

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cytevix 450 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 496,3 mg valganciklovir-hydrochloridu, což odpovídá 450 mg valgancikloviru (ve formě volné báze).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Růžová, oválná konvexní potahovaná tableta, s vyraženým označením „VLG“ na jedné straně a „450“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

Přípravek Cytevix je indikován k prevenci CMV onemocnění u CMV negativních dospělých a dětí (od narození do 18 let), kteří jsou příjemci transplantátu solidního 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.

Léčba cytomegalovirové (CMV) retinitidy

Dospělí pacienti

Indukční léčba u CMV retinitidy:

U pacientů s aktivní CMV retinitidou je doporučena dávka 900 mg valgancikloviru (dvě tablety přípravku Cytevix 450 mg) dvakrát denně po dobu 21 dní, podávaných, pokud je to možné, 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 Cytevir 450 mg) jednou denně, podávaných, pokud je to možné, společně s jídlem. U pacientů se zhoršující se retinitidou je možno zopakovat indukční léčbu, je však třeba vzít v úvahu možnou lékovou rezistenci viru.

Délku trvání udržovací léčby je třeba určit individuálně.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost valgancikloviru v léčbě CMV retinitidy nebyla dosud stanovena v odpovídajících a dobře kontrolovaných klinických studiích u pediatrických pacientů. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Prevence cytomegalovirového onemocnění u příjemců transplantovaných solidních orgánů:

Dospělí pacienti

U pacientů po transplantaci ledviny se doporučuje dávka 900 mg (2 tablety přípravku Cytevir 450 mg) jednou denně, zahájená do 10 dnů po transplantaci a podávaná do 100. dne po transplantaci. Profylaktická léčba může pokračovat do 200. dne 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 Cytevir 450 mg) jednou denně, zahájená do 10 dnů po transplantaci a podávaná do 100. dne po transplantaci.

Kdykoli to je možné, má být přípravek Cytevir užíván s jídlem.

Pediatrická populace

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

Pediatrická dávka (mg) = 7 x BSA x ClcrS (viz Mostellerův vzorec pro výpočet BSA a Schwartzův vzorec pro výpočet clearance 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:

$$\text{Mosteller BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Tělesná výška (cm)} \times \text{Tělesná hmotnost (kg)}}{3600}}$$

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

kde $k = 0,45^*$ u pacientů ve věku < 2 roky, $0,55$ 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 ($7 \times \text{BSA} \times \text{ClcrS}$) podávanou jednou denně zahájit do 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 ($7 \times \text{BSA} \times \text{ClcrS}$) podávanou jednou denně zahájit do 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 Cytevir, 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 hladiny 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

Pacienti s poruchou funkce ledvin:

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

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

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

Clcr (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

Pacienti podstupující hemodialýzu:

U hemodialyzovaných pacientů (Clcr < 10 ml/min) nelze vydat doporučení pro dávkování. U těchto pacientů se přípravek Cytevir potahované tablety nemá používat (viz body 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater:

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

Pediatrická populace:

Dávkování u pediatrických pacientů po transplantaci solidního orgánu je individuální a je založeno na renálních funkcích pacienta a na tělesné výšce a tělesné hmotnosti.

Starší pacienti:

Bezpečnost a účinnost u této populace dosud nebyla stanovena.

Pacienti s těžkou leukopenií, neutropenií, anémií, trombocytopenií a pancytopenií:

Před zahájením léčby si přečtěte bod 4.4.

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

Způsob podání

Cytevir 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

Tablety se nemají púlit ani drtit. Vzhledem k tomu, že Cytevir je považován u člověka za potenciální teratogen a karcinogen, je třeba věnovat velkou pozornost manipulaci s poškozenými tabletami (viz bod 4.4). Zabraňte přímému dotyku poškozených či rozdrcených tablet s kúží či sliznicemi. V případě takového kontaktu se pečlivě umyjte mýdlem a vodou, opláchněte oči sterilní vodou nebo alespoň vodou čistou, není-li sterilní voda k dispozici.

4.3 Kontraindikace

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

Vzhledem k podobnosti chemické struktury valgancikloviru (léčivé látky přípravku Cytevir) s aciklovirem a valaciklovirem, je mezi těmito léky možná reakce zkřížené hypersenzitivity. Proto je Cytevir kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na aciklovir a valaciklovir.

