

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Valcyte<sup>®</sup>, 450mg, film tablete

INN: valganciklovir

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 496,3 mg valganciklovir-hidrohlorida što odgovara 450 mg valganciklovira (kao slobodne baze).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Ružičaste, bikonveksne, duguljaste film tablete sa utisnutom oznakom „VGC” na jednoj i „450” na drugoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Valcyte je indikovano za indukcionu terapiju i terapiju održavanja retinitisa izazvanog citomegalovirusom (CMV) kod odraslih pacijenata sa sindromom stečene imunodeficijencije (AIDS).

Lek Valcyte je indikovano za prevenciju CMV bolesti kod CMV-negativnih odraslih pacijenata i dece (od rođenja do uzrasta od 18 godina) koji su primili transplantirani solidni organ od CMV-pozitivnog davaoca.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

**Pažnja – strogo pridržavanje preporuka za doziranje je neophodno da bi se izbeglo predoziranje (videti odeljke 4.4 i 4.9).**

Valganciklovir se nakon oralne primene brzo i ekstenzivno metaboliše do ganciklovira. Oralno primenjen valganciklovir u dozi od 900 mg dva puta dnevno je terapijski ekvivalentan intravenski primenjenom gancikloviru 5mg/kg, dva puta dnevno.

#### **Lečenje citomegalovirusnog (CMV) retinitisa**

##### Odrasli pacijenti

*Inicijalna (indukciona) terapija za CMV retinitis:*

Za pacijente sa aktivnim CMV retinitisom, preporučena doza je 900 mg valganciklovira (dve tablete leka Valcyte od 450 mg) dva puta dnevno tokom 21 dana, i kad god je moguće uz obrok. Produžena indukciona terapija može da poveća rizik od toksičnog dejstva na koštanu srž (videti odeljak 4.4).

#### *Terapija održavanja kod CMV retinitisa:*

Nakon indukciono terapije ili kod pacijenata sa neaktivnim CMV retinitisom, preporučena doza je 900 mg valganciklovira (dve tablete leka Valcyte od 450 mg) jednom dnevno i kad god je moguće uzimati uz obrok. Kod pacijenata kod kojih dođe do pogoršanja retinitisa može se ponoviti indukciona terapija. Međutim, treba uzeti u obzir mogućnost rezistencije virusa na lek.

Dužinu terapije održavanja treba odrediti na individualnoj osnovi.

#### *Pedijatrijska populacija*

Bezbednost i efikasnost leka Valcyte u lečenju CMV retinitisa nije ustanovljena u odgovarajućim i dobro kontrolisanim kliničkim ispitivanjima sa pedijatrijskim pacijentima.

### **Prevenција CMV bolesti kod transplantacije solidnih organa**

#### *Odrasli pacijenti*

Za pacijente sa transplantiranim bubregom, preporučena doza je 900 mg (dve tablete leka Valcyte od 450 mg) jednom dnevno, terapiju treba započeti 10 dana nakon transplantacije i nastaviti do 100 dana od transplantacije. Profilaksa se može nastaviti do 200 dana nakon transplantacije (videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.1).

Kod pacijenata koji su primili transplantat drugog solidnog organa, izuzev bubrega, preporučena doza je 900 mg (2 tablete leka Valcyte od 450 mg) jednom dnevno. Terapiju treba započeti 10 dana posle transplantacije i nastaviti do 100 dana nakon transplantacije.

Kada god je moguće, tablete treba uzimati uz hranu.

#### *Pedijatrijska populacija*

Kod pacijenata sa transplantiranim solidnim organom, uzrasta od rođenja, kod kojih postoji rizik od razvoja CMV bolesti, preporučena doza leka Valcyte primenjena jednom dnevno određuje se na osnovu površine tela (BSA) i klirensa kreatinina (Clcr) dobijenog korišćenjem *Schwartz*-ove formule (ClcrS), a izračunava se uz pomoć sledeće jednačine:

Pedijatrijska doza (mg) = 7 x BSA x ClcrS (videti formule za BSA prema *Mosteller*-u i za klirens kreatinina prema *Schwartz*-u videti u nastavku).

Ako je klirens kreatinina izračunat prema *Schwartz*-ovoj formuli veći od 150 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, u jednačinu bi trebalo uvrstiti najveću vrednost od 150 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>:

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

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

gde je k = 0,45\* za pacijente uzrasta < 2 godine, 0,55 za dečake uzrasta od 2 do < 13 godina i devojčice uzrasta od 2 do 16 godina i 0,7 za dečake uzrasta od 13 do 16 godina. Za pacijente starije od 16 godina videti doziranje za odrasle pacijente.

Navedene k-vrednosti izračunate su na osnovu *Jaffe*-ove metode merenja kreatinina u serumu i može biti potrebna njihova korekcija prilikom primene enzimskih metoda.

\*Smanjenje k-vrednosti možda će biti potrebno i u određenim subpopulacijama (npr. kod pedijatrijskih pacijenata sa malom telesnom masom na rođenju).

Kod pedijatrijskih pacijenata sa transplantiranim bubregom, primenu preporučene doze (izražene u mg) koja se uzima jednom dnevno ( $7 \times \text{BSA} \times \text{ClcrS}$ ) bi trebalo započeti u roku od 10 dana nakon transplantacije, a primena se mora nastaviti do 200. dana nakon transplantacije.

Kod pedijatrijskih pacijenata sa transplantiranim drugim solidnim organom osim bubrega, preporučenu dozu (izražena u mg) koja se uzima jednom dnevno ( $7 \times \text{BSA} \times \text{ClcrS}$ ) bi trebalo početi primenjivati u roku od 10 dana nakon transplantacije, a primena se mora nastaviti do 100. dana nakon transplantacije.

