64,3 ± 29,2                      | 59,2 ± 15,1              | 50,3 ± 15,0                 |
| Rozmezí $AUC_{0-24h}$                | 15,4 – 116,1        | 34 - 124               | 34 – 152                         | 36 – 108                 | 22 – 93                     |
| $C_{max}$ ( $\mu g/ml$ )             | 5,3 ± 1,5           | 10,5 ± 3,36            | 10,3 ± 3,3                       | 9,4 ± 2,7                | 8,0 ± 2,4                   |
| Clearance (l/h)                      | 12,7 ± 4,5          | 1,25 ± 0,473           | 2,5 ± 2,4                        | 4,5 ± 2,9                | 6,4 ± 2,9                   |
| $t_{1/2}$ (h)                        | 6,5 ± 1,4           | 1,97 ± 0,185           | 3,1 ± 1,4                        | 4,1 ± 1,3                | 5,5 ± 1,1                   |

\* Výňatek z hlášení ze studie PV 16000

Jednodenní dávkování valgancikloviru v obou výše popsáných studiích bylo založeno na velikosti tělesného povrchu (BSA) a clearance kreatininu ( $CrCl$ ) odvozené z modifikovaného Schwartzova vzorce a bylo vypočítáno s použitím algoritmu uvedeného v bodě 4.2.

Farmakokinetika gancikloviru po podání valgancikloviru byla rovněž hodnocena ve dvou studiích u novorozenců a kojenců se symptomatickým kongenitálním CMV onemocněním. V první studii dostávalo 24 novorozenců ve věku 8 až 34 dnů ganciklovir intravenózně v dávce 6 mg/kg dvakrát denně. Pacienti byli poté léčeni perorálním valganciklovirem, kdy se dávky valgancikloviru prášku pro přípravu perorálního roztoku pohybovaly v rozmezí 14 mg/kg až 20 mg/kg dvakrát denně, celková délka léčby byla 6 týdnů. Valganciklovir prášek pro přípravu perorálního roztoku v dávce 16 mg/kg dvakrát denně poskytuje u novorozenců srovnatelnou expozici gancikloviru jako ganciklovir v dávce 6 mg/kg podaný intravenózně dvakrát denně a rovněž se dosahuje podobné expozice gancikloviru, jako je účinná intravenózní dávka u dospělých, tedy 5 mg/kg.

Ve druhé studii dostávalo 109 novorozenců ve věku 2 až 30 dnů valganciklovir prášek pro perorální roztok v dávce 16 mg/kg dvakrát denně po dobu 6 týdnů a následně 96 ze 109 zařazených pacientů bylo randomizováno k pokračování v léčbě valganciklovirem nebo placebem po dobu 6 měsíců. Průměrná  $AUC_{0-24h}$  však byla nižší ve srovnání s hodnotami  $AUC_{0-24h}$  z první studie. Následující tabulka ukazuje průměrné hodnoty  $AUC$ ,  $C_{max}$  a  $t_{1/2}$  včetně standardních odchylek ve srovnání s údaji od dospělých pacientů:

| PK Parametr                  | Dospělí                                   | Pediatričtí pacienti (novorozenci a kojenci) |                                         |                                            |
|------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|
|                              | 5 mg/kg GAN<br>Jednorázová dávka<br>(n=8) | 6 mg/kg GAN<br>Dvakrát denně<br>(n=19)       | 16 mg/kg VAL<br>Dvakrát denně<br>(n=19) | 16 mg/kg VAL<br>Dvakrát denně<br>(n = 100) |
| $AUC_{0-\infty}$<br>(mg.h/l) | 25,4 ± 4,32                               | -                                            | -                                       | -                                          |
| $AUC_{12h}$ (mg.h/l)         | -                                         | 38,2 5 ± 42,7                                | 30,1 ± 15,1                             | 20,85 ± 5,40                               |
| $C_{max}$ ( $\mu g/ml$ )     | 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, perorálně

Tyto údaje jsou příliš omezené, než aby umožnily udělat závěry týkající se účinnosti nebo doporučení pro dávkování u pediatrických pacientů s kongenitální infekcí CMV.

#### Starší pacienti

Nebyla provedena žádná studie, která by studovala farmakokinetiku valgancikloviru nebo gancikloviru u pacientů starších 65 let (viz bod 4.2).

#### Porucha funkce ledvin



Farmakokinetika gancikloviru po jediné perorální dávce 900 mg valgancikloviru byla posuzována u 24 jinak zdravých osob s poruchou funkce ledvin.

Farmakokinetické parametry gancikloviru po jediné perorální dávce 900 mg valgancikloviru ve formě tablet u pacientů s různými stupni poruchy funkce ledvin:

| Odhadovaná clearance kreatininu (ml/min) | N | Zdánlivá clearance (ml/min) Střední hodnota ± SD | AUClast (μg·h/ml) Střední hodnota ± SD | Poločas (hodiny) Střední hodnota ± SD |
|------------------------------------------|---|--------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|
| 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                             |

Snížená renální funkce měla za následek sníženou clearance gancikloviru z valgancikloviru s odpovídajícím zvýšením terminálního poločasu. Proto je u pacientů s poruchou funkce ledvin nutná úprava dávky (viz body 4.2 a 4.4).

