

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Valcyte 50 mg/ml prášek pro perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje 5,5 g valganciklovir-hydrochloridu ve 12 g prášku pro perorální roztok. Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 50 mg valgancikloviru (ve formě valganciklovir-hydrochloridu).

Pomocné látky se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje natrium-benzoát 1 mg/ml a celkem 0,188 mg/ml sodíku (ve formě natrium-benzoát a dihydrát sodné soli sacharinu) po rekonstituci (v podstatě „bez sodíku“). Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální roztok.

Popis přípravku: bílý až slabě nažloutlý granulát.

Po rekonstituci vzniká čirý bezbarvý až hnědý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Valcyte je indikován k indukční a udržovací léčbě cytomegalovirové (CMV) retinitidy u dospělých pacientů se syndromem získaného imunodeficitu (AIDS).

Valcyte je indikován k prevenci CMV onemocnění u CMV negativních dospělých a dětí (od narození do 18 let) po transplantaci orgánu 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).

Valganciklovir se po perorálním podání rychle a extenzivně metabolizuje na ganciklovir. Perorální valganciklovir v dávce 900 mg podávaný dvakrát denně je léčebně stejně účinný jako intravenózně podávaný ganciklovir v dávce 5 mg/kg dvakrát denně. Systémová expozice gancikloviru po podání 900 mg valganciklovir perorálního roztoku je ekvivalentní dávce 900 mg valgancikloviru obsaženého v tabletách.

Léčba cytomegalovirové (CMV) retinitidy

Dospělí pacienti

Indukční léčba u CMV retinitidy:

U pacientů s aktivní CMV retinitidou je doporučena dávka 900 mg valgancikloviru dvakrát denně po dobu 21 dní. 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 dávka 900 mg valgancikloviru jedenkrát denně. U pacientů se zhoršující se retinitidou je možno indukční léčbu zopakovat, je třeba ale vzít v úvahu možnou lékovou rezistenci viru.

Trvání udržovací léčby je třeba určit individuálně.

Pediatrická populace

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

Prevence cytomegalovirového onemocnění u příjemců transplantovaných orgánů:

Dospělí pacienti

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

U pacientů - příjemců transplantovaných solidních orgánů (kromě ledviny) - se doporučuje dávka 900 mg jednou denně, zahájená do 10 dní po transplantaci a podávaná do 100 dní po transplantaci.

Pediatrická populace

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

Pediatrická dávka (mg) = 7 x BSA x Clcr ClcrS (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 m², pak se v rovnici použije maximální hodnota 150 ml/min/1,73 m²:

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

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

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 ($7 \times \text{BSA} \times \text{Clcr ClcrS}$) podávanou jednou denně zahájit v průběhu 10 dnů po transplantaci a v léčbě pokračovat až do 200. dne po transplantaci.

U pediatrických pacientů po transplantaci solidního orgánu (s výjimkou ledviny) je třeba léčbu doporučenou dávkou v mg ($7 \times \text{BSA} \times \text{Clcr ClcrS}$) 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. Perorální dávkovač je kalibrován s dělením v ml. 50 mg dávka je ekvivalentem 1 ml:

Dávka valgancikloviru	Dávka přípravku Valcyte prášek pro perorální roztok
50 mg	1 ml
75 mg	1,5 ml
100 mg	2 ml
500 mg	10 ml

Pokud vypočtená dávka přesáhne 900 mg (2 x 9 ml), podává se maximální dávka 900 mg (2 x 9 ml). Preferovanou lékovou formou je perorální roztok, protože poskytuje možnost podávat vypočtenou dávku podle výše uvedeného vzorce, nicméně lze použít i potahované tablety přípravku Valcyte, 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 Valcyte 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 Valcyte se zvláštními ohledy na stav jejich renálních funkcí (viz tabulka níže).

Pacienti s poruchou funkce ledvin:

Je třeba pečlivě sledovat hodnoty kreatininu v séru nebo odhadovanou clearance kreatininu. Úprava dávek 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:

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

U žen = $0,85 \times$ hodnota pro muže.

