

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Valganciclovir Zentiva 450 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de valganciclovir 496,3 mg, echivalent cu valganciclovir 450 mg (sub formă de bază liberă).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare roz, cu dimensiuni de aproximativ 16,83 x 7,95 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Valganciclovir Zentiva este indicat pentru tratamentul de inducție și întreținere al retinitei determinată de citomegalovirus (CMV) la pacienții adulți cu sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA).

Valganciclovir Zentiva este indicat pentru prevenirea infecției cu CMV la copii, adolescenți (de la naștere până la vârsta de 18 ani) și adulți CMV negativi, cărora li s-a efectuat un transplant de organ de la un donator CMV pozitiv.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

**Atenție - Pentru a evita supradozajul, este obligatorie respectarea cu strictețe a dozelor recomandate (vezi pct. 4.4 și 4.9).**

După administrarea orală, valganciclovirul este metabolizat rapid și în proporție mare la ganciclovir. Administrarea orală a 900 mg valganciclovir de două ori pe zi este echivalentă terapeutic cu administrarea intravenoasă a ganciclovir 5 mg/kg de două ori pe zi.

#### **Tratamentul retinitei cu citomegalovirus (CMV)**

##### Pacienți adulți

##### *Tratamentul de inducție al retinitei cu CMV*

La pacienții cu retinită cu CMV activ, doza recomandată este de 900 mg valganciclovir (două comprimate de Valganciclovir Zentiva 450 mg), administrată de două ori pe zi, timp de 21 de zile și,

atunci când este posibil, doza va fi administrată împreună cu alimentele. Tratamentul de inducție administrat pe perioade lungi de timp poate să crească riscul de toxicitate medulară (vezi pct. 4.4).

#### *Tratamentul de întreținere al retinitei cu CMV*

După tratamentul de inducție sau la pacienții cu retinită cu CMV inactiv, doza recomandată este de 900 mg valganciclovir (două comprimate de Valganciclovir Zentiva 450 mg) o dată pe zi și, atunci când este posibil, doza va fi administrată împreună cu alimentele. Pacienții la care retinita s-a agravat pot să repete tratamentul de inducție; cu toate acestea, trebuie luată în considerare posibilitatea dezvoltării rezistenței virale la medicament.

Durata tratamentului de întreținere trebuie determinată în mod individual.

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea valganciclovirului în tratamentul retinitei cu CMV la copii și adolescenți nu au fost stabilite în studii clinice adecvate și bine controlate.

### **Prevenția apariției infecției cu CMV la pacienții cu transplant de organ**

#### Pacienți adulți

La pacienții la care s-a efectuat un transplant renal, doza recomandată este de 900 mg (două comprimate de Valganciclovir Zentiva 450 mg), administrată o dată pe zi, începând din primele 10 zile după transplant și continuând până la 100 zile după transplant. Administrarea profilactică poate fi extinsă până la 200 zile post-transplant (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

La pacienții la care s-a efectuat un transplant de organ, altul decât cel de rinichi, doza recomandată este de 900 mg (două comprimate de Valganciclovir Zentiva 450 mg), administrată o dată pe zi, începând din primele 10 zile după transplant și continuând până la 100 zile post-transplant.

Oricând este posibil, comprimatele trebuie luate împreună cu alimente.

#### Copii și adolescenți

La copii și adolescenți cu transplant de organ, începând de la naștere, care sunt expuși riscului de a dezvolta infecția cu CMV, doza zilnică recomandată de valganciclovir se bazează pe suprafața corporală (SC) și clearance-ul creatininei ( $Cl_{Cr}$ ) derivat din formula Schwartz ( $Cl_{Cr}S$ ), și se calculează cu ajutorul ecuației de mai jos:

Doza la copii și adolescenți (mg) = 7 x SC x  $Cl_{Cr}S$  (vezi mai jos formula Mosteller pentru SC și formula Schwartz pentru clearance-ul creatininei).

Dacă clearance-ul creatininei calculat după formula Schwartz depășește 150 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>, atunci trebuie folosită în ecuație o valoare maximă de 150 ml/min și 1,73m<sup>2</sup>:

$$\text{Formula Mosteller pentru SC (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Înălțime (cm)} \times \text{Greutate (kg)}}{3600}}$$

$$\text{Formula Schwartz pentru clearance-ul creatininei (ml/min și 1,73 m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{Înălțime (cm)}}{\text{Creatininemie (mg/ml)}}$$

Unde k = 0,45\* la pacienți cu vârsta < 2 ani, 0,55 pentru băieți cu vârsta cuprinsă între 2 ani și < 13 ani și fete cu vârsta cuprinsă între 2 ani și 16 ani și 0,7 pentru băieți cu vârsta între 13 ani și 16 ani. La pacienții cu vârsta peste 16 ani, se vor utiliza dozele de la adulți.

Valorile k furnizate se bazează pe metoda Jaffe de măsurare a creatininemiei și pot necesita corecții dacă sunt utilizate metode enzimactice.

\*Pentru sub-populații adecvate, o scădere a valorii k poate fi, de asemenea, necesară (de exemplu la copii cu greutate mică la naștere).

Pentru pacienții copii și adolescenți cu transplant renal, administrarea dozei recomandată, exprimată în mg ( $7 \times SC \times Cl_{CrS}$ ), o dată pe zi, trebuie începută în decurs de 10 zile post-transplant și continuată până la 200 zile post-transplant.

La copiii și adolescenții cărora li s-a efectuat un transplant de organ, altul decât cel de rinichi, administrarea dozei recomandată, exprimată în mg ( $7 \times SC \times Cl_{CrS}$ ), o dată pe zi, trebuie începută în decurs de 10 zile post-transplant și continuată până la 100 zile post-transplant.

Toate dozele calculate trebuie rotunjite până la cel mai apropiat multiplu de 25 mg pentru doza efectiv administrată. Dacă doza calculată depășește 900 mg, trebuie administrată o doză maximă de 900 mg. Soluția orală este forma farmaceutică adecvată, deoarece oferă posibilitatea de a administra o doză calculată conform formulei de mai sus; cu toate acestea, valganciclovirul sub formă de comprimate filmate poate fi utilizat dacă dozele calculate diferă cu 10% față de dozele disponibile pentru comprimate, iar pacientul este capabil să le înghită. De exemplu dacă doza calculată este cuprinsă între 405 mg și 495 mg, poate fi luat un comprimat de 450 mg.

În timpul perioadei de profilaxie, se recomandă să se monitorizeze în mod regulat valorile creatininemiei și să se ia în considerare modificările de înălțime și greutate corporală pentru adaptarea dozei, în mod corespunzător.

#### Instrucțiuni speciale de administrare a dozelor

##### *Copii și adolescenți*

Doza la pacienții copii și adolescenți cu TOS este stabilită în mod individual, pe baza funcției renale, corelată cu aria suprafeței corporale.

##### *Vârstnici*

Siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de pacienți. Nu au fost efectuate studii la adulți cu vârsta peste 65 de ani. Deoarece clearance-ul renal scade odată cu vârsta, Valganciclovir Zentiva trebuie administrat la pacienții vârstnici acordând atenție deosebită funcției renale (vezi tabelul de mai jos) (Vezi pct. 5.2)

##### *Pacienți cu insuficiență renală*

Valorile creatininemiei și clearance-ul estimat al creatininei trebuie monitorizate cu atenție. Este necesară ajustarea dozelor în funcție de clearance-ul creatininei, așa cum se arată în tabelul de mai jos (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Clearance-ul creatininei (ml/minut) poate fi estimat în funcție de concentrația plasmatică a creatininei, utilizând următoarea formulă:

$$\text{Pentru bărbați} = \frac{(140 - \text{vârstă [ani]}) \times (\text{greutate corporală [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{creatinemie } (\mu\text{mo/l}))}$$

Pentru femei = 0,85 x valoarea la bărbați

Clearance-ul creatininei ( $Cl_{Cr}$ ) (ml/min)	Doza de valganciclovir utilizată pentru tratamentul de inducție	Doza de valganciclovir utilizată pentru tratamentul de întreținere/prevenție
---	---	--

≥ 60	900 mg (2 comprimate) de două ori pe zi	900 mg (2 comprimate) o dată pe zi
40 – 59	450 mg (1 comprimat) de două ori pe zi	450 mg (1 comprimat) o dată pe zi
25 – 39	450 mg (1 comprimat) o dată pe zi	450 mg (1 comprimat) la fiecare 2 zile
10 – 24	450 mg (1 comprimat) la fiecare 2 zile	450 mg (1 comprimat) de două ori pe săptămână
< 10	Nu este recomandat	Nu este recomandat

*Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă*

La pacienții care efectuează ședințe de hemodializă ( $Cl_{Cr} < 10$  ml/min), nu se pot face recomandări cu privire la administrarea dozelor. Prin urmare, la acești pacienți, nu trebuie utilizat Valganciclovir Zentiva comprimate filmate (vezi pct. 4.4 și 5.2).