Cytevir je kontraindikován v období 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 Cytevir 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 nutné poučit pacienty o možných rizicích pro plod. Při studiích na zvířatech byla u gancikloviru prokázána mutagenita, teratogenita, kancerogenita, potlačení spermatogeneze a potlačení samičí fertility. Cytevir proto má být u člověka považován za potenciální teratogen a kancerogen, který může způsobit vrozené vady a zhoubná onemocnění (viz bod 5.3). Je též pravděpodobné, že Cytevir způsobuje přechodnou či trvalou inhibici spermatogeneze. Ženám ve fertilním věku musí být doporučeno užívání účinné antikoncepce během 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).

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, útlum krvetvorby a aplastická anémie. Léčba proto nemá být zahajována u pacientů, kteří mají absolutní počet neutrofilů nižší než 500 buněk/ μ l anebo počet krevních 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 dnů je třeba vzít v úvahu možné riziko rozvoje leukopenie a neutropenie (viz body 4.2, 4.8 a 5.1).

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

Během léčby je třeba pravidelně sledovat kompletní krevní obraz včetně počtu krevních destiček. Častější monitorování hematologických parametrů je doporučováno u pacientů s poruchou funkce ledvin a u pediatrických pacientů (nejméně při každé návštěvě na transplantární 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 bod 4.2).

Rozdíl v biologické dostupnosti u perorálního gancikloviru

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 přípravek Cytevir nelze nahradit ganciklovirem v tobolkách v poměru jedna ku jedné. Pacienty, kteří přecházejí z léčby ganciklovirem v tobolkách, je nutno upozornit na riziko předávkování, pokud budou užívat více tablet přípravku Cytevir, než jim bylo předepsáno (viz body 4.2 a 4.9).

Porucha funkce ledvin

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

Cytevir potahované tablety 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 pozorovány záchvaty křečí. Cytevir proto nemá být podáván současně s imipenem-cilastatinem, pokud potenciální přínos léčby nepřevažuje nad možnými riziky (viz bod 4.5).

U pacientů léčených přípravkem Cytevir a (a) didanosinem, (b) léky se známým myelosupresivním účinkem (např. zidovudin) nebo (c) látkami, které ovlivňují ledvinou funkci, 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 omezené.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Lékové interakce s valganciklovirem

Studie lékových interakcí s valganciklovirem *in-vivo* dosud nebyly provedeny. Vzhledem k tomu, že se valganciklovir rychle a extenzivně metabolizuje na ganciklovir, předpokládá se, že lékové interakce spojené s ganciklovirem budou stejné i pro valganciklovir.

Lékové interakce s ganciklovirem

Imipenem-cilastatin

U pacientů, kteří byli léčeni současně ganciklovirem a imipenem-cilastatinem, byly hlášeny záchvaty křečí. Tyto léky nemají být používány současně, pokud potenciální přínosy léčby nepřeváží nad možnými riziky (viz bod 4.4).

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 Cytevir, pečlivě sledovány toxické účinky gancikloviru.

Trimethoprim

Nebyla pozorována žádná klinicky významná interakce při podání trimethoprimu v kombinaci s perorálním ganciklovirem. Existuje však potenciální riziko zvýšení toxicity, protože je známo, že oba léky jsou myelosupresivní, a proto tyto léky mají být užívány současně pouze v případě, že potenciální přínosy převažují nad riziky.

Mofetil-mykofenolát

Vzhledem k tomu, že jak mofetil-mykofenolát (MMF), tak i ganciklovir mají potenciál způsobit neutropenii a leukopenii, pacienti mají být sledováni z hlediska aditivní toxicity.

Stavudin

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné interakce, pokud byl stavudin podáván v kombinaci s perorálním ganciklovirem.

Zidovudin

Při souběžném podání zidovudinu s perorálním ganciklovirem nastalo malé (17 %), ale statisticky významné zvýšení AUC zidovudinu. Byl také patrný trend k nižším koncentracím gancikloviru při podávání se zidovudinem, i když to nebylo statisticky významné. Jak zidovudin, tak i ganciklovir mohou vyvolat neutropenii a anémii. Někteří pacienti nemusejí snášet současnou léčbu oběma přípravky v plné dávce (viz bod 4.4).