Clcr (ml/min)	Indukční dávka valgancikloviru	Udržovací/preventivní dávka valgancikloviru
≥ 60	900 mg dvakrát denně	900 mg jednou denně
40 – 59	450 mg dvakrát denně	450 mg jednou denně

25 – 39	450 mg jednou denně	225 mg jednou denně
10 – 24	225 mg jednou denně	125 mg jednou denně
< 10	200 mg třikrát denně týden po dialýze	100 mg třikrát denně týden po dialýze

Dávkování pro pacienty s poruchou funkce ledvin:

Dávka valgancikloviru	Dávka přípravku Valcyte prášek pro perorální roztok
125 mg	2,5 ml
225 mg	4,5 ml
450 mg	9 ml

Pacienti podstupující hemodialýzu:

U pacientů na hemodialýze (Cl_{cr}Cl_{cr} < 10 ml/min) je nutné upravit dávkování (viz body 4.4 a 5.2) na základě doporučených dávek ve výše uvedené tabulce.

Pacienti s poruchou funkce jater:

Bezpečnost a účinnost přípravku Valcyte 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 Valcyte objeví významné odchylky v počtu krevních buněk, je třeba zvážit léčbu hematopoetickými růstovými faktory a/nebo přerušeni léčby (viz bod 4.4).

Způsob podání

Přípravek Valcyte je podáván perorálně a pokud možno současně s jídlem (viz bod 5.2).

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

U přípravku Valcyte prášek pro perorální roztok je třeba provést před perorálním podáním rekonstituci. Spolu s práškem pro perorální roztok jsou dodávány dva dávkovače pro přípravu perorální dávky, kalibrované do 10 ml (500 mg) s dělením po 0,5 ml (25 mg). Je doporučeno, aby pacienti dávkovač používali. Maximální doba trvání použití jednoho dávkovače je předepsána pro 20 aplikací. Instrukce týkající se rekonstituce léčivého přípravku před podáním viz body 4.4 a 6.6.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Valcyte je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na valganciklovir, ganciklovir nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Valcyte je kontraindikován v době kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zkřížená hypersenzitivita

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 Valcyte pacientům se známou hypersenzitivitou vůči acikloviru nebo pencikloviru (nebo vůči jejich proléčivům valacikloviru, respektive famcikloviru).

Preventivní opatření před zacházením s přípravkem

Vzhledem k teratogennímu charakteru přípravku Valcyte musí být s práškem i rekonstituovaným roztokem zacházeno se zvýšenou opatrností. Mělo by být zabráněno jeho vdechnutí. V případě přímého kontaktu prášku nebo roztoku s pokožkou je třeba postižené místo pečlivě omýt vodou a mýdlem. Dojde-li ke kontaktu roztoku s očima, je nutno oko okamžitě důkladně vymýt vodou (viz bod 6.6).

Mutagenita, teratogenita, karcinogenita, fertilita a antikoncepce

Před zahájením léčby valganciklovirem je nutné poučit pacienty o možných rizicích pro plod. Při studiích na zvířatech byla u gancikloviru prokázána mutagenita, teratogenita, karcinogenita a potlačení fertility. Valcyte by proto měl být u lidí považován za potenciální teratogen a karcinogen, který může způsobit vrozené defekty a zhoubná onemocnění (viz bod 5.3). Údaje získané z klinických a preklinických studií naznačují, že je též pravděpodobné, že Valcyte způsobuje přechodnou či trvalou inhibici spermatogeneze. Ženám ve fertilním věku musí být doporučeno užívání účinné antikoncepce během léčby a po dobu nejméně 30 dnů po skončení léčby. Mužům musí být doporučeno užívání 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).

Valganciklovir může v dlouhodobém horizontu vést ke karcinogenitě a reprodukční toxicitě.

Myelosuprese

U pacientů léčených přípravkem Valcyte (a ganciklovirem) byla pozorována těžká leukopenie, neutropenie, anémie, trombocytopenie, pancytopenie, selhání krvetvorby a aplastická anémie. Léčba by proto neměla být zahajována u pacientů, kteří mají absolutní počet neutrofilů nižší než 500 buněk/ μ l anebo počet destiček nižší než 25 000/ μ 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 dní 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, by mělo být podávání přípravku Valcyte indikováno s opatrností.