Da bi se utvrdila stvarna doza koja se može primeniti, sve izračunate doze je potrebno zaokružiti na najbližih 25 mg. Ako je izračunata doza veća od 900 mg, potrebno je primeniti maksimalnu dozu od 900 mg. Poželjno je da se lek primenjuje u obliku oralnog rastvora zato što to omogućava primenu doze izračunate prema gore navedenoj formuli; međutim, može se primeniti i lek Valcyte, film tablete, ako izračunata doza ne odstupa od doza dostupnih u obliku tableta više od 10% i ako pacijent može da proguta tablete. Na primer, ako je izračunata doza između 405 mg i 495 mg, može se uzeti jedna tableta od 450 mg.

Preporučuje se redovno praćenje nivoa kreatinina u serumu i potrebno je uzeti u obzir promene visine i telesne mase i po potrebi prilagoditi dozu tokom perioda profilakse.

#### Uputstva za posebno doziranje

##### *Pedijatrijska populacija:*

Doziranje kod pedijatrijskih pacijenata sa transplantiranim solidnim organom je individualno i zasniva se na funkciji bubrega i površini tela pacijenta.

##### *Stariji pacijenti:*

Bezbednost i efikasnost u ovoj populaciji pacijenata nije utvrđena. Studije nisu sprovedene kod odraslih pacijenata starijih od 65 godina. Budući da se bubrežni klirens smanjuje sa godinama, lek Valcyte treba primenjivati kod starijih pacijenata sa posebnom pažnjom na njihov bubrežni status (pogledajte tabelu u nastavku) (videti odeljak 5.2)

##### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega:*

Treba pažljivo pratiti nivo kreatinina u serumu ili procenjen klirens kreatinina. Doza se podešava u skladu sa vrednostima klirensa kreatinina, kao što je pokazano u tabeli u nastavku (videti odeljke 4.4 i 5.2.).

Procenjeni klirens kreatinina (mL/min) može se povezati sa nivoom kreatinina u serumu po sledećoj formuli

$$\text{Za muškarce} = \frac{(140 - \text{starost [godine]}) \times (\text{telesne mase [kg]})}{(72) \times (0,011) \times (\text{kreatinin u serumu [mikromol/L]})}$$

Za žene = 0.85 vrednosti kod muškaraca

Klirens kreatinina (mL/min)	Doza valganciklovira za indukcionu terapiju	Doza valganciklovira za terapiju održavanja/prevenciju
≥ 60	900mg (2 tablete) dva puta na dan	900mg (2 tablete) jednom dnevno
40 – 59	450mg (1 tableta) dva puta na dan	450mg (1 tableta) jednom dnevno

25 – 39	450mg (1 tableta) jednom dnevno	450mg (1 tableta) svaki drugi dan
10 – 24	450mg (1 tableta) svaki drugi dan	450mg (1 tableta) dva puta nedeljno
< 10	Ne preporučuje se	Ne preporučuje se

*Pacijenti na hemodijalizi:*

Za pacijente na hemodijalizi (klirens kreatinina < 10mL/min) ne mogu se dati preporuke za doziranje. Zato se lek Valcyte film tablete ne sme koristiti kod ovih pacijenata (videti odeljke 4.4 i 5.2).

*Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre:*

Bezbednost i efikasnost primene leka Valcyte, film tablete, nisu ustanovljeni kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

*Pacijenti sa teškom leukopenijom, neutropenijom, anemijom, trombocitopenijom i pancitopenijom:*

Videti odeljak 4.4. pre započinjanja terapije.

Ako dođe do značajnog pada broja krvnih ćelija tokom terapije lekom Valcyte, treba razmotriti terapiju hematopoetskim faktorima rasta i/ili prekid doziranja (videti odeljak 4.4).

Način primene

Lek Valcyte se primenjuje oralno i kad god je to moguće treba da se uzima sa hranom (videti odeljak 5.2).

Kod pedijatrijskih pacijenata koji ne mogu da progutaju Valcyte film tabletu, može se primeniti prašak za oralni rastvor.

*Mere koje treba preduzeti pre rukovanja lekom i davanja leka*

Tablete ne treba lomiti ili mrviti. Budući da se lek Valcyte smatra potencijalno teratogenim i kancerogenim kod ljudi, treba biti posebno oprezan kada se rukuje slomljenim tabletama (videti odeljak 4.4). Izbegavati direktni kontakt slomljenih ili izmrvljenih tableta sa kožom ili sluzokožom. Ako do takvog kontakta dođe, dobro oprati sapunom i vodom, isprati oči temeljno sterilnom vodom ili običnom vodom ako sterilna nije na raspolaganju.

**4.3. Kontraindikacije**

Lek Valcyte je kontraindikovano kod pacijenata koji su preosetljivi na valganciklovir, ganciklovir ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljaku 6.1).

Lek Valcyte je kontraindikovano tokom dojenja (videti odeljak 4.6).

**4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Unakrsna preosetljivost

Zbog sličnosti u hemijskoj strukturi ganciklovira sa aciklovirom i penciklovirom, moguća je reakcija unakrsne preosetljivosti između ovih lekova. Zato treba obratiti pažnju prilikom propisivanja leka Valcyte pacijentima koji su preosetljivi na aciklovir ili penciklovir (ili na njihove odgovarajuće prolebove, valaciclovir ili famciclovir).

Mutagenost, teratogenost, karcinogenost, plodnost i kontracepcija

Pre započinjanja terapije valganciklovirom, pacijente treba upozoriti na potencijalne opasnosti po fetus. U ispitivanjima na životinjama, je pokazano da je ganciklovir mutagen, teratogen i karcinogen, kao i da suprimira fertilitet. Zato, lek Valcyte treba smatrati potencijalno teratogenim i karcinogenim kod ljudi, sa potencijalom da izazove urođene mane i karcinom (videti odeljak 5.3). Takođe, na osnovu kliničkih i pretkliničkih ispitivanja, smatra se verovatnim da lek Valcyte izaziva privremenu ili trajnu inhibiciju

spermatogeneze. Ženama u reproduktivnom periodu mora se savetovati da koriste efektivnu kontracepciju tokom i najmanje 30 dana nakon terapije. Muškarcima se mora savetovati da koriste mehaničku kontracepciju tokom terapije i još najmanje 90 dana posle nje, osim ako je potpuno sigurno da partnerka nije izložena riziku od trudnoće (videti odeljke 4.6, 4.8 i 5.3).