Didanosin

Bylo pozorováno, že plazmatické koncentrace didanosinu jsou trvale zvýšené při současném podávání gancikloviru (intravenózně i perorálně). Při perorálních dávkách gancikloviru 3 a 6 g/den, bylo pozorováno zvýšení AUC didanosinu v rozmezí od 84 do 124 %. Při intravenózních dávkách gancikloviru 5 a 10 mg/kg/den bylo pozorováno zvýšení AUC didanosinu v rozmezí od 38 do 67 %. Nebyl zaznamenán

žádný klinicky významný účinek na koncentrace gancikloviru. U pacientů je nutno pečlivě sledovat možný výskyt projevů toxicity didanosinu (viz bod 4.4).

Další antiretrovirové léky (včetně léků k léčbě infekce HIV, HBV/HCV)

Při klinicky relevantních plazmatických koncentracích gancikloviru a dalších antivirotik pro inhibici viru lidské imunodeficience (HIV) nebo HBV/HCV je nepravděpodobné, že by existoval synergický nebo antagonistický účinek na aktivitu gancikloviru nebo jiných antivirotik.

Potenciál metabolické interakce valgancikloviru nebo gancikloviru je nízký kvůli nedostatku zapojení cytochromu P450 do metabolismu valgancikloviru nebo gancikloviru. Kromě toho ganciklovir není substrátem P-glykoproteinu ani neovlivňuje UDP-glukuronosyltransferázu (enzym UGT). Proto jsou metabolické a lékové transportní interakce valgancikloviru nebo gancikloviru s následujícími třídami antivirotik považovány za nepravděpodobné:

- Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI), např. rilpivirin, etravirin, efavirenz
- Inhibitory proteáz (PI), např. darunavir, boceprevir a telaprevir
- Inhibitory vstupu (inhibitor fúze a antagonist koreceptoru CCR5), např. enfuvirtid a maraviroc
- Inhibitor přenosu řetězce HIV integrázy (INSTI), např. raltegravir

Vzhledem k tomu, že ganciklovir je vylučován ledvinami glomerulární filtrací a aktivní tubulární sekrecí (bod 5.2), může současné podávání valgancikloviru s antiviroty, která sdílejí tubulární sekreční dráhu, změnit plazmatické koncentrace valgancikloviru a/nebo současně podávaného léku. Některé příklady zahrnují nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI) (včetně těch, které se používají pro terapii infekce HBV), např. lamivudin, emtricitabin, tenofovir, adefovir a entekavir. Renální clearance gancikloviru může být také inhibována v důsledku nefrotoxicity způsobené léky jako cidofovir, foskarnet, NRTI (např. tenofovir, adefovir). Současné užívání valgancikloviru s kterýmkoli z těchto léků má být zváženo pouze v případě, že potenciální přínosy převažují nad možnými riziky (viz bod 4.4).

Další potenciální lékové interakce

Toxicita může být zvýšena, pokud je valganciklovir podáván současně s jinými léky, které inhibují replikaci rychle se dělících buněčných populací, jako jsou ty v kostní dřeni, varlatech a zárodečných vrstvách kůže a gastrointestinální sliznice, nebo je podáván bezprostředně před nimi nebo po nich. Příklady těchto typů léků jsou dapson, pentamidin, flucytosin, vinkristin, vinblastin, adriamycin, amfotericin B, kombinace trimethoprimu a sulfamethoxazolu, nukleosidová analoga, hydroxykarbamid a pegylované interferony/ribavirin (s nebo bez bocepreviru nebo telapreviru).

O souběžném užívání těchto léčivých přípravků s valganciklovirem lze proto uvažovat pouze tehdy, jestliže potenciální přínosy převažují nad možnými riziky (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 přípravku Cytevir u těhotných žen nebyla stanovena. Aktivní metabolit přípravku Cytevir, 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 u člověka teoretické riziko teratogenity.

Cytevix nemá být podáván v těhotenství, pokud možný přínos léčby pro matku nepřeváží nad možnými riziky teratogenního poškození 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 laktujících 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 Cyteviz 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 Cyteviz. 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 a obsluhovat stroje.