Během léčby je třeba pravidelně sledovat kompletní krevní obraz včetně počtu krevních destiček. Častější monitorování hematologických hodnot je doporučováno 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 uvážit léčbu hematopoetickými růstovými faktory a/nebo přerušeni léčby (viz body 4.2 a 4.8).

Porucha funkce ledvin

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

Užívání s dalšími léčivými přípravky

U pacientů léčených současně imipenem-cilastatinem a ganciklovirem byly pozorovány záchvaty. Valcyte by proto neměl být podáván současně s imipenem-cilastatinem, pokud možný pozitivní přínos léčby nepřevažuje možná rizika (viz bod 4.5).

U pacientů léčených přípravkem Valcyte a (a) didanosinem, (b) léky se známým myelosupresivním účinkem (např. zidovudin) nebo (c) látkami, které ovlivňují ledvinné funkce, je zapotřebí 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 po transplantaci omezené.

Kontrolovaná dieta

Pro pacienty s dietou zaměřenou na kontrolu příjmu sodíku: tento léčivý přípravek obsahuje sodík v množství celkem 0,188 mg/ml (v podstatě „bez sodíku“).

Kyselina benzoová a benzoáty (natrium-benzoát)

Tento léčivý přípravek obsahuje 100 mg natrium-benzoátu v jedné 12g lahvičce, což odpovídá 1 mg/ml po rekonstituci. Benzoát může zesílit žloutenku (zežloutnutí kůže a očí) u novorozenců (do 4 týdnů věku). Zvýšení hladiny bilirubinu v krvi po jeho uvolnění z albuminu může zesílit novorozenecký ikterus, který se může vyvinout do kernikteru (ložiska nekonjugovaného bilirubinu v mozkové tkáni).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Lékové interakce s valganciklovirem

In-vivo lékové interakce s přípravkem Valcyte 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 vedl ke statisticky významnému snížení renální clearance gancikloviru (20 %), a tím ke statisticky významnému zvýšení expozice (40 %). Tyto změny byly v souladu s mechanismem interakce zahrnujícím kompetici o renální tubulární sekreci. Proto mají být u pacientů, kteří užívají současně probenecid a valganciklovir, pečlivě sledovány 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 přínos léčby nepřeváží možná rizika (viz bod 4.4).

Zidovudin

Jak zidovudin, tak i ganciklovir 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).

Potenciální 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 fertlním 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 přípravku Valcyte u těhotných žen nebyla stanovena. Aktivní metabolit přípravku Valcyte, ganciklovir, přechází volně přes lidskou placentu. Na základě farmakologického mechanismu účinku gancikloviru a reprodukční toxicity pozorované ve studiích na zvířatech (viz bod 5.3) existuje teoretické riziko teratogenity u lidí.

Valcyte by neměl být podáván v těhotenství, pokud možný terapeutický přínos pro matku nepřeváží možná rizika teratogenního postižení plodu.

Kojení

Není známo, zda je ganciklovir vylučován do lidského mateřského mléka, je však třeba vzít v úvahu, že případný přechod gancikloviru do mateřského mléka by mohl 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 body 4.3 a 5.3).

Fertilita

Údaje z méně rozsáhlé klinické studie s pacienty po transplantaci ledvin s profylaktickou léčbou onemocnění CMV přípravkem Valcyte 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 přípravkem Valcyte.

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

Žádné studie hodnotící ovlivnění schopnosti řídit a obsluhovat stroje dosud nebyly provedeny. U pacientů léčených přípravkem Valcyte a/nebo ganciklovirem byly pozorovány nežádoucí účinky, jako jsou záchvaty, závratě a zmatenost. Pokud se vyskytnou, mohou tyto účinky ovlivnit pacientovu schopnost řídit motorová vozidla 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 s valganciklovirem pozorovány, 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 spojen s vyšším rizikem průjmu než intravenózní ganciklovir. Pyrexie, kandidové infekce, deprese, závažná neutropenie (ANC $< 500/\mu\text{l}$) 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