*Pacienți cu insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică, nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea Valganciclovir Zentiva comprimate filmate (vezi pct. 5.2).

*Pacienți cu leucopenie severă, neutropenie, anemie, trombocitopenie și pancitopenie*

Înainte de inițierea tratamentului, vezi pct. 4.4.

Dacă în timpul tratamentului cu Valganciclovir Zentiva, apare o modificare semnificativă a hemoleucogramei, trebuie luat în considerare tratamentul cu factori de creștere hematopoietici și/sau întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Valganciclovir Zentiva se administrează oral și, atunci când este posibil, trebuie administrat în același timp cu alimentele (vezi pct. 5.2).

Valganciclovir Zentiva este disponibil și sub formă de suspensie orală pentru utilizare la pacienții care nu pot înghiți comprimate (va rugăm să citiți Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru suspensia orală care conține valganciclovir).

*Trebuie luate măsuri de precauție înainte de manipularea și administrarea medicamentului.*

Comprimatele nu trebuie rupte sau zdrobite. Deoarece se consideră că Valganciclovir Zentiva are potențial teratogen și carcinogen la om, comprimatele rupte trebuie manipulate cu precauție (vezi pct. 4.4). Trebuie evitat contactul direct al pielii sau mucoaselor cu comprimatele rupte sau zdrobite. În cazul unui astfel de contact, se spală zona respectivă cu apă și săpun din abundență, iar ochii se clătesc din abundență cu apă sterilă sau cu apă plată, dacă apa sterilă nu este disponibilă.

**4.3 Contraindicații**

Valganciclovir Zentiva este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate la valganciclovir, ganciclovir sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Valganciclovir Zentiva este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.6).

**4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Hipersensibilitate încrucișată

Din cauza similarității dintre structura chimică a ganciclovirului și structurile chimice ale aciclovirului și penciclovirului, este posibilă apariția unei reacții de hipersensibilitate încrucișată între aceste medicamente. Prin urmare, Valganciclovir Zentiva trebuie prescris cu precauție la pacienții cu

hipersensibilitate cunoscută la aciclovir sau penciclovir (sau la promedicamentele acestora, valaciclovir sau respectiv famciclovir).

#### Mutagenicitate, teratogenicitate, carcinogenicitate, fertilitate și contracepție

Înainte de inițierea tratamentului cu valganciclovir, pacienții trebuie informați despre riscul potențial pentru făt. În studiile la animale, ganciclovirul s-a dovedit a fi mutagen, teratogen și carcinogen și a avea efect de supresie a fertilității. Prin urmare, trebuie considerat că Valganciclovir Zentiva are potențial teratogen și carcinogen la om, putând determina malformații congenitale și neoplasme (vezi pct. 5.3). Pe baza studiilor clinice și nonclinice, de asemenea, se consideră că este probabil ca Valganciclovir Zentiva să determine inhibarea temporară sau permanentă a spermatogenezei. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze o metodă de contracepție eficace în timpul și pentru cel puțin 30 de zile după tratament. Bărbații trebuie sfătuiți să utilizeze o metodă de contracepție de tip barieră în timpul tratamentului și cel puțin încă 90 zile după întreruperea tratamentului, cu excepția cazurilor în care sunt siguri că partenera nu prezintă risc de a rămâne gravidă (vezi pct. 4.6, 4.8 și 5.3).

Valganciclovirul, administrat pe perioade lungi de timp, are potențial carcinogen și efect toxic asupra funcției de reproducere.

#### Mielosupresie

La pacienții tratați cu Valganciclovir Zentiva (și ganciclovir), s-au observat leucopenie severă, neutropenie, anemie, trombocitopenie, pancitopenie, insuficiență medulară și anemie aplastică. Tratamentul nu trebuie inițiat dacă valoarea absolută a numărului de neutrofile este mai mică de 500 celule/μl sau valoarea absolută a numărului de trombocite este mai mică de 25000/μl sau valoarea hemoglobinei este mai mică de 8 g/dl (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Atunci când administrarea profilactică este prelungită pe o perioadă mai mare de 100 de zile, trebuie luat în considerare riscul posibil de apariție a leucopeniei și neutropeniei (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.1).

Valganciclovir Zentiva trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu citopenie hematologică preexistentă sau cu antecedente de citopenie hematologică de etiologie medicamentoasă și la pacienții la care se efectuează radioterapie.

În timpul tratamentului, se recomandă monitorizarea regulată a hemoleucogramei și a numărului de trombocite. La pacienții cu insuficiență renală și la copii și adolescenți, poate fi necesară intensificarea monitorizării hematologice, cel puțin la fiecare control la care se prezintă pacientul în clinica de transplant. La pacienții care dezvoltă leucopenie, neutropenie, anemie și/sau trombocitopenie severe, se recomandă să se ia în considerare tratamentul cu factori de creștere hematopoietici și/sau întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.2).

#### Diferența de biodisponibilitate cu ganciclovir administrat oral

După administrarea unei doze unice de 900 mg valganciclovir, biodisponibilitatea ganciclovirului este de aproximativ 60%, comparativ cu aproximativ 6% după administrarea orală a 1000 mg ganciclovir (sub formă de capsule). Expunerea excesivă la ganciclovir poate fi asociată cu reacții adverse care pun în pericol viața. Prin urmare, se recomandă respectarea cu strictețe a dozelor recomandate atunci când se inițiază tratamentul, atunci când se trece de la tratamentul de inducție la cel de întreținere și la pacienții care trec de la administrarea orală de ganciclovir la valganciclovir, deoarece Valganciclovir Zentiva nu poate fi înlocuit cu ganciclovir sub formă de capsule într-un raport de 1 la 1. Pacienții la care se schimbă tratamentul de la administrarea de ganciclovir sub formă de capsule trebuie informați despre riscul de supradozaj în cazul în care își administrează un număr mai mare de comprimate de Valganciclovir Zentiva decât cel prescris (vezi pct. 4.2 și pct. 4.9).

#### Insuficiență renală

La pacienții cu funcție renală afectată, este necesară ajustarea dozelor în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct 4.2 și 5.2).

Valganciclovir Zentiva comprimate filmate nu trebuie utilizat la pacienții care efectuează hemodializă (vezi pct 4.2 și 5.2).

#### Utilizarea împreună cu alte medicamente

La pacienții la care s-a administrat asocierea imipenem-cilastatină și ganciclovir s-a raportat apariția de convulsii. Valganciclovir Zentiva nu trebuie utilizat concomitent cu asocierea imipenem-cilastatină, cu excepția cazului în care beneficiile potențiale depășesc riscurile potențiale (vezi pct 4.5).

Pacienții tratați cu Valganciclovir Zentiva și (a) didanozină, (b) medicamente care sunt cunoscute a fi mielosupresoare (de exemplu zidovudina) sau (c) substanțe care afectează funcția renală trebuie monitorizați strict pentru a depista semnele de toxicitate asociată (vezi pct. 4.5).

În studiul clinic controlat, în cadrul căruia s-a utilizat valganciclovir pentru tratamentul profilactic al infecției cu CMV la pacienții cu transplant, așa cum este detaliat la pct. 5.1, nu au fost incluși și pacienții cu transplant pulmonar și intestinal. Ca urmare, există o experiență limitată la pacienții cu aceste tipuri de transplant

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Interacțiuni medicamentoase cu valganciclovir

Nu au fost efectuate studii *in vivo* de interacțiuni medicamentoase cu valganciclovirul. Deoarece valganciclovirul este metabolizat rapid și în proporție mare la ganciclovir, pentru valganciclovir, sunt de așteptat interacțiunile medicamentoase asociate cu ganciclovirul.