#### *Hemodialýza*

Doporučení pro dávkování valgancicloviru 450 mg ve formě potahovaných tablet nelze u hemodialyzovaných pacientů poskytnout. Je to proto, že jednotlivá dávka valgancicloviru, která je u těchto pacientů potřebná, je nižší než síla, která je ve 450 mg tabletě. Valganciclovir 450 mg ve formě potahovaných tablet tedy nelze u těchto pacientů použít (viz body 4.2 a 4.4).

#### *Stabilní pacienti po transplantaci jater*

Farmakokinetika gancikloviru z valgancikloviru u stabilních pacientů po transplantaci jater byla zkoumána v jedné otevřené zkřížené studii se 4 částmi (N=28). Biologická dostupnost gancikloviru z valgancikloviru po jediné dávce 900 mg valgancicloviru při příjmu potravy byla přibližně 60%. AUC<sub>0-24h</sub> gancikloviru byla srovnatelná s tou, která byla dosažena po podání intravenózního gancikloviru v dávce 5 mg/kg u pacientů po transplantaci jater.

#### *Porucha funkce jater*

Bezpečnost a účinnost valgancicloviru ve formě tablet nebyla u pacientů s poruchou funkce jater zkoumána. Vzhledem k tomu, že je ganciclovir eliminován ledvinami, neměla by porucha funkce jater farmakokinetiku gancikloviru ovlivnit, a proto není vytvořeno žádné specifické doporučení k dávkování.

#### *Pacienti s cystickou fibrózou*

Ve fázi I farmakokinetické studie u pacientů s cystickou fibrózou (CF) nebo bez ní po transplantaci plic dostávalo 31 pacientů (16 CF/15 bez CF) post-transplantační profylaxi valganciclovirem v dávce 900 mg/den. Studie ukázala, že cystická fibróza nemá statisticky významný vliv na celkovou průměrnou systémovou expozici gancikloviru u pacientů po transplantaci plic. Expozice gancikloviru u pacientů po transplantaci plic byla srovnatelná s expozicí prokazatelně účinnou v prevenci CMV onemocnění u dalších pacientů po orgánové transplantaci.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Valganciclovir je proléčivo gancikloviru, a proto je možno účinky pozorované u gancikloviru vztáhnout i na používání valgancicloviru. Toxicita valgancicloviru v předklinických studiích bezpečnosti byla stejná jako u gancikloviru a byla způsobena expozicí gancikloviru v hladinách obdobných či nižších než jaké jsou dosahovány při indukčních dávkách u lidí.

Mezi ireverzibilní toxické účinky patří toxicita vůči gonádám (ztráta testikulárních buněk) a nefrotoxicita (uremie, buněčná degenerace), mezi reverzibilní patří myelotoxicita (anémie, neutropenie, lymfocytopenie) a gastrointestinální toxicita (nekróza slizničních buněk).

Ganciklovir byl mutagenní v buňkách lymfomu u myši a klastogenní v savčích buňkách. Tyto výsledky jsou konzistentní s pozitivní studií karcinogenity gancikloviru na myších. Ganciklovir je potenciální karcinogen.

Další studie ukázaly, že je ganciklovir teratogenní, embryotoxický a vyvolává inhibici spermatogeneze (např. porucha fertility u mužů) a potlačuje fertilitu u žen.

Údaje u zvířat ukazují, že ganciklovir je vylučován do mléka kojících potkanů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

mikrokrytalická celulóza (460(i))  
mannitol (E421)  
magnesium-stearát (E470b)  
koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)  
krospovidon typ A (E1202)

#### Potah tablety

potahová soustava OPADRY II 32K54870 růžová  
hypromelosa (E464)  
oxid titaničitý (E171)  
monohydrát laktosy  
triacetin (E1518)  
červený oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

#### Lahvičky:

Tento léčivý přípravek spotřebujte do 9 měsíců po prvním otevření.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/ACLAR/PVC/Al blistry.

Velikost balení: 10, 30, 30x1, 60 a 60x1 tableta.

60ml bílé HDPE lahvičky s vysoušedlem(3g) opatřené PP dětským bezpečnostním uzávěrem.

100ml bílé HDPE lahvičky s vysoušedlem (3g) opatřené PP dětským bezpečnostním uzávěrem.

Velikosti balení:

60ml HDPE lahvičky: 30 potahovaných tablet

100ml HDPE lahvičky: 60 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Radlická 1c, 150 00 Praha  
Česká republika

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

42/173/14-C

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 11. 6. 2014  
Datum posledního prodloužení registrace: 12. 12. 2019

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

17. 12. 2021