ADR (MedDRA) Třída orgánových systémů	Kategorie četnosti
<i>Infekce a infestace:</i>	
Kandidové infekce včetně perorální kandidózy.	Velmi časté
Infekce horních cest dýchacích	
Sepse	Časté
Chřipka	
Infekce močových cest	
Celulitida	
<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i>	
Neutropenie	Velmi časté
Anémie	
Trombocytopenie	Časté
Leukopenie	
Pancytopenie	
Selhání kostní dřeně	Méně časté
Aplastická anémie	Vzácné
Agranulocytóza*	
Granulocytopenie*	
<i>Poruchy imunitního systému:</i>	
Hypersenzitivita	Časté
Anafylaktická reakce *	Vzácné

ADR (MedDRA) Třída orgánových systémů	Kategorie četnosti
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	
Nechutenství	Velmi časté
Pokles tělesné hmotnosti	Časté
<i>Psychiatrické poruchy:</i>	
Deprese	Časté
Stav zmatenosti	
Úzkost	
Agitovanost	Méně časté
Psychotická porucha	
Poruchy myšlení	
Halucinace	
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Bolest hlavy	Velmi časté
Insomnie	Časté
Periferní neuropatie	
Závratě	
Parestezie	
Hypestezie	
Záchvaty	
Dysgeusie (porucha chuti)	
Tremor	Méně časté
<i>Poruchy oka:</i>	
Porucha zraku	Časté
Odchlípení sítnice **	
Sklivcové zákalky	
Bolest oka	
Konjunktivitida	
Makulární edém	
<i>Poruchy ucha a labyrintu:</i>	
Bolest ucha	Časté
Hluchota	Méně časté
<i>Srdeční poruchy:</i>	
Arytmie	Méně časté
<i>Cévní poruchy:</i>	
Hypotenze	Časté
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>	
Kašel	Velmi časté
Dyspnoe	
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	
Průjem	Velmi časté
Nausea	
Zvracení	
Bolest břicha	
Dyspepsie	Časté
Flatulence	
Bolest v nadbříšku	
Zácpa	
Ulcerace ústní sliznice	

ADR (MedDRA) Třída orgánových systémů	Kategorie četnosti
Dysfagie	Časté
Abdominální distenze	
Pankreatitida	
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	
Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi	Časté
Abnormní jaterní funkce	
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	
Zvýšená hladina alaninaminotransferázy	
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň:</i>	
Dermatitida	Velmi časté
Noční pocení	Časté
Pruritus	
Vyrážka	
Alopecie	
Suchá kůže	
Kopřivka	Méně časté
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň:</i>	
Bolest zad	Časté
Myalgie	
Artralgie	
Svalové křeče	
<i>Poruchy ledvin a močových cest:</i>	
Porucha funkce ledvin	Časté
Pokles clearance kreatininu	
Zvýšená hladina kreatininu v krvi	
Selhání ledvin	Méně časté
Hematurie	
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu:</i>	
Mužská infertility	Méně časté
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	
Horečka	Velmi časté
Únava	Časté
Bolest	
Zimnice	
Astenie	
Bolest na hrudi	Méně časté

* 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 léčených 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 přípravku Valcyte se při prodloužení profylaxe až do 200. dne u vysoce rizikových pacientů po transplantaci ledvin neměnil. Leukopenie byla v rameni s léčbou trvajícím 200 dnů hlášena s lehce vyšší incidencí, zatímco incidence neutropenie, anémie a trombocytopenie byla v obou ramenech obdobná.

c) Pediatrická populace

Přípravek Valcyte 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. Zvýšené riziko cytopenií u novorozenců a kojenců vyžaduje pečlivé sledování krevních hodnot u těchto věkových skupin (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 přípravkem Valcyte 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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním valganciklovirem a intravenózním ganciklovirem

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

Hlášení o předávkování intravenózním ganciklovirem, některých s fatálními následky, byla získána v klinických studiích a během postmarketingového 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 předchozí poruchou funkce ledvin, akutní poškození ledvin, zvýšení kreatininu
- *Gastrointestinální toxicita*: bolesti břicha, průjem, zvracení
- *Neurotoxicita*: generalizovaný třes, záchvaty

Hemodialýza a hydratace mohou být přínosné při snižování plazmatických hladin léku u pacientů, u kterých došlo k předávkování valganciklovirem (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, nukleosidy a nukleotidy s výjimkou inhibitorů reverzní transkriptázy, ATC kód: J05AB14

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 Epstein-Barr (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 ganciklovirtrifosfát, 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 deoxyguanosintrifosfátu do DNA účinkem virové DNA polymerázy a (b) inkorporace ganciklovirtrifosfátu do virové DNA s následnou terminací nebo (velmi omezeně) další elongací virové DNA.