#### Interacțiuni medicamentoase cu ganciclovir

##### Interacțiuni farmacocinetice

###### *Probenecid*

Utilizarea concomitentă de probenecid și ganciclovir administrat oral a determinat o scădere semnificativă statistic a clearance-ului renal al ganciclovirului (20%), ceea ce a determinat o creștere semnificativă statistic a expunerii (40%). Aceste modificări sunt în concordanță cu un mecanism de interacțiune care implică competiția pentru secreția tubulară renală. Prin urmare, pacienții la care se administrează probenecid și valganciclovir trebuie monitorizați strict, pentru toxicitatea ganciclovirului.

###### *Didanozină*

Concentrațiile plasmatiche ale didanozinei au fost considerabil crescute atunci când s-a administrat concomitent cu ganciclovir IV. A fost observată o creștere a ASC a didanozinei, variind de la 38 la 67%, după administrarea intravenoasă a 5 mg și 10 mg ganciclovir/kg și zi confirmând o interacțiune farmacocinetică în cursul administrării concomitente a acestor medicamente. Nu s-a observat un efect semnificativ clinic asupra concentrației plasmatiche de ganciclovir. Pacienții trebuie monitorizați strict, pentru apariția efectelor toxice ale didanozinei, de exemplu pancreatită (vezi pct. 4.4).

###### Alte antiretrovirale

Izoenzimele citocromului P450 nu au niciun rol în farmacocinetica ganciclovirului. În consecință, nu sunt așteptate interacțiuni farmacocinetice cu inhibitorii de proteaze și inhibitorii non-nucleozidici de revers transcriptază.

#### Interacțiuni farmacodinamice

###### *Imipenem-cilastatină*

La pacienții la care se administrează concomitent asocierea imipenem-cilastatină și ganciclovir, s-a raportat apariția de convulsii, iar o interacțiune farmacodinamică între aceste două medicamente nu poate fi exclusă. Aceste medicamente nu trebuie utilizate concomitent, cu excepția cazului în care beneficiile potențiale depășesc riscurile potențiale (vezi pct. 4.4).

### *Zidovudină*

Atât zidovudina cât și ganciclovirul au potențial de a cauza neutropenie și anemie. În cursul administrării concomitente a acestor medicamente poate să apară o interacțiune farmacodinamică. Unii pacienți pot să nu tolereze tratamentul concomitent la doze maxime (vezi pct. 4.4).

### *Interacțiuni medicamentoase posibile*

Toxicitatea poate fi crescută în cazurile în care ganciclovirul/valganciclovirul este administrat concomitent cu alte medicamente cunoscute a avea efect mielosupresor sau asociate cu insuficiența renală. Acestea includ analogi de nucleozide (de exemplu zidovudina, didanozina, stavudina) și nucleotide (de exemplu tenofovir, adefovir), imunosupresoare (de exemplu, ciclosporină, tacrolimus, micofenolat, mofetil), agenți antineoplazici (de exemplu doxorubicină, vinblastină, vincristină, hidroxiuree) și agenți antiinfecțioși (trimetoprim/sulfonamide, dapsonă, amfotericină B, flucitosină, pentamidină). Prin urmare, aceste medicamente trebuie luate în considerare numai pentru utilizarea concomitentă cu valganciclovir, în cazul în care beneficiile potențiale depășesc riscurile potențiale (vezi pct. 4.4).

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Contracepția la bărbați și femei

Ca rezultat al potențialului de toxicitate asupra funcției de reproducere și teratogenității, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie sfătuite să utilizeze metode de contracepție eficace în timpul și pentru cel puțin 30 de zile după tratament. Pacienții de sex masculin trebuie sfătuiți să utilizeze metode contraceptive de barieră în timpul tratamentului și pentru cel puțin 90 de zile după terminarea tratamentului cu valganciclovir, cu excepția cazurilor în care este sigur că partenera nu prezintă risc de a rămâne gravidă (vezi pct. 4.4 și 5.3).

### Sarcina

Siguranța valganciclovirului pentru utilizare la gravide nu a fost stabilită. Ganciclovirul, metabolitul său activ, traversează rapid bariera fetoplacentară. Având în vedere mecanismul său farmacologic de acțiune și toxicitatea asupra funcției de reproducere, observate în studiile efectuate cu ganciclovir la animale (vezi pct. 5.3), există un risc teoretic de teratogenitate la om.

Valganciclovir Zentiva nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, decât dacă beneficiul terapeutic pentru mamă depășește riscul potențial de afectare teratogenă a fătului.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ganciclovirul se excretă în laptele matern, dar nu trebuie neglijată posibilitatea ca ganciclovirul să se excrete în laptele matern și să determine reacții adverse grave la sugar. Datele la animale indică faptul că ganciclovirul este excretat în lapte la șobolani. Ca urmare, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu valganciclovir (vezi pct. 4.3 și 5.3).

### Fertilitatea

Un studiu clinic de mici dimensiuni la pacienți la care s-a efectuat un transplant renal care au primit valganciclovir pentru profilaxia infecției cu CMV până la 200 de zile a demonstrat un impact al valganciclovirului asupra spermatogenezei, cu scăderea densității și a motilității spermatozoidelor măsurate după încheierea tratamentului. Acest efect pare să fie reversibil și, la aproximativ 6 luni de la încheierea tratamentului cu valganciclovir, densitatea și motilitatea medie a spermatozoidelor au revenit la valori comparabile cu cele observate în grupul de control care nu a primit tratament.

În studiile la animale, ganciclovirul a afectat fertilitatea la șoareci masculi și femele și s-a demonstrat că inhibă spermatogeneza și induce atrofiie testiculară la șoarece, șobolan și câine la doze considerate semnificative clinic.

Pe baza studiilor clinice și nonclinice, se consideră că este probabil ca ganciclovirul (și valganciclovirul) să determine inhibarea temporară sau permanentă a spermatogenezei (vezi pct. 4.4 și 5.3).

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

După administrarea valganciclovirului și/sau ganciclovirului au fost raportate reacții adverse cum sunt convulsiile, amețeli, și confuzie. Dacă aceste reacții apar, pot să influențeze activitățile care necesită vigilență, incluzând capacitatea pacientului de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

##### *Rezumatul profilului de siguranță*

Valganciclovir este un precursor al ganciclovirului, care, după administrarea orală, este metabolizat rapid și în proporție mare la ganciclovir. Este de așteptat faptul ca reacțiile adverse cunoscute a fi asociate cu utilizarea ganciclovirului să apară și după administrarea de valganciclovir. Toate reacțiile adverse observate în studiile clinice cu valganciclovir au fost observate anterior și la ganciclovir. Prin urmare reacțiile adverse raportate cu ganciclovir administrat IV sau oral (formă farmaceutică care nu mai este disponibilă) sau cu valganciclovir sunt incluse în tabelul cu reacții adverse la medicament de mai jos.

La pacienții tratați cu valganciclovir/ganciclovir cele mai grave și frecvente reacții adverse medicamentoase sunt reacțiile hematologice și includ neutropenie, anemie și trombocitopenie (vezi pct. 4.4).

Frecvențele prezentate în tabelul de reacții adverse sunt derivate dintr-o populație totală de pacienți (n=1704) care au primit tratament de întreținere cu ganciclovir sau valganciclovir. Excepție fac reacțiile anafilactice, agranulocitoza și granulocitopenia, ale căror frecvențe sunt derivate din experiența de după punerea pe piață.

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos în concordanță cu clasificarea pe sisteme și organe MedDRA. Categoriile de frecvență sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) și foarte rare ( $< 1/10000$ ).

Profilul global de siguranță al ganciclovirului/valganciclovirului este în concordanță la populațiile cu HIV și transplant cu excepția dezlipirii de retină care a fost raportată numai la pacienții cu retinită CMV. Cu toate acestea, există câteva diferențe în frecvența anumitor reacții adverse. Valganciclovirul este asociat cu un risc crescut de diaree în comparație cu ganciclovirul administrat intravenos. Pirexia, infecțiile cu candida, depresia, neutropenia severă (NAN  $< 500/\mu\text{L}$ ) și reacțiile cutanate sunt raportate mai frecvent la pacienții cu HIV. Disfuncția renală și hepatică sunt raportate mai frecvent la primitorii de organe transplantate.