Valganciklovir ima potencijal za dugotrajnu karcinogenost i reproduktivnu toksičnost.

#### Mijelosupresija

Teška leukopenija, neutropenija, anemija, trombocitopenija, pancitopenija, oštećenje funkcije koštane srži i aplastična anemija zabeleženi su kod pacijenata koji su lečeni lekom Valcyte (i ganciklovirom). Terapija se ne sme započinjati ako je apsolutni broj neutrofila manji od 500 ćelija/mikrolitru, ili broj trombocita manji od 25000/mikrolitru, ili nivo hemoglobina manji od 8g/dL (videti odeljak 4.2 i 4.8).

Ukoliko se produžena profilaksa sprovodi više od 100 dana, treba uzeti u obzir mogući rizik od razvoja leukopenije i neutropenije (videti odeljke 4.2, 4.8 i 5.1).

Lek Valcyte treba primenjivati sa posebnim oprezom kod pacijenata sa već postojećom hematološkom citopenijom ili istorijom hematološke citopenije izazvane lekovima, kao i kod pacijenata koji primaju radioterapiju.

Preporučuje se da se tokom terapije redovno kontrolišu kompletna krvna slika i broj trombocita. Kod pacijenata sa oštećenjem bubrega i pedijatrijskih pacijenata potrebne su češće hematološke kontrole, najmanje svaki put kada pacijent dođe na kontrolu u kliniku za transplantaciju. Kod pacijenata koji razviju tešku leukopeniju, neutropeniju, anemiju i/ili trombocitopeniju, preporučuje se da se razmotri primena hematopoetskog faktora rasta i/ili prekid terapije (videti odeljke 4.2 i 4.8).

#### Razlika u bioraspoloživosti sa oralnim ganciklovirom

Biolška raspoloživost ganciklovira posle pojedinačne doze od 900 mg valganciklovira iznosi približno 60%, u poređenju sa oko 6% posle primene 1000mg oralnog ganciklovira (u obliku kapsula). Prekomerno izlaganje gancikloviru može da bude povezano sa neželjenim reakcijama opasnim po život. Prema tome, preporučuje se pažljivo pridržavanje preporučenih doza kada se uvodi terapija, kada se prelazi sa indukcione na terapiju održavanja, kao i kod pacijenata koji prelaze sa terapije oralnim ganciklovirom na valganciklovir, jer lek Valcyte ne može zameniti ganciklovir kapsule u odnosu jedan prema jedan. Pacijente koji prelaze sa kapsula ganciklovira treba upozoriti na rizik od predoziranja ako uzmu više od propisanog broja tableta Valcyte (videti odeljke 4.2 i 4.9).

#### Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom, potrebno je prilagoditi dozu na osnovu vrednosti klirensa kreatinina (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Lek Valcyte film tablete se ne sme koristiti kod pacijenata na hemodijalizi (videti odeljke 4.2 i 5.2).

#### Upotreba sa drugim lekovima

Kod pacijenata koji uzimaju imipenem-cilastatin i ganciklovir zabeležene su konvulzije. Lek Valcyte se ne sme koristiti istovremeno sa imipenem-cilastatinom osim u slučaju da je potencijalna korist veća od potencijalnog rizika (videti odeljak 4.5).

Pacijente koji dobijaju lek Valcyte i (a) didanozin, (b) lekove za koje se zna da su mijelosupresivni (npr. zidovudin), ili (c) supstance za koje se zna da utiču na bubrežnu funkciju, treba pažljivo kontrolisati da se utvrde znaci dodatne toksičnosti (videti odeljak 4.5).

Kontrolisane kliničke studije u kojima je primenjen valganciklovir za profilaktičku terapiju CMV bolesti nakon transplantacije, kao što je detaljno opisano u odeljku 5.1, nisu obuhvatale pacijente kojima su transplantirana pluća i creva. Prema tome, iskustvo sa ovim transplantiranim pacijentima je ograničeno.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

##### Interakcije lekova sa valganciklovirom

Ispitivanja interakcija lekova sa lekom Valcyte nisu sprovedena *in vivo*. Pošto se valganciklovir brzo i ekstenzivno metaboliše do ganciklovira, za valganciklovir se mogu očekivati interakcije sa lekovima kao i kod ganciklovira.

##### Interakcije lekova sa ganciklovirom

###### Farmakokinetičke interakcije

###### Probenecid

Probenecid primenjen sa oralnim ganciklovirom izazvao je statistički značajno smanjenje renalnog klirensa ganciklovira (20%) što je dovelo do statistički značajno povećane izloženosti (40%). Ove promene su bile u skladu sa mehanizmom interakcije koji uključuje kompeticiju za renalnu tubularnu sekreciju. Prema tome pacijente koji uzimaju probenecid i valganciklovir treba pažljivo kontrolisati kako bi se uočili znaci toksičnosti ganciklovira.

###### Didanozin

Utvrđeno je da je plazma koncentracija didanozina konstantno povećana pri davanju sa i.v. ganciklovirom. U intravenskim dozama od 5 i 10 mg/kg/dan, primećeno je povećanje vrednosti PIK didanozina u rasponu od 38 do 67%, što potvrđuje farmakokinetičku interakciju tokom istovremene primene ovih lekova. Nije bilo značajnog uticaja na koncentraciju ganciklovira. Pacijente treba pažljivo kontrolisati zbog toksičnosti didanozina, npr. pankreatitisa (videti odeljak 4.4).