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

4.8 Nežádoucí účinky

a) Shrnutí bezpečnostního profilu

Valganciklovir je prolečivo 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 užití valgancikloviru. Všechny nežádoucí účinky, které byly v klinických studiích s valganciklovirem pozorovány, byly pozorovány již dříve i po gancikloviru.

U dospělých pacientů léčených valganciklovirem/ ganciklovirem patří k nejčastějším nežádoucím účinkům neutropenie, anémie a průjem.

Valganciklovir je spojen s vyšším rizikem průjmu ve srovnání s intravenózním ganciklovirem. Kromě toho je valganciklovir spojen s vyšším rizikem neutropenie a leukopenie ve srovnání s perorálním ganciklovirem.

Závažná neutropenie ($< 500 \text{ ANC}/\mu\text{l}$) se vyskytuje častěji u pacientů s CMV retinitidou léčených valganciklovirem než u pacientů po transplantaci solidních orgánů, kteří užívají valganciklovir (viz bod 4.4).

Četnost nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích s valganciklovirem, perorálním ganciklovirem nebo intravenózním ganciklovirem je uvedena v tabulce níže. Uvedené nežádoucí účinky byly hlášeny v klinických studiích u pacientů s AIDS pro indukční nebo udržovací léčbu CMV retinitidy nebo u pacientů po transplantaci jater, ledvin nebo srdce pro profylaxi CMV onemocnění. Výraz (závažný) v závorce v tabulce znamená, že nežádoucí účinek byl hlášen u pacientů jak s mírnou/střední

intenzitou, tak s těžkou/život ohrožující intenzitou s danou frekvencí.

Celkový bezpečnostní profil valgancikloviru se při prodloužení profylaxe až do 200. dne u vysoce rizikových dospělých 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.

b) Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)
Infekce a infestace		Perorální kandidóza, sepse (bakteriémie, virémie), flegmóna, infekce močových cest		
Poruchy krve a lymfatického systému	(Závažná) neutropenie, anémie	Závažná anémie, (závažná) trombocytopenie, (závažná) leukopenie, (závažná) pancytopenie	Selhání kostní dřeně	Aplastická anémie
Poruchy imunitního systému			Anafylaktická reakce	
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu, anorexie		
Psychiatrické poruchy		Deprese, úzkost, stav zmatenosti, abnormální myšlení	Agitovanost, psychotická porucha, halucinace	
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy, insomnie, dysgeuzie (porucha chuti), hypestezie, parestezie, periferní neuropatie, závratě, záchvat křečí	Třes	
Poruchy oka		Makulární edém, odchlípení sítnice, plovoucí zákalky ve sklivci, bolest oka	Porucha zraku, konjunktivitida	
Poruchy ucha a labyrintu		Bolest ucha	Hluchota	
Srdeční poruchy			Arytmie	
Cévní poruchy			Hypotenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dušnost	Kašel		
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Nauzea, zvracení, bolest břicha, bolest v nadbřišku, dyspepsie, zácpa, flatulence, dysfagie	Abdominální distenze, ulcerace ústní sliznice, pankreatitida	
Poruchy jater a žlučových cest		(Závažná) abnormální funkce jater, zvýšená hladina alkalické	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy	

		fosfatázy v krvi, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy		
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Dermatitida, noční pocení, pruritus	Alopecie, kopřivka, suchá kůže	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Bolest zad, myalgie, artralgie, svalové spasmy		
Poruchy ledvin a močových cest		Snížená clearance kreatininu, porucha funkce ledvin	Hematurie, selhání ledvin	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Mužská infertilita	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava, pyrexie, zimnice, bolest, bolest na hrudi, malátnost, astenie		
Zkoumání		Snížení tělesné hmotnosti, zvýšená hladina kreatininu v krvi		

Závažná trombocytopenie může být spojena s potenciálně život ohrožujícím krvácením.

c) *Pediatrická populace*

Valganciklovir byl hodnocen u 179 pediatrických pacientů po transplantaci solidního orgánu, 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 transplantaci solidního orgánu byl celkový bezpečnostní profil u pediatrických pacientů podobný jako u dospělých. Výskyt některých nežádoucích účinků, jako je infekce horních cest dýchacích, pyrexie, bolest břicha a dysurie, které mohou být charakteristické pro pediatrickou populaci, však byl hlášen s vyšší incidencí u pediatrické populace než u dospělých. Neutropenie byla také hlášena s mírně vyšší incidencí ve dvou studiích provedených u pediatrických pacientů po transplantaci solidních orgánů ve srovnání s dospělými, ale nebyla zjištěna žádná korelace mezi neutropenií a infekčními nežádoucími účinky u pediatrické populace.