##### *Lista reacțiilor adverse la medicament prezentată sub formă de tabel*

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )	Frecvente ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ )	Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ )	Rare ( $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ )
Infecții și infestări	Infecții cu candida, inclusiv candidoză orală, infecții ale tractului respirator superior	Sepsis, gripă, infecții ale tractului urinar, celulită		

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente (≥ 1/10)</b>	<b>Frecvente (≥ 1/100 și &lt; 1/10)</b>	<b>Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și &lt; 1/100)</b>	<b>Rare (≥ 1/10000 și &lt; 1/1000)</b>
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie, anemie	Trombocitopenie, leucopenie, pancitopenie	Insuficiența măduvei osoase	Anemie aplastică, agranulocitoză*, granulocitopenie*
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate		Reacție anafilactică*
Tulburări metabolice și de nutriție	Scăderea apetitului alimentar	Scădere în greutate		
Tulburări psihice		Depresie, anxietate, stare confuzională	Agitație, tulburări psihotice, halucinații, gândire anormală	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Insomnie, disgeuzie (modificări ale percepției gustului), hipoestezie, parestezie, neuropatie periferică, amețeli, convulsii	Tremor	
Tulburări oculare		Edem macular, dezlipire de retină**, formațiuni la nivelul umorii vitroase, dureri oculare, afectarea acuității vizuale, conjunctivită		
Tulburări acustice și vestibulare		Otalgie	Surditate	
Tulburări cardiace			Aritmie	
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee, tuse			

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente (≥ 1/10)</b>	<b>Frecvente (≥ 1/100 și &lt; 1/10)</b>	<b>Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și &lt; 1/100)</b>	<b>Rare (≥ 1/10000 și &lt; 1/1000)</b>
Tulburări gastrointestinale	Diaree, greață, vărsături, durere abdominală	Dureri la nivelul etajului abdominal superior, dispepsie, constipație, flatulență, disfagie, ulcerații la nivelul cavității bucale, pancreatită, distensie abdominală		
Tulburări hepatobiliare		Funcție hepatică anormală, creșterea concentrațiilor plasmaticice ale fosfatazei alcaline, creșterea concentrațiilor plasmaticice ale aspartat aminotransferazei, creșterea concentrațiilor plasmaticice ale alanin aminotransferazei		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Dermatită	Transpirații nocturne, prurit, erupție cutanată tranzitorie, alopecie	Urticarie, xerodermie	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Dorsalgie, mialgie, artralgie, spasme musculare		
Tulburări renale și ale căilor urinare		Scăderea clearance-ului renal al creatininei, creșterea concentrației plasmaticice a creatininei, afectare a funcției renale	Hematurie, insuficiență renală	
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului			Infertilitate la bărbați	

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente (≥ 1/10)</b>	<b>Frecvente (≥ 1/100 și &lt; 1/10)</b>	<b>Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și &lt; 1/100)</b>	<b>Rare (≥ 1/10000 și &lt; 1/1000)</b>
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie, fatigabilitate	Frisoane, dureri, stare generală de rău, astenie	Dureri toracice	

\*Frecvențele acestor reacții adverse sunt derivate din experiența de după punerea pe piață

\*\*Dezlipirea de retină a fost raportată doar la pacienții cu HIV tratați pentru retinită cu CMV.

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### Neutropenie

Riscul de neutropenie nu poate fi previzionat pe baza numărului de neutrofile înaintea tratamentului. Neutropenia apare de obicei în prima sau în cea de-a doua săptămână de tratament de inducție. Numărul de celule se normalizează de obicei în decurs de 2-5 zile după întreruperea tratamentului sau scăderea dozei (vezi pct. 4.4).

#### Trombocitopenie

Pacienții care au un număr scăzut de plachete la începutul tratamentului ( $< 100.000/\mu\text{L}$ ) au risc crescut de apariție a trombocitopeniei. Pacienții cu imunosupresie iatrogenă din cauza tratamentului cu medicamente imunosupresoare, au risc mai crescut de trombocitopenie decât pacienții cu SIDA (vezi pct. 4.4). Trombocitopenia severă poate fi asociată cu sângerare care poate pune viața în pericol.

#### Influența duratei tratamentului sau a indicației asupra reacțiilor adverse

Neutropenia severă ( $\text{NAN} < 500/\mu\text{L}$ ) este observată mai frecvent la pacienții cu retinită CMV (14%) care urmează tratament cu valganciclovir intravenos sau ganciclovir oral, decât la pacienții cărora li s-a efectuat un transplant de organ la care se administrează tratament cu valganciclovir sau ganciclovir oral. La pacienții la care se administrează valganciclovir sau ganciclovir oral până la Ziua 100 post transplant, incidența neutropeniei severe a fost de 5% și respectiv 3%, în timp ce la pacienții care au primit valganciclovir până la Ziua 200 post-transplant incidența neutropeniei severe a fost de 10%.

S-a observat o creștere mai mare a creatininei serice la pacienții cu transplant de organe tratați până în Ziua 100 sau Ziua 200 după transplant, atât cu valganciclovir cât și cu ganciclovir oral, comparativ cu pacienții cu retinită CMV. Cu toate acestea, funcția renală afectată este o caracteristică comună la pacienții cu transplant de organ.

Profilul de siguranță general al valganciclovirului nu s-a modificat prin extinderea profilaxiei până la 200 de zile la pacienții cu transplant renal și risc crescut. Leucopenia a fost raportată cu incidență ușor crescută în grupul de 200 de zile în timp ce incidențele neutropeniei, anemiei și trombocitopeniei au fost similare pentru ambele grupe.

#### Copii și adolescenți

Valganciclovirul a fost studiat la 179 de copii și adolescenți cu transplant de organ, care aveau risc de a dezvolta boala CMV (cu vârsta cuprinsă între 3 săptămâni și 16 ani) și la 133 de nou-născuți cu boală congenitală simptomatică cu CMV (cu vârsta cuprinsă între 2 zile și 31 zile), cu durata de expunere la ganciclovir variind între 2 zile și 200 zile.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în timpul tratamentului în studiile clinice la copii și adolescenți au fost diaree, greață, neutropenie, leucopenie și anemie.

La pacienții cu transplant de organ, profilul global de siguranță a fost similar la copii și adolescenți, comparativ cu adulții. Neutropenia a fost raportată cu incidență ușor mai mare în cele două studii efectuate la copii și adolescenți cu transplant de organ, comparativ cu adulții, dar nu a existat nicio corelație între neutropenie și evenimentele adverse infecțioase la copii și adolescenți.

Un risc mai crescut de citopenie la nou născuți și sugari necesită o monitorizare atentă a numărului celulelor sanguine la aceste grupe de vârstă (vezi pct. 4.4).

La copii și adolescenți cu transplant renal, prelungirea expunerii la valganciclovir până la 200 de zile nu a fost asociată cu o creștere generală a incidenței reacțiilor adverse. Incidența neutropeniei severe (NAN <500/ $\mu$ l) a fost mai mare la pacienții cu afecțiuni renale copii și adolescenți tratați până în ziua 200, comparativ cu pacienții copii și adolescenți tratați până în ziua 100 și în comparație cu pacienții adulți cu transplant renal tratați până în ziua 100 sau 200 (vezi pct. 4.4).

La nou-născuți sau sugari cu infecție simptomatică congenitală cu CMV tratați cu valganciclovir sunt disponibile doar date limitate, însă siguranța pare să fie în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al valganciclovirului/ganciclovirului.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478 - RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

### Experiență clinică referitoare la supradozajul cu valganciclovir și ganciclovir intravenos

Este de așteptat ca un supradozaj cu valganciclovir să determine o toxicitate renală crescută (vezi pct. 4.2 și 4.4).

S-au primit raportări de supradozaj cu ganciclovir administrat intravenos din studiile clinice și din experiența după punerea pe piață, unele cu deznodământ letal. În unele dintre aceste cazuri nu s-au raportat evenimente adverse. Majoritatea pacienților au prezentat unul sau mai multe dintre următoarele evenimente adverse:

- *Toxicitate hematologică:* mielosupresie incluzând pancitopenie, insuficiența măduvei osoase hematogene, leucopenie, neutropenie, granulocitopenie.
- *Hepatotoxicitate:* hepatită, tulburări ale funcției hepatice.
- *Toxicitate renală:* agravarea hematuriei la pacienții cu insuficiență renală preexistentă, leziuni renale acute, creșterea creatininemiei.
- *Toxicitate gastro-intestinală:* dureri abdominale, diaree, vărsături.
- *Neurotoxicitate:* tremor generalizat, convulsii.

La pacienții la care apare supradozaj cu valganciclovir, hemodializa și hidratarea pot fi utile pentru scăderea concentrației plasmatică (vezi pct. 5.2).