###### Ostali antiretrovirusni lekovi

Izoenzimi citohrom P450 nemaju ulogu u farmakokinetici ganciklovira. Kao posledica, ne očekuju se farmakokinetičke interakcije sa inhibitorima proteaza i ne-nukleozidnim inhibitorima reverznih transkriptaza.

###### Farmakodinamske interakcije

###### Imipenem-cilastatin

Kod pacijenata koji su istovremeno uzimali ganciklovir i imipenem-cilastatin zabeležena je pojava konvulzija, i farmakodinamska interakcija između ova dva leka se ne može isključiti. Ove lekove ne treba koristiti istovremeno, osim u slučaju da je potencijalna korist veća od potencijalnog rizika (videti odeljak 4.4).

###### Zidovudin

Kako zidovudin, tako i ganciklovir imaju potencijal da izazovu neutropeniju i anemiju. Tokom istovremene primene ovih lekova može doći do farmakodinamske interakcije. Neki pacijenti ne mogu podneti istovremenu primenu oba leka u punoj dozi (videti odeljak 4.4).

###### Druge potencijalne interakcije sa lekovima

Toksičnost se može povećati kada se ganciklovir/valganciklovir uzima zajedno sa drugim lekovima za koje se zna da su mijelosupresivni ili mogu dovesti do oštećenja funkcije bubrega. Ovo uključuje nukleozide (npr. zidovudin, didanozin, stavudin) i analoge nukleotida (npr. tenofovir, adefovir), imunosupresive (npr. ciklosporin, takrolimus, mikofenolat mofetil), antineoplastike (npr. doksorubicin, vinblastin, vinkristin, hidroksiurea) i antiinfektivne lekove (trimetoprim/sulfonamidi, dapson, amfotericin B, flucitozin, pentamidin). Zbog toga, ove lekove treba uzeti u obzir samo za istovremenu upotrebu sa valganciklovirom ako potencijalna korist prevazilazi potencijalne rizike (videti odeljak 4.4).

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Kontracepcija kod muškaraca i žena

Kao rezultat potencijalne reproduktivne toksičnosti i teratogenosti, ženama u reproduktivnom periodu se mora savetovati da koriste efektivnu kontracepciju tokom i najmanje 30 dana nakon terapije. Pacijenti

muškog pola se moraju savetovati da primenjuju barijernu kontracepciju tokom i najmanje 90 dana nakon terapije valganciklovirom, osim ako nije sigurno da ženski partner nije u riziku od trudnoće (videti odeljke 4.4 i 5.3).

#### Trudnoća

Bezbednost upotrebe leka Valcyte kod trudnica nije utvrđena. . Njegov aktivni metabolit, ganciklovir, lako prolazi kroz humanu placentu. Na osnovu farmakološkog mehanizma dejstva i zapažene reproduktivne toksičnosti ganciklovira u studijama na životinjama (videti odeljak 5.3), postoji teorijski rizik od teratogenog dejstva kod ljudi.

Lek Valcyte se ne sme koristiti u trudnoći, osim ako terapijska korist za majku prevazilazi potencijalni rizik teratogenog oštećenja fetusa.

#### Dojenje

Nije poznato da li se ganciklovir izlučuje u majčino mleko, ali se ne može isključiti mogućnost da se ganciklovir izlučuje u majčinom mleku i da može da izazove ozbiljne neželjene reakcije kod odojčeta. Podaci na životinjama pokazuju da se ganciklovir izlučuje u mleko laktirajućih pacova. Prema tome, dojenje se mora prekinuti tokom lečenja valganciklovirom (videti odeljke 4.3 i 5.3).

#### Fertilitet

Mala klinička studija, koja je uključivala pacijente sa transplantatom bubrega i koji su u periodu do 200 dana primali lek Valcyte za profilaksu CMV infekcije, ukazala je na uticaj valganciklovira na spermatogenezu, te na smanjenu gustinu i pokretljivost sperme, što je mereno nakon završetka terapije. Čini se da je ovaj efekat reverzibilan i približno šest meseci nakon prekida terapije lekom Valcyte srednja vrednost gustine i pokretljivosti sperme se vraćaju na nivoe uporedive sa onima koji su zabeleženi u netretiranoj kontrolnoj grupi.

U studijama na životinjama, ganciklovir je umanjivao plodnost kod muških i ženskih miševa i pokazano je da inhibira spermatogenezu, kao i da indukuje atrofiju testisa kod miševa, pacova i pasa, u dozama koje se smatraju klinički značajnim.

Na osnovu kliničkih i pretkliničkih studija, smatra se da ganciklovir (i valganciklovir) mogu izazvati privremenu ili trajnu inhibiciju spermatogeneze kod ljudi (videti odeljke 4.4 i 5.3).

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu rađene studije ispitivanja uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Zabeleženo je da primena leka Valcyte i/ili ganciklovira može da izazove ozbiljne neželjene reakcije poput konvulzije, vrtoglavice, i konfuzije. Ako do toga dođe, ova dejstva mogu da utiču na poslove koji zahtevaju visok stepen budnosti, uključujući i sposobnosti pacijenata za upravljanje vozilima i mašinama.

### **4.8. Neželjena dejstva**

#### ***a) Sažetak bezbednosnog profila***

Valganciklovir je prolek ganciklovira, koji se posle oralne primene brzo i ekstenzivno metaboliše do ganciklovira. Neželjena dejstva za koja se zna da se javljaju kod primene ganciklovira mogu se očekivati i kod primene valganciklovira. Sve neželjene reakcije koja su zabeležena u kliničkim studijama sa valganciklovirom prethodno su zabeležene i sa ganciklovirom. Prema tome, neželjene reakcije leka prijavljene sa i.v.ili oralnim ganciklovirom (formulacija koja više nije dostupna) ili sa valganciklovirom su uključene u tabeli neželjenih reakcija lekova, navedenoj u nastavku.

Kod pacijenata lečenih valganciklovirom/ganciklovirom najteže i najčešće neželjene reakcije su hemataloške reakcije i uključuju neutropeniju, anemiju i trombocitopeniju – videti odeljak 4.4.