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/μl) 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

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním valganciklovirem

U jednoho dospělého se po několika dnech podávání objevil fatální útlum kostní dřeně (medulární aplazie). Podávaná dávka byla nejméně 10násobně vyšší, než bylo doporučeno pro pacientův stupeň poruchy funkce ledvin (snížená clearance kreatininu).

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

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

Zkušenosti s předávkováním intravenózním ganciklovirem

Hlášení o předávkování intravenózním ganciklovirem byla získána v klinických studiích a během postmarketingového sledování. V některých případech nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. U většiny pacientů však došlo k výskytu jedné či více nežádoucích příhod, které jsou uvedeny níže:

- *Hematologická toxicita*: pancytopenie, útlum kostní dřeně, medulární aplazie, leukopenie, neutropenie, granulocytopenie.
- *Hepatotoxicita*: hepatitida, porucha jaterních funkcí.
- *Nefrotoxicita*: zhoršení hematurie u pacientů s preexistující poruchou funkce ledvin, akutní selhání ledvin, zvýšení kreatininu
- *Gastrointestinální toxicita*: bolest břicha, průjem, zvracení.
- *Neurotoxicita*: generalizovaný třes, záchvaty křečí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: 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'-deoxyguanozinu, 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 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 viry 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.

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 μ M (0,02 μ g/ml) do 14 μ M (3,5 μ g/ml).

Klinický protivirový účinek přípravku Cytevir 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 pacienti

Léčba CMV retinitidy:

Pacienti s nově diagnostikovanou CMV retinitidou byli v jedné studii randomizováni do skupiny s indukční terapií valganciklovirem v dávce 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. Průměrný 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:

Ve 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 nemoci (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 nemoci (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 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 valganciklovirem v období od 100 do 200 dnů po transplantaci byla provedena 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 CMV¹, ITT populace ve 12 měsících^A

	Valganciklovir 900 mg jednou denně 100 dnů (n = 163)	Valganciklovir 900 mg jednou denně 200 dnů (n = 155)	Rozdíl mezi léčebnými skupinami
Pacienti s potvrzeným nebo předpokládaným onemocněním CMV ²	71 (43,6 %) [35,8 % ; 51,5 %]	36 (23,2 %) [16,8 % ; 30,7 %]	20,3 % [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 s 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 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 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). 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 %, resp. 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 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 známou mutaci rezistence na ganciklovir.

Pediatrická populace

Léčba CMV retinitidy

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Cytevir 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 pacientů po transplantaci

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).

Studie snášenlivosti fáze IV, 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 léčbě 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 solidních orgánů.

Absorpce

Valganciklovir je proléčivem gancikloviru. Dobře se vstřebává z trávicího ústrojí a rychle a extenzivně se metabolizuje ve střevní stěně a v játrech na ganciklovir. Systémová expozice valgancikloviru je přechodná a nízká. Absolutní 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 (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 solidních orgánů:

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

Parametr	Ganciklovir (1000 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 funkce ledvin, obdobná.

Účinek potravy:

Proporcionality dávky vzhledem k AUC gancikloviru byla po podání valgancikloviru v dávkovém rozmezí od 450 do 2625 mg prokázána pouze při příjmu potravy. Pokud byl valganciklovir podáván s jídlem v doporučené dávce 900 mg, byly pozorovány vyšší hodnoty průměrné AUC gancikloviru (přibližně 30 %), i průměrné hodnoty C_{max} gancikloviru (přibližně 14 %) než nalačno. Pokud je valganciklovir podáván s jídlem, klesají také individuální odchylky v expozici gancikloviru. V klinických studiích byl valganciklovir podáván pouze současně s jídlem. Proto je doporučováno podávat Cytex s jídlem (viz bod 4.2).