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antivirale sistemice, nucleozide și nucleotide, exclusiv inhibitori ai revers transcriptazei, codul ATC: J05A B14

#### Mecanism de acțiune

Valganciclovirul este un ester L-valil (precursor) al ganciclovirului. După administrarea orală, valganciclovirul este metabolizat rapid și în proporție mare la ganciclovir de către esterazele intestinale și hepatice. Ganciclovirul este un analog de sinteză al 2'-deoxiguanozinei și inhibă replicarea virusurilor herpetice *in vitro* și *in vivo*. Virusurile umane sensibile includ citomegalovirusul uman (CMVU), virusurile herpes simplex-1 și -2 (VHS-1 și VHS-2), virusurile herpetice umane -6, -7 și -8 (VHU-6, VHU-7, VHU-8), virusul Epstein-Barr (VEB), virusul varicelo-zosterian (VVZ) și virusul hepatitei B (VHB).

În celulele infectate cu CMV, ganciclovirul este inițial fosforilat la ganciclovir monofosfat de către proteinkinaza virală, pUL97. Ulterior, fosforilarea este efectuată de către kinazele celulare, pentru a sintetiza ganciclovir trifosfatul, care este apoi metabolizat intracelular, lent. S-a dovedit faptul că metabolizarea ganciclovir trifosfatului se realizează în celulele infectate cu VHS și CMVU, cu timp de înjumătățire plasmatică de 18 ore și, respectiv, cuprins între 6 și 24 ore, după îndepărtarea ganciclovirului extracelular. Deoarece fosforilarea este dependentă într-o mare măsură de kinaza virală, fosforilarea ganciclovirului are loc, preferențial, în celulele infectate viral.

Activitatea virustatică a ganciclovirului este determinată de inhibarea sintezei de ADN viral prin: (a) inhibarea competitivă a încorporării deoxiguanozin-trifosfatului în ADN de către ADN polimeraza virală și (b) încorporarea ganciclovir trifosfatului în ADN-ul viral, determinând oprirea elongării ADN-ului viral sau limitarea semnificativă a elongării suplimentare a ADN-ului viral.

#### Activitate antivirală

Activitatea antivirală *in vitro*, măsurată prin  $CI_{50}$  a ganciclovirului împotriva CMV, este cuprinsă într-un interval de la 0,08  $\mu$ M (0,02  $\mu$ g/ml) până la 14  $\mu$ M (3,5  $\mu$ g/ml).

Efectul clinic antiviral al valganciclovirului a fost demonstrat în timpul tratamentului pacienților cu SIDA, cu retinită CMV recent diagnosticată. Eliminarea CMV în urină a scăzut de la 46% (32/69) dintre pacienți, la începutul studiului, până la 7% (4/55) dintre pacienți, după patru săptămâni de tratament cu valganciclovir.

#### Siguranță și eficacitate clinică

##### Pacienți adulți

###### *Tratamentul retinitei cu CMV:*

Pacienții cu retinită cu CMV recent diagnosticată au fost randomizați într-un studiu asupra tratamentului de inducție, efectuat fie cu 900 mg valganciclovir administrat oral de două ori pe zi, fie cu ganciclovir 5 mg/kg administrat intravenos de două ori pe zi. Proporția de pacienți cu progresie a retinitei cu CMV, evidențiată prin investigații fotografice, în săptămâna 4, a fost comparabilă între cele două grupuri de tratament, 7/70 de pacienți din grupul de tratament cu ganciclovir administrat intravenos și, respectiv, 7/71 de pacienți din grupul de tratament cu valganciclovir.

După tratamentul de inducție, tuturor pacienților din studiu li s-a administrat tratament de întreținere cu valganciclovir în doză de 900 mg o dată pe zi. Timpul mediu (median) de la randomizare până la progresia retinitei cu CMV la grupul la care s-a administrat tratament de inducție și de întreținere cu valganciclovir a fost de 226 (160) zile, iar la grupul la care s-a administrat tratament de inducție cu ganciclovir intravenos și tratament de întreținere cu valganciclovir a fost de 219 (125) zile.

###### *Prevenția apariției infecției cu CMV la pacienții cu transplant:*

Un studiu clinic cu comparator activ, dublu-orb, dublu-mascat a fost efectuat la pacienții cu transplant de cord, ficat și rinichi (nu au fost incluși în studiu pacienții cu transplant pulmonar și gastro-intestinal), cu risc mare de infecție cu CMV (D+/R-), la care s-a utilizat fie valganciclovir (900 mg, o dată pe zi), fie ganciclovir administrat oral (1000 mg, de trei ori pe zi), începând din primele 10 zile după transplant și continuând până în ziua 100 după transplant. Incidența infecției cu CMV (sindrom CMV + boală invazivă la nivel tisular) în timpul primelor 6 luni post-transplant a fost de 12,1% în brațul de tratament cu valganciclovir (n=239), comparativ cu 15,2% în brațul de tratament cu ganciclovir administrat oral (n=125). Marea majoritate a cazurilor au apărut după întreruperea

profilaxiei (după ziua 100), cu cazuri în brațul de tratament cu valganciclovir care au apărut, în medie, mai târziu decât cele din grupul de tratament cu ganciclovir administrat oral. În primele 6 luni, incidența rejetului acut a fost de 29,7% la pacienții randomizați în brațul de tratament cu valganciclovir, comparativ cu 36,0% în brațul de tratament cu ganciclovir administrat oral, iar incidența pierderii grefei a fost echivalentă, apărând la 0,8% din pacienți, în fiecare braț. Un studiu placebo-controlat, dublu-orb, a fost efectuat la 326 de pacienți cu transplant renal și risc mare de infecție cu CMV (D+/R-), pentru a evalua eficacitatea și siguranța prelungirii profilaxiei cu valganciclovir împotriva infecției cu CMV, de la 100 zile până la 200 zile post-transplant. Pacienții au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra valganciclovir comprimate (900 mg o dată pe zi) începând din primele 10 zile post-transplant și fie până la 200 zile post-transplant, fie până la 100 zile post-transplant, urmate de 100 zile cu administrare de placebo.

Procentul de pacienți la care a apărut infecția cu CMV în timpul primelor 12 luni post-transplant este prezentat în tabelul de mai jos.

**Procentul de pacienți cu transplant renal și infecție cu CMV<sup>1</sup>, populația în intenție de tratament (ITT) după 12 luni<sup>A</sup>**

	<b>Valganciclovir 900 mg o dată pe zi 100 zile (N = 163)</b>	<b>Valganciclovir 900 mg o dată pe zi 200 zile (N = 155)</b>	<b>Diferența între grupurile de tratament</b>
Pacienți cu infecție cu CMV confirmată sau presupusă <sup>2</sup>	71 (43,6%) [35,8% ; 51,5%]	36 (23,2%) [16,8% ; 30,7%]	20,3% [9,9% ; 30,8%]
Pacienți cu infecție cu CMV confirmată	60 (36,8%) [29,4% ; 44,7%]	25 (16,1%) [10,7% ; 22,9%]	20,7% [10,9% ; 30,4%]

<sup>1</sup> Infecția cu CMV este definită fie ca sindromul CMV, fie ca afecțiune invazivă la nivel tisular.

<sup>2</sup> Infecția cu CMV confirmată este un caz confirmat clinic de infecție cu CMV. Pacienții au fost suspecți că au infecție cu CMV dacă nu a fost o evaluare a acestei afecțiuni la săptămâna 52 și nu a fost confirmată infecția cu CMV înainte de acest moment al evaluării.

<sup>A</sup> Rezultatele găsite în perioada de până la 24 de luni au fost similare cu cele de până la 12 luni: Infecția cu CMV confirmată sau suspectată a fost de 48,5% în brațul de tratament cu perioada de 100 zile, comparativ cu 34,2% în brațul de tratament cu perioada de 200 zile; diferența dintre grupurile de tratament a fost de 14,3% [3,2% ; 25,3%]

Un număr semnificativ mai mic de pacienți cu risc crescut, la care s-a efectuat transplant renal, au dezvoltat infecție cu CMV după profilaxia împotriva CMV cu valganciclovir administrat până în ziua 200 post-transplant, comparativ cu pacienții la care profilaxia împotriva CMV cu valganciclovir s-a administrat până în ziua 100 post-transplant. Rata de supraviețuire a grefei, precum și incidența rejetului acut demonstrat prin biopsie au fost similare în ambele grupuri de tratament. Rata de supraviețuire a grefei la 12 luni post-transplant a fost de 98,2 % (160/163) pentru schema de administrare de 100 de zile și de 98,1% (152/155) pentru schema de administrare de 200 de zile. În perioada de până la 24 de luni post-transplant au fost raportate patru cazuri suplimentare de pierdere a grefei, toate în grupul de tratament cu durata de 100 de zile. La 12 luni post-transplant, incidența rejetului acut demonstrat prin biopsie a fost de 17,2% (28/163) pentru schema de administrare de 100 de zile și de 11,0% (17/155) pentru schema de administrare de 200 de zile. În perioada de până la 24 de luni post-transplant, a fost raportat un singur caz suplimentar în grupul cu schema de administrare de 200 de zile.