Protivirová aktivita

Protivirová aktivita, měřená *in vitro* jako IC₅₀ gancikloviru proti CMV, se pohybuje v rozmezí 0,08 µM (0,02 µg/ml) do 14 µM (3,5 µg/ml).

Klinický protivirový účinek přípravku Valcyte 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 přípravkem Valcyte.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dospělí pacienti

Léčba CMV retinitidy:

Pacienti s nově diagnostikovanou CMV retinitidou byli v jedné studii randomizováni do skupiny s indukční terapií přípravkem Valcyte 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 přípravkem Valcyte v dávce 900 mg jednou denně. Střední interval (medián) doby od randomizace k progresi CMV retinitidy ve skupině dostávající indukční i udržovací léčbu přípravkem Valcyte činil 226 (160) dní, zatímco ve skupině dostávající indukční léčbu intravenózním ganciklovirem a následně udržovací léčbu přípravkem Valcyte činil 219 (125) dní.

Prevence cytomegalovirového onemocnění u pacientů po transplantaci:

Ve dvojitě zaslepené, dvojitě 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 nemoci (D+/R-). Pacienti dostávali buď Valcyte (900 mg jednou denně) nebo perorální ganciklovir (1 000 mg třikrát denně), a to od 10. dne po transplantaci do 100. dne po transplantaci. Četnost výskytu CMV nemoci (CMV syndrom a onemocnění s invazí do tkání) během prvních 6 měsíců po transplantaci byla 12,1 % ve skupině léčené přípravkem Valcyte (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 na léčbu 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 přípravkem Valcyte v období od 100 do 200 dní po transplantaci byla vedena u 326 pacientů po transplantaci ledviny s vysokým rizikem onemocnění CMV (D+/R-). Pacienti byli do 10 dní po transplantaci randomizováni v poměru 1:1 do skupin léčených přípravkem Valcyte 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 dní.

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 CMV¹, ITT populace ve 12 měsících^A

	Valganciklovir 900 mg jednou denně 100 dní (n = 163)	Valganciklovir 900 mg jednou denně 200 dní (n = 155)	Rozdíl mezi léčebnými skupinami
Pacienti s potvrzeným nebo	71 (43,6 %)	36 (23,2 %)	20,3 %

předpokládaným onemocněním CMV ²	[35,8 %; 51,5 %]	[16,8 %; 30,7 %]	[9,9 %; 30,8 %]
Pacienti s potvrzeným onemocněním CMV	60 (36,8 %) [29,4 %; 44,7 %]	25 (16,1 %) [10,7 %; 22,9 %]	20,7 % [10,9 %; 30,4 %]

¹ Onemocnění CMV je definováno buď jako CMV syndrom nebo jako tkáňové invazivní CMV onemocnění.

² 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.

^A 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 přípravkem Valcyte do dne 200 po transplantaci v porovnání s pacienty, kteří dostávali profylaktickou léčbu přípravkem Valcyte 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 zaznamenány 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 zaznamenán 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 antivirovým, 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.

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 na léčbu 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 na léčbu 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 dní 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 známou mutaci rezistence na ganciklovir.

Pediatrická populace

Léčba CMV retinitidy

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Valcyte 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 dní 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 tyto 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- séropozitivních pacientů, pacientů s AIDS a CMV retinitidou a u pacientů po transplantaci orgánů.

Proporcionalita 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).

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 (5 mg/kg, i.v.) n = 18	Valganciklovir (900 mg, p.o.) n = 25	
		Ganciklovir	Valganciklovir
AUC _(0-12 h) (µg.h/ml)	28,6 ± 9,0	32,8 ± 10,1	0,37 ± 0,22
C _{max} (µg/ml)	10,4 ± 4,9	6,7 ± 2,1	0,18 ± 0,06

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

Valganciklovir u pacientů po transplantaci orgánů:

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

Parametr	Ganciklovir (1 000 mg třikrát denně) n = 82	Valganciklovir (900 mg jednou denně) n = 161
		Ganciklovir
AUC _(0-24h) (µg.h/ml)	28,0 ± 10,9	46,3 ± 15,2
C _{max} (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.