Učestalosti prikazane u tabeli neželjenih reakcija izvedene su iz objedinjene populacije pacijenata (n = 1704) koji primaju terapiju održavanja sa ganciklovirom ili valganciklovirom. Izuzetak je napravljen za

anafilaktičku reakciju, agranulocitozu i granulocitopeniju, čije su učestalosti izvedene iz iskustava iz postmarketinške upotrebe. Neželjene reakcije su navedene prema klasi organa MedDRA sistema. Kategorije učestalosti se definišu koristeći sledeću konvenciju: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $<1/1000$ ) i veoma retko ( $<1/10000$ ).

Ukupni bezbednosni profil ganciklovira/valganciklovira je sličan kod populacije sa HIV-om i populacije sa transplantatima, izuzev ablacije retine koja je prijavljena samo kod pacijenata sa CMV retinitisom. Međutim, postoje određene razlike u učestalosti određenih reakcija. Valganciklovir je povezan sa većim rizikom od dijareje u odnosu na intravenski ganciklovir. Pireksija, infekcija kandidom, depresija, teška neutropenija (ABN  $<500$ /mikrolitru) i kožne reakcije se javljaju češće kod pacijenata sa HIV-om. Disfunkcija bubrega i jetre se javljaju češće kod primaoca transplantata organa.

**b) Tabelarni prikaz neželjenih reakcija**

Neželjene reakcije (MedDRA) Klasa sistema organa	Kategorija učestalosti
<b>Infekcije i infestacije:</b>	
Infekcija kandidom, uključujući oralnu kandidijazu	Veoma često
Infekcija gornjih respiratornih puteva	
Sepsa	Često
Influenca	
Infekcija urinarnog trakta	
Celulitis	
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema:</b>	
Neutropenija	Veoma često
Anemija	
Trombocitopenija	Često
Leukopenija	
Pancitopenija	
Poremećaj koštane srži	Povremeno
Aplastična anemija	Retko
Agranulocitoza*	
Granulocitopenija*	
<b>Poremećaj imunskog sistema</b>	
Preosetljivost	Često
Anafilaktička reakcija*	Retko
<b>Poremećaj metabolizma i ishrane:</b>	
Smanjen apetit	Veoma često
Smanjenje telesne mase	Često
<b>Psijatrijski poremećaji:</b>	
Depresija	Često
Stanje konfuzije	
Anksioznost	
Agitiranost	Povremeno
Psihotički poremećaji	
Abnormalno razmišljanje	
Halucinacije	
<b>Poremećaji nervnog sistema:</b>	
Glavobolja	Veoma često
Nesanica	Često
Periferna neuropatija	
Vrtoglavica	
Parestezija	



Hipoestezija	
<i>Konvulzije</i>	
Disgeuzija (poremećaj ukusa)	
Tremor	Povremeno
<b><i>Poremećaji oka:</i></b>	
Poremećaj vida	Često
Ablacija retine**	
Zamućenje u vidnom polju	
Bol u oku	
Konjunktivitis	
Edem makule	
<b><i>Poremećaji uha i labirinta:</i></b>	
Bol u ušima	Često
Gluvoća	Povremeno
<b><i>Kardiološki poremećaji:</i></b>	
Aritmija	Povremeno
<b><i>Vaskularni poremećaji:</i></b>	
Hipotenzija	Često
<b><i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:</i></b>	
Kašalj	Veoma često
Dispneja	
<b><i>Gastrointestinalni poremećaji:</i></b>	
Dijareja	Veoma često
Mučnina	
Povraćanje	
Abdominalni bol	
Dispepsija	Često
Flatulencija	
Bol u gornjem delu abdomena	
Konstipacija	
Ulceracija u ustima	
Disfagija	
Distenzija abdomena	
Pankreatitis	
<b><i>Hepatobilijarni poremećaji:</i></b>	
Povećan nivo alkalne fosfataze u krvi	Često
Poremećaj funkcije jetre	
Povećan nivo aspartat aminotransferaze	
Povećan nivo alanin aminotransferaze	
<b><i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i></b>	
Dermatitis	Veoma često
Noćno znojenje	Često
Pruritus	
Osip	
Alopecija	
Suva koža	Povremeno
Urtikarija	
<b><i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:</i></b>	
Bol u leđima	Često
Mialgija	
Artralgija	
Mišićni spazmi	
<b><i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:</i></b>	
Oštećenje funkcije bubrega	Često

Smanjen bubrežni klirens kreatinina	
Povećan nivo kreatinina u krvi	
Bubrežna insuficijencija	Povremeno
Hematurija	
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki:</b>	
Neploidnost muškaraca	Povremeno
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:</b>	
Pireksija	Veoma često
Umor	
Bol	Često
Jeza	
Slabost	
Astenija	
Bol u grudima	Povremeno

\*Učestalost ovih neželjenih reakcija je dobijena iz post-marketinškog praćenja

\*\*Ablacija retine je prijavljen samo kod pacijenata sa HIV-om lečenih od CMV retinitisa.

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

##### Neutropenija

Rizik od neutropenije se ne može predvideti na osnovu broja neutrofila pre lečenja. Neutropenija se obično javlja tokom prve ili druge nedelje indukciono terapije. Broj ćelija se obično normalizuje u roku od 2 do 5 dana nakon prekida uzimanja leka ili smanjenja doze (videti odeljak 4.4).

##### Trombocitopenija

Pacijenti sa niskim brojem trombocita na početku terapije (<100000/mL) imaju povećan rizik od razvoja trombocitopenije. Pacijenti sa jatrogenom imunosupresijom zbog lečenja imunosupresivima su u većem riziku od trombocitopenije nego pacijenti sa AIDS-om (videti odeljak 4.4). Teška trombocitopenija može biti povezana sa potencijalno životno ugrožavajućim krvarenjem.