**Rezistență virală**

Rezistența virală la ganciclovir poate să apară după tratamentul cronic cu valganciclovir, prin selecția de mutații la nivelul genelor care transcriu kinaza virală (UL97), responsabile pentru monofosforilarea ganciclovirului și/sau la nivelul genelor care transcriu polimeraza virală (UL54). În izolatele clinice, șapte substituții bine cunoscute ale UL97, respectiv M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W, sunt cel mai frecvent raportate substituții asociate cu rezistența la ganciclovir. Virusurile care conțin mutații la nivelul genelor UL97 sunt rezistente numai la ganciclovir, în timp ce virusurile cu

mutații la nivelul genelor UL54 sunt rezistente la ganciclovir, dar pot dovedi rezistență încrucișată și la alte medicamente antivirale care acționează, de asemenea, asupra polimerazei virale.

#### *Tratamentul retinitei cu CMV:*

Genotiparea CMV din izolatele de leucocite polimorfonucleare (LPMN) provenite de la 148 de pacienți cu retinită cu CMV, incluși într-un studiu clinic, a arătat că 2,2%, 6,5%, 12,8% și 15,3% conțin mutații ale UL97 după 3 luni, 6 luni, 12 luni și, respectiv, 18 luni de tratament cu valganciclovir.

#### *Prevenția apariției infecției cu CMV la pacienții cu transplant:*

##### Studiul clinic cu comparator activ

Rezistența a fost studiată prin genotiparea CMV din probele de LPMN recoltate i) în ziua 100 (sfârșitul studiului de profilaxie medicamentoasă) și ii) în cazurile de suspiciune de infecție cu CMV, până la 6 luni după transplant. De la 245 de pacienți care au fost randomizați pentru a li se administra valganciclovir, au fost disponibile 198 de probe pentru testare, recoltate în ziua 100, și nu au fost constatate mutații care să determine rezistență la ganciclovir. Această constatare se compară cu 2 mutații care au determinat rezistență la ganciclovir, depistate în 103 probe testate (1,9%), provenite de la pacienți din grupul de control, la care s-a administrat ganciclovir pe cale orală.

De la 245 de pacienți randomizați pentru a li se administra valganciclovir, au fost testate probe provenite de la 50 de pacienți suspecți de infecție cu CMV și nu au fost observate mutații care să determine rezistență. Din 127 pacienți randomizați în brațul de control cu ganciclovir, au fost testate probe de la 29 pacienți suspecți de infecție cu CMV și au fost detectate două mutații care au determinat rezistență, rezultând o incidență a rezistenței de 6,9%.

##### Prelungirea administrării profilactice de la 100 zile la 200 zile după transplant

Genotiparea a fost efectuată pe genele UL54 și UL97 derivate din virusurile extrase de la 72 de pacienți care au îndeplinit criteriile de analiză a rezistenței: pacienți care au prezentat o încărcătură virală pozitivă (> 600 copii virale/ml) la încheierea administrării profilactice și/sau pacienți la care infecția cu CMV a fost confirmată într-o perioadă de până la 12 luni (52 săptămâni) post-transplant. Trei pacienți din fiecare grup de tratament au avut o mutație cunoscută că determină rezistență la ganciclovir.

#### Copii și adolescenți

##### *Tratamentul retinitei cu CMV*

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de a efectua studii cu valganciclovir la toate subgrupurile de copii și adolescenți în tratamentul infecției cu CMV la pacienții cu imunitate compromisă (vezi pct 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

##### *Prevenția apariției infecției cu CMV la pacienții cu transplant*

Un studiu de farmacocinetică și siguranță de fază II, efectuat la copii și adolescenți receptori de transplant de organ (cu vârsta cuprinsă între 4 luni și 16 ani, n = 63), tratați cu valganciclovir o dată pe zi timp de până la 100 zile, în conformitate cu algoritmul pediatric de administrare a dozelor (vezi pct. 4.2), a produs expuneri similare cu cele de la adulți (vezi pct. 5.2). Perioada de urmărire după tratament a fost de 12 săptămâni. La momentul inițial, statusul serologic al CMV pentru donor/receptor (D/R) a fost D+/R- la 40%, D+/R+ la 38%, D-/R+ la 19% și D-/R- la 3% din cazuri. Prezența virusului CMV a fost raportată la 7 pacienți. Reacțiile adverse observate la medicament au fost de natură similară cu cele de la adulți (vezi pct. 4.8).

Un studiu de tolerabilitate de fază IV efectuat la copii și adolescenți cu transplant renal (vârsta cuprinsă între 1 și 16 ani, n = 57), tratați cu valganciclovir o dată pe zi, timp de până la 200 de zile, în conformitate cu algoritmul de administrare (vezi pct. 4.2), a determinat o incidență scăzută a CMV. Perioada de urmărire după tratament a fost de 24 de săptămâni. La momentul inițial, statusul serologic al CMV pentru D/R a fost D+/R+ la 45%, D+/R- la 39%, D-/R+ la 7%, D-/R- la 7% și ND/R+ la 2% din cazuri. Viremia CMV a fost raportată la 3 pacienți și a fost suspectat un caz de sindrom CMV la un pacient, dar nu a fost confirmat prin reacția de polimerizare în lanț (PCR) a CMV în laborator

central. Reacțiile adverse observate la medicament au fost de natură similară cu cele de la adulți (vezi pct. 4.8).

Aceste date susțin extrapolarea la copii și adolescenți a datelor de eficacitate obținute la adulți și oferă recomandări referitoare la doze pentru copii și adolescenți.

Un studiu de farmacocinetică și siguranță, de fază I, efectuat la pacienți cu transplant de cord (cu vârste cuprinse între 3 săptămâni și 125 zile, n = 14), tratați cu o singură doză zilnică de valganciclovir, conform algoritmului de administrare la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2), timp de 2 zile consecutive, a produs expuneri similare celor observate la adulți (vezi pct. 5.2). Perioada de urmărire după tratament a fost de 7 zile. Profilul de siguranță a fost în concordanță cu cel din alte studii efectuate la copii, adolescenți și adulți, cu toate că numărul de pacienți și expunerea la valganciclovir au fost limitate în acest studiu.

#### *Infecția congenitală cu CMV*

Eficacitatea și siguranța ganciclovirului și/sau valganciclovirului au fost studiate la nou-născuți și sugari cu infecție congenitală simptomatică cu CMV în două studii.

În primul studiu, farmacocinetica și siguranța unei doze unice de valganciclovir (interval al dozelor de 14-16-20 mg/kg și doză) au fost studiate la 24 nou-născuți (cu vârste cuprinse între 8-34 zile), cu infecție congenitală simptomatică cu CMV (vezi pct. 5.2). Nou-născuților li s-a administrat tratament antiviral timp de 6 săptămâni, având în vedere faptul că 19 din 24 de pacienți au fost tratați până la 4 săptămâni cu valganciclovir administrat oral, iar în restul de 2 săptămâni cu ganciclovir administrat intravenos. Celorlalți 5 pacienți rămași li s-a administrat ganciclovir pe cale intravenoasă cea mai mare parte a perioadei studiului. În al doilea studiu, efectuat la 109 copii cu vârsta cuprinsă între 2-30 zile, cu infecție congenitală simptomatică cu CMV, a fost evaluată eficacitatea și siguranța tratamentului cu valganciclovir administrat timp de șase săptămâni, comparativ cu tratamentul administrat timp de șase luni. Tuturor sugarilor li s-a administrat oral valganciclovir în doză de 16 mg/kg, de două ori pe zi, timp de 6 săptămâni. După 6 săptămâni de tratament, sugarii au fost randomizați 1:1, fie pentru a continua tratamentul cu valganciclovir în aceeași doză, fie pentru a li se administra placebo corespunzător până la finalizarea a 6 luni de tratament.