Po podání valgancikloviru ve formě perorálního roztoku byla zjištěna stejná systémová expozice gancikloviru jako při podávání přípravku v tabletách.

Účinek jídla:

Pokud byl valganciklovir podáván s jídlem v doporučené dávce 900 mg, byly pozorovány vyšší hodnoty střední AUC gancikloviru (přibližně 30 %), i střední hodnoty C_{max} gancikloviru (přibližně 14 %) než nalačno. Pokud je Valcyte podáván s jídlem, klesají také individuální odchylky v expozici

gancikloviru. V klinických studiích byl Valcyte podáván pouze současně s jídlem. Proto je doporučováno podávat Valcyte s jídlem (viz bod 4.2).

Distribuce

Vzhledem k rychlé konverzi valgancikloviru na ganciklovir nebyla stanovena vazba valgancikloviru na bílkoviny. Distribuční objem (V_d) gancikloviru v rovnovážném stavu po intravenózním podání je $0,680 \pm 0,161$ 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 $\mu\text{g/ml}$.

Biotransformace

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

Eliminace

Po podání perorálního valgancikloviru je přípravek 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.

Eliminační poločas gancikloviru po podání valgancikloviru jednou denně je $4,1 \pm 0,9$ hodiny (průměr \pm SD) u dospělých pacientů HIV-pozitivních/CMV-pozitivních. Eliminační poločas gancikloviru po podání valgancikloviru jednou denně u dospělých pacientů po transplantaci solidních orgánů je uveden v tabulce níže.

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 dní. 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_{0-24h} bylo velmi podobné napříč všemi věkovými skupinami, včetně dospělých. Průměrné hodnoty AUC_{0-24h} a C_{max} byly rovněž podobné napříč skupinou pediatrických pacientů ve věku < 12 let, ačkoli zde byl trend ke snižování průměrných hodnot AUC_{0-24h} a C_{max} napříč všemi věkovými rozmezími pediatrické populace, což pravděpodobně odpovídá zvyšujícímu se věku. Tento trend byl více zřejmý u průměrných hodnot clearance a poločasu ($t_{1/2}$), 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*	Pediatrickí pacienti
-------------	----------	----------------------

	≥ 18 let (n=160)	< 4 měsíce (n = 14)	4 měsíce - ≤ 2 roky (n=17)	> 2 - < 12 let (n=21)	≥ 12 let – 16 let (n=25)
--	--------------------------	------------------------	------------------------------------	--------------------------	----------------------------------

PK Parametr	Dospělí*	Pediatričtí pacienti			
		< 4 měsíce (n = 14)	4 měsíce - ≤ 2 roky (n=17)	> 2 - < 12 let (n=21)	≥ 12 let – 16 let (n=25)
AUC _{0-24h} (µg·h/ml)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
Rozmezí AUC _{0-24h}	15,4 – 116,1	34 - 124	34 - 152	36 - 108	22 - 93
C _{max} (µg/ml)	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
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 přípravku Valcyte v obou výše popsáných studiích bylo založeno na velikosti tělesného povrchu (BSA) a clearance kreatininu (ClCr) 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 dní ganciklovir intravenózně v dávce 6 mg/kg dvakrát denně. Pacienti byli poté léčeni perorálním valganciklovirem, kdy se dávky valgancikloviru prášku pro perorální roztok pohybovaly v rozmezí 14 mg/kg až 20 mg/kg dvakrát denně, celková délka léčby byla 6 týdnů. Valganciklovir prášek pro perorální roztok 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 od 2 do 30 dnů 16 mg/kg valgancikloviru prášku pro perorální roztok 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 Jednotlivá dávka (n=8)	6 mg/kg GAN Dvakrát denně (n=19)	16 mg/kg VAL Dvakrát denně (n=19)	16 mg/kg VAL Dvakrát denně (n = 100)
AUC _{0-∞} (µg·h/ml)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC _{0-12h} (µg·h/ml)	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C _{max} (µg/ml)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	-
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, 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).

Pacienti s poruchou 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 tablet přípravku Valcyte 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).