##### Uticaj trajanja terapije ili indikacije na neželjene reakcije

Teška neutropenija (ABN <500/mikrolitar) se češće javlja kod pacijenata sa CMV retinitisom (14%) koji su podvrgnuti terapiji valganciklovirom, intravenskim ili oralnim ganciklovirom, u odnosu na pacijenata sa transplantacijom solidnog organa koji primaju valganciklovir ili oralni ganciklovir. Kod pacijenata koji su primali valganciklovir ili oralni ganciklovir do 100. dana posle transplantacije, učestalost teške neutropenije bila je 5% odnosno 3%, dok je kod pacijenata koji su primali valganciklovir do 200. dana posle transplantacije učestalost teške neutropenije bila je 10%.

Veće povećanje kreatinina u serumu se javilo kod pacijenata sa transplantiranim solidnim organom koji su bili na terapiji sa valganciklovirom i oralnim ganciklovirom do 100. dana ili 200. dana posle transplantacije u poređenju sa pacijentima sa CMV retinitisom. Međutim, oštećenje funkcije bubrega je česta pojava kod pacijenata sa transplantiranim solidnim organom.

Ukupni bezbednosni profil leka Valcyte se nije promenio sa produženjem profilakse do 200. dana kod visoko rizičnih pacijenata sa transplantiranim bubregom. Leukopenija je prijavljena sa nešto većom učestalošću u grupi od 200 dana, dok je incidenca neutropenije, anemije i trombocitopenije bila slična u obe grupe.

#### c) Pedijatrijska populacija

Lek Valcyte je ispitivan kod 179 pedijatrijskih pacijenata sa transplantiranim solidnim organom koji su imali rizik od razvoja CMV bolesti (uzrasta od 3 nedelje do 16 godina) i kod 133 novorođenčeta sa simptomima kongenitalne CMV bolesti (uzrasta od 2 do 31 dan), pri čemu je trajanje izloženosti gancikloviromu bilo u rasponu od 2 do 200 dana.

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije u pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima bile su dijareja, mučnina, neutropenija, leukopenija i anemija.

Među pacijentima sa transplantiranim solidnim organom, ukupan bezbednosni profil bio je sličan kod pedijatrijskih i odraslih pacijenata. Incidenca prijavljenih slučajeva neutropenije je bila nešto veća u dve studije sprovedene sa pedijatrijskim pacijentima sa transplantiranim solidnim organom u odnosu na odrasle pacijente, ali nije postojala korelacija između neutropenije i infektivnih neželjenih događaja u pedijatrijskoj populaciji. Povećan rizik od citopenije kod novorođenčadi i odojčadi zahteva pažljivo praćenje krvne slike u ovim starosnim grupama (videti odeljak 4.4).

Kod pedijatrijskih pacijenata sa transplantiranim bubregom, produženje izloženosti valgancikloviru na 200 dana nije bilo povezano sa ukupnim povećanjem incidence neželjenih dejstava. Incidenca teške neutropenije (ABN < 500/mikrolitru) bila je veća kod pedijatrijskih pacijenata sa transplantiranim bubregom koji su lečeni do 200. dana nego kod pedijatrijskih pacijenata sa transplantiranim bubregom koji su lečeni do 100. dana i odraslih pacijenata sa transplantiranim bubregom lečenih do 100. ili 200. dana (videti odeljak 4.4).

Dostupni su samo ograničeni podaci o lečenju lekom Valcyte novorođenčadi i odojčadi sa simptomatskom urođenom CMV infekcijom, ali se čini da je bezbednost u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom valganciklovira/ganciklovira.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

##### Iskustva sa predoziranje valganciklovirom i intravenski primenjenim ganciklovirom

Očekuje se da predoziranje valganciklovira moglo da dovede i do pojačane bubrežne toksičnosti (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Izveštaji o predoziranju intravenskim ganciklovirom, pojedini sa fatalnim ishodom, dobijeni su iz kliničkih studija i tokom post-marketinškog praćenja. U nekim od ovih slučajeva nisu prijavljeni neželjeni događaji. Većina pacijenata imala je jedan ili više od sledećih neželjenih događaja:

- *Hematološka toksičnost*: mijelosupresija uključujući pancitopeniju, insuficijenciju koštane srži, leukopeniju, neutropeniju, granulocitopeniju.
- *Hepatotoksičnost*: hepatitis, poremećaji funkcije jetre.
- *Bubrežna toksičnost*: pogoršanje hematurije kod pacijenta sa već postojećim bubrežnim oštećenjem, akutna bubrežna insuficijencija, povišeni nivo kreatinina.
- *Gastrointestinalna toksičnost*: abdominalni bol, dijareja, povraćanje.
- *Neurotoksičnost*: generalizovani tremor, konvulzije.

Hemodijaliza i hidratacija mogu biti od koristi u smanjenju nivoa u krvnoj plazmi kod pacijenata koji su primili preveliko dozu valganciklovira (videti odeljak 5.2).

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** sistemski antiviroci, nukleozidi i nukleotidi izuzev inhibitora reverzne transkriptaze

**ATC šifra:** J05AB14

#### Mehanizam dejstva:

Valganciklovir je L-valil estar (prolek) ganciklovira. Posle oralne primene, valganciklovir se brzo i intenzivno metaboliše u ganciklovir intestinalnim i hepatičkim esterazama. Ganciklovir je sintetički analog 2'-deoksiguanozina i inhibira replikaciju herpes virusa *in vitro* i *in vivo*. U osetljive humane viruse spadaju humani citomegalovirus (HCMV), herpes simplex virus-1 i -2 (HSV-1 i HSV-2), humani herpes virus -6, -7 i -8 (HHV-6, HHV-7, HHV8), Epštajn-Bar virus (EBV), varičela-zoster virus (VZV) i hepatitis B virus (HBV).