Această indicație terapeutică nu este recomandată în prezent pentru valganciclovir. Proiectul studiului și rezultatele obținute sunt prea limitate pentru a permite formularea de concluzii adecvate referitoare la eficacitatea și siguranța valganciclovirului.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Proprietățile farmacocinetice ale valganciclovirului au fost evaluate la pacienți cu seropozitivitate pentru HIV și CMV, pacienți cu SIDA și retinită cu CMV și la pacienți cu transplant de organ.

După administrarea de valganciclovir în doze cuprinse în intervalul de la 450 la 2625 mg, proporționalitatea dozelor cu ASC a ganciclovirului s-a demonstrat numai în condiții de administrare concomitent cu ingestia de alimente.

#### Absorbție

Valganciclovirul este un pro-medicament al ganciclovirului. Este bine absorbit din tractul gastro-intestinal și este metabolizat rapid și în proporție mare la ganciclovir, la nivelul peretelui intestinal și ficatului. Expunerea sistemică la valganciclovir este tranzitorie și mică. Biodisponibilitatea ganciclovirului după administrarea orală a valganciclovirului este de aproximativ 60% în rândul tuturor grupelor de pacienți studiate și expunerea la ganciclovir rezultată este similară cu cea obținută după administrarea intravenoasă (vezi mai jos). Pentru comparație, biodisponibilitatea ganciclovirului după administrarea orală a 1000 mg ganciclovir (sub formă de capsule) este de 6-8%.

*Valganciclovir la pacienții HIV pozitivi, CMV pozitivi:*

Expunerea sistemică a pacienților HIV pozitivi, CMV pozitivi, după administrarea de două ori pe zi de ganciclovir și de valganciclovir timp de o săptămână este:

Parametru	Ganciclovir (5 mg/kg, intravenos) n = 18	Valganciclovir (900 mg, oral) n = 25	
		Ganciclovir	Valganciclovir
ASC (0 - 12 ore) ( $\mu\text{g}\cdot\text{ore/ml}$ )	28,6 $\pm$ 9,0	32,8 $\pm$ 10,1	0,37 $\pm$ 0,22
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	10,4 $\pm$ 4,9	6,7 $\pm$ 2,1	0,18 $\pm$ 0,06

S-a demonstrat faptul că eficacitatea ganciclovirului în creșterea timpului până la progresia retinitei cu CMV se corelează cu expunerea sistemică (ASC).

*Valganciclovir la pacienții cu transplant de organ:*

După administrarea orală zilnică de ganciclovir și valganciclovir la pacienții cu transplant de organ, expunerea sistemică la ganciclovir, la starea de echilibru, este:

Parametru	Ganciclovir (1000 mg, de trei ori pe zi) n = 82	Valganciclovir (900 mg, o dată pe zi) n = 161
		Ganciclovir
ASC (0- 24 ore) ( $\mu\text{g}\cdot\text{ore/ml}$ )	28,0 $\pm$ 10,9	46,3 $\pm$ 15,2
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	1,4 $\pm$ 0,5	5,3 $\pm$ 1,5

La pacienții la care s-a efectuat transplant de cord, rinichi și ficat, expunerea sistemică la ganciclovir a fost similară după administrarea orală de valganciclovir, conform algoritmului de administrare a dozelor stabilit în concordanță cu funcția renală.

*Efectul alimentelor:*

În cazurile în care valganciclovirul a fost administrat în doza recomandată de 900 mg, concomitent cu alimentele, s-au observat valori mai mari atât ale ASC medii a ganciclovirului (cu aproximativ 30%), cât și ale C<sub>max</sub> medii a ganciclovirului (cu aproximativ 14%), comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. De asemenea, variațiile inter-individuale ale expunerii la ganciclovir au scăzut în cazul administrării valganciclovirului în același timp cu alimentele. În studiile clinice, valganciclovirul a fost administrat numai concomitent cu ingestia de alimente. Ca urmare, se recomandă ca Valganciclovir Zentiva să fie administrat în același timp cu alimentele (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Datorită conversiei rapide a valganciclovirului la ganciclovir, legarea de proteinele plasmatice a valganciclovirului nu a fost determinată. După administrarea intravenoasă, volumul de distribuție la starea de echilibru (Vd) al ganciclovirului a fost de 0,680 $\pm$ 0,161 l/kg (n=114). Pentru ganciclovir IV, volumul de distribuție este corelat cu greutatea corporală cu valori pentru volumul de distribuție la starea de echilibru care variază între 0,54 - 0,87 l/kg. Ganciclovirul pătrunde în lichidul cefalorahidian. Legarea de proteinele plasmatice a fost de 1% - 2% peste concentrații de ganciclovir de 0,5 și 51  $\mu\text{g/ml}$ .

Metabolizare

Valganciclovirul este metabolizat rapid și în proporție mare la ganciclovir; nu au fost detectați alți metaboliți. Ganciclovirul însuși nu este metabolizat în proporție semnificativă.

### Eliminare

După administrarea orală a valganciclovirului, medicamentul este rapid hidrolizat la ganciclovir. Ganciclovirul se elimină din circulația sistemică prin filtrare glomerulară și secreție tubulară activă. La pacienții cu funcție renală normală peste de 90% din ganciclovirul administrat IV a fost recuperat nemetabolizat din urina din 24 de ore. La pacienții cu funcție renală normală concentrațiile plasmatice de după atingerea concentrației maxime de ganciclovir în urma administrării valganciclovirului descresc cu o durată de înjumătățire care variază între 0,4 ore și 2,0 ore.

### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

#### *Copii și adolescenți*

Într-un studiu de farmacocinetică și siguranță de fază II, efectuat la copii și adolescenți la care s-a efectuat transplant de organ solid (cu vârsta între 4 luni și 16 ani, n = 63), valganciclovirul a fost administrat o dată pe zi, timp de până la 100 zile. Parametrii farmacocinetici au fost similari în funcție de tipul de organ și în cadrul intervalului de vârstă și comparabili cu cei obținuți la adulți. Modelele de farmacocinetică în cadrul populației au sugerat că biodisponibilitatea a fost de aproximativ 60%. Clearance-ul a fost influențat pozitiv atât de suprafața corporală, cât și de funcția renală.

Într-un studiu de farmacocinetică și siguranță de fază I, efectuat la copii și adolescenți cu transplant de cord (cu vârsta cuprinsă între 3 săptămâni și 125 zile, n = 14), valganciclovirul a fost administrat o dată pe zi, timp de două zile de studiu. Farmacocinetica în cadrul populației a estimat că biodisponibilitatea medie a fost de 64%.

O comparație a rezultatelor din aceste două studii și rezultatele farmacocinetice la populația adultă arată că intervalele  $ASC_{0-24\text{ ore}}$  au fost foarte asemănătoare în toate grupele de vârstă, inclusiv adulți. Valorile medii ale  $ASC_{0-24\text{ ore}}$  și  $C_{\max}$  au fost, de asemenea, similare în cadrul grupelor de copii cu vârsta <12 ani, cu toate că a existat o tendință de scădere a valorilor medii ale  $ASC_{0-24\text{ ore}}$  și  $C_{\max}$  pentru tot intervalul de vârstă al copiilor, care părea că se corelează cu înaintarea în vârstă. Această tendință a fost mai evidentă pentru valorile medii ale clearance-ului și timpului de înjumătățire plasmatică ( $t_{1/2}$ ); cu toate acestea, acest lucru este de așteptat, deoarece clearance-ul este influențat de schimbările în greutate, înălțime și de funcția renală corelate cu creșterea pacientului, așa cum este indicat de modelele de farmacocinetică în cadrul populației.

Următorul tabel rezumă intervalul valorilor model-estimate ale  $ASC_{0-24\text{ ore}}$  pentru ganciclovir din aceste două studii, precum și valorile medii ale  $ASC_{0-24\text{ ore}}$ ,  $C_{\max}$ , CL și  $t_{1/2}$ , inclusiv deviațiile standard, pentru grupurile de vârstă relevante de copii și adolescenți, comparativ cu datele obținute la adulți:

Parametru farmacocinetic	Adulți*	Copii și adolescenți			
	≥ 18 ani (n=160)	< 4 luni (n=14)	4 luni - ≤2 ani (n=17)	>2 - <12 ani (n=21)	≥12 ani – 16 ani (n=25)
$ASC_{0-24\text{ ore}}$ (μg.ore/ml)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
Interval al $ASC_{0-24\text{ ore}}$	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/oră)	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
$t_{1/2}$ (ore)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

\* Extrase din raportul studiului PV 16000

Doza unică zilnică de valganciclovir din ambele studii descrise mai sus s-a bazat pe suprafața corporală (SC) și clearance-ul creatininei (ClCr) calculat cu formula Schwartz modificată și a fost determinată folosind algoritmul de administrare a dozelor prezentat la pct. 4.2.