Pacienti na hemodialýze

Pro pacienty léčené hemodialýzou se doporučuje individuálně přizpůsobit dávkování přípravku Valcyte ve formě prášku pro perorální roztok (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 valgancikloviru při příjmu potravy byla přibližně 60 %. AUC_{0-24h} gancikloviru byla srovnatelná s tou, která byla dosažena po podání intravenózního gancikloviru v dávce 5 mg/kg u pacientů po transplantaci jater.

Pacienti s poruchou funkce jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Valcyte nebyla u pacientů s poruchou funkce jater zkoumána. Vzhledem k tomu, že je ganciklovir 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 přípravkem Valcyte 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

Valganciklovir je proléčivo gancikloviru, a proto je možno účinky pozorované u gancikloviru vztáhnout i na používání valgancikloviru. Toxicita valgancikloviru u předklinických studií vztahující se k bezpečnosti byla stejná jako u gancikloviru a byla indukována při expozicích gancikloviru srovnatelných nebo nižších, než jsou hodnoty expozice člověka, pokud byly podány indukční dávky.

Zjištěna byla gonadotoxicita (ztráta testikulárních buněk) a nefrotoxicita (uremie, degenerace buněk), které byly nezvratné; myelotoxicita (anémie, neutropenie, lymfocytopenie) a gastrointestinální toxicita (nekróza mukózních buněk), které byly reverzibilní.

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

povidon K30 (E 1201)
kyselina fumarová (E 297)
natrium-benzoát (E 211)
sodná sůl sacharinu (E 954)
mannitol (E 421)

ovocné aroma:
maltodextriny (kukuřice)
propylenglykol (E 1520)
arabská guma (E 414) a přírodně identické příchutě převážně obsahující banánovou, ananasovou a broskvovou příchut'

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Prášek pro perorální roztok: 3 roky
Roztok po rekonstituci: 49 dní. Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.
Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Papírová krabička obsahující 100ml lahvičku z jantarově zbarveného skla s polypropylenovým dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem, adaptér na lahvičku z polyethylenu s nízkou hustotou a plastový sáček obsahující 2 polypropylenové/polyetylenové (soudek/píst) dávkovače pro perorální roztok kalibrované do 10 ml (500 mg) s dělením po 0,5 ml (25 mg).

Jedna lahvička obsahuje 12 g prášku pro perorální roztok. Po rekonstituci je objem roztoku 100 ml, což poskytuje minimální využitelný objem 88 ml.

Velikost balení: Jedna lahvička obsahující 12 g prášku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Vzhledem k tomu, že přípravek Valcyte je u lidí považován za potenciální teratogen a karcinogen, musí být při zacházení s práškem a rekonstituovaným roztokem postupováno se zvýšenou opatrností (viz bod 4.4). Vyvarujte se vdechnutí a přímého kontaktu prášku nebo roztoku s pokožkou a sliznicemi. Pokud ke kontaktu dojde, omyjte postižené místo důkladně vodou a mýdlem. Dojde-li ke kontaktu prášku nebo roztoku s očima, vymyjte oči důkladně vodou.

Doporučuje se, aby rekonstituci Valcyte prášku pro perorální roztok provedl lékárník před vydáním přípravku pacientovi.

Příprava roztoku

1. V kalibrovaném odměrném válci odměřte 91 ml vody.
2. Odstraňte dětský bezpečnostní uzávěr a přidejte vodu do lahvičky. Lahvičku uzavřenou dětským bezpečnostním uzávěrem protřepejte, dokud se prášek nerozpustí, vznikne čirý, bezbarvý až hnědý roztok.
3. Odstraňte dětský bezpečnostní uzávěr a nasad'te adaptér na hrdlo lahvičky.
4. Pevně lahvičku uzavřete dětským bezpečnostním uzávěrem. Tento postup zaručí správné nasednutí adaptéru na lahvičku a bezpečnostní funkci uzávěru.
5. Na štítek lahvičky napište datum expirace rekonstituovaného roztoku (viz bod 6.3).

V průběhu rekonstituce a při otírání zevního povrchu lahvičky/víčka a stolu po rekonstituci se doporučuje nosit jednorázové rukavice.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

42/302/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 6. 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 24. 4. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 1. 2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv na adrese www.sukl.gov.cz