U ćelijama inficiranim CMV-om, ganciklovir se inicijalno fosforiliše u ganciklovir monofosfat dejstvom virusne protein kinaze, pUL97. Dalja fosforilacija se odvija pomoću ćelijskih kinaza da se dobije ganciklovir trifosfat, koji se potom polako metaboliše intraćelijski. Pokazano je da se metabolizam trifosfata odvija u ćelijama inficiranim HSV- i HCMV-om sa poluvremenom eliminacije od 18 h, odnosno između 6 i 24 časova, po uklanjanju ekstraćelijskog ganciklovira. Pošto fosforilacija najvećim delom zavisi od virusne kinaze, fosforilacija ganciklovira se prvenstveno odvija u ćelijama inficiranim virusom.

Virustatička aktivnost ganciklovira bazira se na inhibiciji sinteze virusne DNK pomoću: (a) kompetitivne inhibicije inkorporacije deoksiguanozin-trifosfata u DNK pomoću virusne DNK polimeraze, i (b) inkorporacijom ganciklovir trifosfata u virusnu DNK, što dovodi do terminacije ili veoma ograničene dalje elongacije virusne DNK.

#### Antivirusna aktivnost

*In vitro* anti-virusna aktivnost, merena kao IC<sub>50</sub> ganciklovira protiv CMV, nalazi se u opsegu od 0,08 mikroM (0,02 g/mL) do 14 mikroM (3,5 g/mL).

Kliničko antivirusno dejstvo leka Valcyte pokazano je u lečenju obolelih od AIDS-a sa novodijagnostikovanim CMV retinitisom. Koncentracija CMV u urinu je smanjena sa 46% (32/69) pacijenata na početku studije, na 7% (4/55) pacijenata koji su četiri nedelje bili na terapiji lekom Valcyte.

#### Klinička efikasnost i bezbednost

##### Odrasli pacijenti

##### *Terapija CMV retinitisa:*

Pacijenti sa novodijagnostikovanim CMV retinitisom bili su randomizovani u jednoj studiji za indukcionu terapiju, bilo lekom Valcyte 900 mg dva puta na dan ili intravenskim ganciklovirom 5 mg/kg dva puta na dan. Proporcija pacijenata sa fotografskom progresijom CMV retinitisa četvrte nedelje bila je slična u obe grupe, 7/70 je imalo progresiju u grupi koja je primala intravenski ganciklovir i 7/71 pacijenata u grupi koja je primala valganciklovir.

Posle doziranja indukcione terapije, svi pacijenti u ovoj studiji primili su terapiju održavanja tabletama Valcyte u dozi od 900 mg jednom dnevno. Srednje vreme (medijana) od randomizacije do progresije CMV retinitisa u grupi koja je lek Valcyte primala za indukciju i održavanje iznosilo je 226 (160) dana, a u grupi koja je primala intravenski ganciklovir za indukcionu terapiju i lek Valcyte za terapiju održavanja iznosilo je 219 (125) dana.

##### *Prevenција bolesti CMV kod tansplantacije:*

Jedna dvostruko slepa, placebo-kontrolisana klinička studija sa aktivnim kontrolnim lekom, sprovedena je kod pacijenata kojima su transplantirani srce, jetra ili bubreg (u ovu studiju nisu uključeni pacijenti kojima su transplantirani pluća i gastrointestinalni organi). Ovi pacijenti, koji su bili izloženi visokom riziku od CMV bolesti (D+/R-) primali su ili lek Valcyte (900 mg dnevno) ili oralni ganciklovir (1000 mg tri puta dnevno) počevši u roku od 10 dana od transplantacije, sve do 100 dana posle transplantacije. Incidencija bolesti CMV (CMV sindrom + invazivna bolest tkiva) tokom prvih 6 meseci po transplantaciji bila je 12,1% u grupi koja je primala lek Valcyte (n=239) u poređenju sa 15,2% u grupi koja je primala oralni ganciklovir (n= 125). Najveći broj slučajeva zabeležena je po prestanku profilakse (posle 100 dana) gde se ovo u proseku dešavalo kasnije u grupi koja je primala valganciklovir, nego u grupi koja je primala oralni ganciklovir. Incidencija akutnog odbacivanja u prvih 6 meseci iznosila je 29,7% kod pacijenata koji su randomizirani da primaju valganciklovir, u poređenju sa 36,0% u grupi koja je primala oralni ganciklovir, dok je incidencija gubitka grafta bila ista, po 0,8% pacijenata u obe grupe.

Duplo slepa, placebo kontrolisana stidija sprovedena je na 326 pacijenta sa transplantiranim bubregom i visokim rizikom od CMV bolesti (D+/R-), da bi se procenila efikasnost i bezbednost proširenja profilakse CMV lekom Valcyte sa 100 na 200 dan od transpalntacije. Pacijenti su randomizovani (1:1) da primaju tablete Valcyte (900 mg) počevši u roku od 10 dana posle transplantacije, zatim, ili do 200 dana od transplantacije ili do 100 dana posle transplantacije, praćeno sa 100 dana placeba.

Procenat pacijenata koji su razvili CMV bolest u toku 12 meseci od transplantacije prikazan je u tabeli ispod:

**Procenat pacijenata sa transplantiranim bubregom sa CMV bolešću<sup>1</sup>, 12 meseci ITT populacija<sup>A</sup>**

	Valganciklovir 900mg jedanput dnevno 100 dana (N=163)	Valganciklovir 900mg jedanput dnevno 200 dana (N=155)	Razlika između tretiranih grupa
Pacijenti sa potvrđenom ili pretpostavljenom CMV bolešću <sup>2</sup>	71 (43,6%) [35,8 %; 51,5 %]	36(23,2%) [16,8%; 30,7%]	20,3% [9,9%; 30,8%]
Pacijenti sa potvrđenom CMV bolešću	60 (36,8 %) [29,4 %; 44,7 %]	25(16,1%) [10,7%; 22,9 %]	20,7% [10,9%; 30,4%]

<sup>1</sup>CMV bolest je definisana ili kao CMV sindrom ili tkivno invazivna CMV. <sup>2</sup>Potvrđena CMV je klinički potvrđen slučaj CMV bolesti. Pacijenti za koje se pretpostavlja da imaju CMV bolest su oni za koje nije bilo 52 nedeljne procene ili potvrđivanja bolesti pre ovog vremenskog perioda.