Distribuce

Vzhledem k rychlé konverzi valgancikloviru na ganciklovir nebyla stanovena vazba valgancikloviru na bílkoviny. Vazba gancikloviru na plazmatické proteiny byla 1 %-2 % při koncentracích od 0,5 do 51 μg/ml. Distribuční objem gancikloviru v ustáleném stavu (V_d) po intravenózním podání je 0,680 ± 0,161 l/kg (n=114).

Biotransformace

Valganciklovir se rychle a extenzivně metabolizuje na ganciklovir; nebyly zjištěny žádné jiné metabolity. Žádný metabolit radioaktivně značeného perorálního gancikloviru (1000 mg jednorázová dávka) nepředstavoval více než 1 - 2 % ze zjištěné radioaktivity v moči nebo stolici.

Eliminace

Po podání perorálního valgancikloviru je hlavní cestou eliminace renální exkrece pomocí glomerulární filtrace a aktivní tubulární sekrece, a to ve formě gancikloviru. Renální clearance představuje 81,5 % ± 22 % (n=70) systémové clearance gancikloviru. Post-hoc Bayesovská analýza odhaduje populační průměrnou zdánlivou clearance gancikloviru u pacientů s CrCl > 60 ml/min na 14,05 ± 4,13 l/h. U pacientů s poruchou funkce ledvin byla stanovena průměrná zdánlivá clearance gancikloviru na 8,46 ± 1,67 l/h (CrCl od 40 do 60 ml/min) a 7,00 ± 1,08 l/h (CrCl od 25 do 40 ml/min). Poločas gancikloviru z valgancikloviru je 4,1 ± 0,9 h u HIV a CMV-seropozitivních pacientů.

Farmakokinetika ve zvláštních klinických situacích

Pacienti s poruchou funkce ledvin

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

Doporučení pro dávkování přípravku Cytevir 450 mg potahované tablety nelze u hemodialyzovaných pacientů poskytnout. Je to proto, že jednotlivá dávka valgancikloviru, která je u těchto pacientů potřebná, je nižší než síla, která je ve 450 mg tabletě. Přípravek Cytevir potahované tablety se tedy nemá u těchto pacientů používat (viz body 4.2 a 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

Bezpečnost a účinnost valgancikloviru ve formě potahovaných tablet 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 farmakokinetické studii fáze I u pacientů s cystickou fibrózou (CF) nebo bez ní po transplantaci plic dostávalo 31 pacientů (16 CF/15 bez CF) post-transplantační profylaxi valganciklovirem 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 transplantaci solidního orgánu.

Pediatrická populace

Ve studii fáze II hodnotící farmakokinetiku a 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 studii fáze I hodnotící farmakokinetiku a bezpečnost 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 průměr a směrodatnou 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*	Pediatrická populace			
		< 4 měsíce	4 měsíce - ≤ 2 roky	> 2 - < 12 let	≥ 12 let – 16 let
	≥ 18 let (n=160)	(n = 14)	(n=17)	(n=21)	(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

Dávkování valgancikloviru jednou denně v obou výše popsaných studiích bylo založeno na ploše tělesného povrchu (BSA) a clearance kreatininu (ClCr) odvozené z modifikovaného Schwartzova vzorce a bylo vypočítáno s použitím dávkovacího 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 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 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	Pediatrickí 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.

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 vztahujících 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 ireverzibilní; myelotoxicita (anémie, neutropenie, lymfopenie) a gastrointestinální toxicita (nekróza slizničních 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 (tj. poruchu fertility u samců) a potlačuje fertilitu u samic.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Povidon K 30

Krospovidon

Mikrokrytalická celulóza

Kyselina stearová

Potahová vrstva tablety

Potahová soustava Opadry 15B24005 růžová:

Hypromelóza (E 464)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 400 (E 1521)

Červený oxid železitý (E 172)

Polysorbát 80 (E 433)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po prvním otevření spotřebujte do 2 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE), šroubovací dětský bezpečnostní uzávěr s vložkou, obsahující vatovou výplň.

Velikost balení: Jedna lahvička obsahující 60 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

+pharma arzneimittel gmbh
Hafnerstrasse 211
8054 Graz
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

42/157/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 3. 2025
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 3. 2025