Farmacocinetica ganciclovirului după administrarea valganciclovirului a fost, de asemenea, evaluată în două studii efectuate la nou-născuți și sugari cu infecție congenitală simptomatică cu CMV.

În primul studiu, la 24 de nou-născuți cu vârsta cuprinsă între 8 și 34 zile, s-a administrat intravenos o doză de 6 mg/kg ganciclovir, de două ori pe zi. Pacienții au fost apoi tratați cu valganciclovir administrat oral, iar doza de valganciclovir pulbere pentru soluție orală a variat de la 14 mg/kg la 20 mg/kg, administrată de două ori pe zi; durata totală a tratamentului a fost de 6 săptămâni. O doză de 16 mg/kg de valganciclovir pulbere pentru soluție orală, administrată de două ori pe zi, a asigurat o expunere comparabilă la ganciclovir cu doza de 6 mg/kg ganciclovir, administrată intravenos de două ori pe zi la nou-născuți și, de asemenea, a asigurat o expunere similară cu doza eficientă de ganciclovir 5 mg/kg administrată intravenos la adulți.

În cel de-al doilea studiu, 109 nou-născuți cu vârsta între 2 și 30 zile au fost tratați cu valganciclovir pulbere pentru soluție orală în doză de 16 mg/kg, de două ori pe zi, timp de 6 săptămâni și ulterior, 96 din cei 109 pacienți înrolați au fost randomizați pentru a li se administra în continuare valganciclovir sau placebo timp de 6 luni. Cu toate acestea, valoarea medie a ASC<sub>0-12 ore</sub> a fost mai mică comparativ cu valorile medii ale ASC<sub>0-12 ore</sub> din primul studiu. Următorul tabel arată valorile medii ale ASC, C<sub>max</sub> și t<sub>1/2</sub>, inclusiv deviațiile standard, comparativ cu datele obținute la adulți:

Parametru farmacocinetic	Adulți	Copii (nou-născuți și sugari)		
		5 mg/kg GAN Doză unică (n=8)	6 mg/kg GAN Doză de două ori pe zi (n=19)	16 mg/kg VAL Doză de două ori pe zi (n=19)
ASC <sub>0-∞</sub> (μg.ore/ml)	25,4 ± 4,32	-	-	-
ASC <sub>12 ore</sub> (μg.ore/ml)	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C <sub>max</sub> (μg/ml)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	
t <sub>1/2</sub> (ore)	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0,55	2,98 ± 1,26	2,98 ± 1,12

GAN = Ganciclovir, administrat intravenos

VAL = Valganciclovir, administrat oral

Aceste date sunt prea limitate pentru a permite formularea de concluzii referitoare la eficacitate și recomandări cu privire la doze la copiii cu infecție congenitală cu CMV.

#### Vârșnici

Nu au fost efectuate investigații cu privire la farmacocinetica valganciclovirului sau ganciclovirului la adulți cu vârsta peste 65 de ani (vezi pct. 4.2).

#### Pacienți cu insuficiență renală

Farmacocinetica ganciclovirului consecutivă administrării unei doze orale unice de 900 mg de valganciclovir a fost evaluată la 24 de indivizi sănătoși cu insuficiență renală.

**Parametrii farmacocinetici ai ganciclovirului consecutivi administrării unei doze unice orale de 900 mg de valganciclovir comprimate la pacienți cu diferite grade de insuficiență renală:**

Clearance-ul estimat al creatininei (mL/min)	N	Clearance-ul aparent (ml/min) Media ± DS	ASC (µg·h/ml) Media ± DS	Timp de înjumătățire plasmatică (ore) Media ± DS
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

Scăderea funcției renale a dus la scăderea clearance-ului ganciclovirului din valganciclovir cu o creștere corespunzătoare a timpului de înjumătățire plasmatică terminal. Prin urmare, este necesară ajustarea dozelor pentru pacienții cu insuficiență renală (vezi pct 4.2 și 4.4).

#### *Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă*

La pacienții care efectuează ședințe de hemodializă, nu se pot face recomandări cu privire la dozele de valganciclovir. Acest lucru este determinat de faptul că doza individualizată necesară pentru acești pacienți este mai mică de 450 mg valganciclovir, cât reprezintă concentrația comprimatului filmat. Prin urmare, valganciclovirul nu trebuie utilizat la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### *Pacienți cu transplant hepatic stabil*

Farmacocinetica ganciclovirului din valganciclovir la pacienții cu transplant hepatic stabil a fost investigată într-un studiu deschis încrucișat în 4 părți (N=28). Biodisponibilitatea ganciclovirului din valganciclovir, în urma administrării unei doze unice de 900 mg valganciclovir în condiții post-prandiale, a fost de aproximativ 60%. ASC<sub>0-24ore</sub> a ganciclovirului a fost comparabilă cu aceea obținută prin administrarea de 5 mg/kg ganciclovir intravenos la pacienții cu transplant hepatic.

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică, nu au fost studiate siguranța și eficacitatea valganciclovirului. Insuficiența hepatică nu ar trebui să afecteze farmacocinetica ganciclovirului, deoarece acesta se excretă renal și, din acest motiv, nu s-au făcut recomandări specifice pentru doze.

#### *Pacienții cu fibroză chistică*

Într-un studiu de farmacocinetică de fază I, efectuat la pacienți receptori de transplant pulmonar, cu sau fără fibroză chistică (FC), 31 de pacienți (16 cu FC/15 fără FC) au fost tratați profilactic după transplant cu 900 mg valganciclovir pe zi. Studiul a indicat faptul că fibroza chistică nu a avut nicio influență semnificativă statistic asupra expunerii sistemice medii globale la ganciclovir la pacienții cu transplant pulmonar. Expunerea la ganciclovir la pacienții cu transplant pulmonar a fost comparabilă cu cea dovedită a fi eficace în prevenirea infecției cu CMV la alți pacienți cu transplant de organe solide.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Valganciclovirul este un precursor al ganciclovirului și, prin urmare, efectele observate în cazul administrării de ganciclovir se aplică, în aceeași măsură, și în cazul administrării de valganciclovir. Toxicitatea valganciclovirului în studiile preclinice de siguranță a fost similară cu cea observată cu ganciclovir și a fost indusă la concentrații de expunere la ganciclovir comparabile, sau mai mici, decât cele înregistrate la om cu doza de inducție.

Aceste constatări au fost gonadotoxicitatea (pierderea celulelor testiculare) și nefrotoxicitatea (uremie, degenerare celulară) care au fost ireversibile; mielotoxicitatea (anemie, neutropenie, limfocitopenie) și toxicitate gastro-intestinală (necroza ceulelor mucoase) care a fost reversibilă.

Ganciclovir a fost mutagen în celulele limfomului de șoarece și clastogen în celulele de mamifere. Astfel de rezultate sunt în concordanță cu studiul pozitiv de carcinogenitate la șoarece cu ganciclovir. Ganciclovirul este un potențial cancerigen.

Studii ulterioare au demonstrat că ganciclovirul este teratogen, embriotoxic, inhibă spermatogeneza (de exemplu afectarea fertilității masculine) și deprimă fertilitatea la femele.

Datele la animal arată că ganciclovirul este excretat în lapte la șobolani.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Povidonă K 30

Crospovidonă tip A

Celuloză microcristalină tip 101

Acid stearic 50

#### Filmul comprimatului

Hipromeloză 2910 (3 cP, 6 cP)

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 400

Oxid roșu de fer (E 172)

Polisorbat 80

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

24 luni

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacoane din polietilenă cu densitate înaltă (PEÎD) și capac din polipropilenă (PP) cu filet și sistem de închidere securizat pentru copii, prevăzute cu sigiliu aplicat la cald (cu folie din aluminiu). Capacul cu filet are protecție împotriva modificărilor ilicite.

Mărimi de ambalaj: un flacon conține 60 de comprimate filmate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37, Praga 10

Republica Cehă

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13726/2021/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări - Mai 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației – Februarie 2021

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2021