<sup>A</sup> Nađeni rezultati za 24 meseca su u skladu sa rezultatima za 12 meseci: Potvrđivanje ili pretpostavka CMV bolesti bila je 48,5% u grupi koja je lečena 100 dana prema 34,2% u grupi koja je lečena 200 dana; razlika između lečenih grupa bila je 14,3% [3,2 %; 25,3 %]

Značajno manje visoko rizičnih pacijenata sa transplantiranim bubregom razvilo je CMV bolest posle profilakse lekom Valcyte tokom 200 dana od transplantacije, u poređenju sa pacijentima koji su primali CMV profilaksu lekom Valcyte tokom 100 dana posle transplantacije.

Stopa preživljavanja grafta kao i incidenca akutnog odbacivanja dokazanog biopsijom bila je slična u obe grupe. Stopa preživljavanja grafta 12 meseci posle transplantacije bila je 98,2% (160/163) za 100-dnevni dozni režim i 98,1% (152/155) za 200-dnevni dozni režim. U periodu do 24 meseca nakon transplantacije, prijavljena su četiri dodatna slučaja gubitka grafta, svi u grupi sa doznim režimom od 100 dana. Incidenca akutnog odbacivanja dokazanog biopsijom 12 meseci posle transplantacije bila je 17,2% (28/163) za dozni režim od 100 dana i 11% (17/155) za dozni režim od 200 dana. U periodu do 24 meseca od transplantacije, prijavljen je jedan dodatni slučaj u grupi sa doznim režimom od 200 dana.

Virusna rezistencija

Rezistencija virusa na ganciklovir može se javiti nakon hronične primene valganciklovira putem niza mutacija gena virusne kinaze (UL97) koji je odgovoran za monofosforilaciju ganciklovira i/ili genu virusne polimeraze (UL54). U kliničkim izolatima, sedam kanoničkih supstitucija gena UL97, M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W, su prijavljene kao najčešće supstitucije otporne na ganciklovir. Virusi koji sadrže mutacije na genu UL97 rezistentni su na sam ganciklovir, dok su virusi koji imaju mutacije na genu UL54 rezistentni na ganciklovir, ali mogu da pokažu i unakrsnu rezistenciju sa drugim antivirusnim lekovima čije je ciljno mesto dejstva virusna polimeraza.

#### *Lečenje CMV retinitisa:*

Genotipska analiza CMV u izolatima polimorfonuklearnih leukocita (PMNL) dobijenih od 148 pacijenata sa CMV retinitisom uključenim u jednu kliničku studiju pokazala je da 2,2%, 6,5%, 12,8%, i 15,3% sadrže UL97 mutacije posle 3, 6, 12 i 18 meseci na terapiji valganciklovirom.

#### *Prevenција bolesti CMV kod transplantacije:*

##### Studija sa aktivnim komparatorom

Rezistencija je ispitivana genotipskom analizom CMV u uzorcima PMNL koji su uzeti (i) stotog dana (na kraju profilakse ispitivanim lekom) i (ii) u slučajevima sumnje na CMV bolest do 6 meseci nakon transplantacije. Od 245 pacijenata randomizovanih da primaju valganciklovir, za testiranje je bilo dostupno 198 uzoraka uzetih stotog dana i nisu zabeležene nikakve mutacije kao uzrok rezistencije na ganciklovir. Ovo je bilo uporedivo sa nalazom 2 mutacije odgovornih za rezistenciju na ganciklovir koje su otkrivene na 103 ispitivana uzorka (1,9%) kod pacijenata komparativne grupe koji su primali oralni ganciklovir.

Od 245 pacijenata koji su randomizovani da primaju valganciklovir, ispitivani su uzorci od 50 pacijenata kod kojih se sumnjalo na CMV bolest i nisu otkrivene nikakve mutacije odgovorne za rezistenciju. Od 127 pacijenata randomizovanih da primaju ganciklovir testirano je 29 pacijenata kod kojih se sumnjalo na bolest CMV, otkrivene su dve mutacije odgovorne za rezistenciju, što daje incidenciju rezistencije od 6,9%.

##### Proširenje studija profilakse od 100 do 200 dana posle transplantacije

Genotipska analiza izvedena je na genima UL54 i UL97 dobijenim iz virusa izdvojenih od 72 pacijenta koji su zadovoljili kriterijume za analizu rezistencije: pacijenti koji su imali pozitivno virusno opterećenje (>600 kopija/mL) na kraju profilakse i/ili pacijenti koji su imali potvrđenu CMV bolest do 12 meseci (52 nedelje) nakon transplantacije. Troje pacijenata u svakoj terapijskoj grupi imalo je poznatu mutaciju koja dovodi do rezistencije na ganciklovir.

#### Pedijatrijski populacija

#### *Lečenje CMV retinitisa:*

Evropska agencija za lekove je izuzela obavezu sprovođenja ispitivanja primene leka Valcyte kod svih podgrupa pedijatrijske populacije u lečenju infekcije uzrokovane CMV-om kod imunokompromitovanih pacijenata (videti odeljak 4.2 za informacije o primeni kod pedijatrijske populacije).

#### *Prevenција bolesti CMV kod transplantacije:*

Studija faze II, koja je ispitivala farmakokinetiku i bezbednost primene kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 4 meseca do 16 godina, n=63) sa transplantacijom solidnog organa, koji su primali valganciklovir jednom dnevno tokom 100 dana prema pedijatrijskom algoritmu doziranja (videti odeljak 4.2), pokazala je da je izloženost leku slična kao kod odraslih (videti odeljak 5.2). Praćenje nakon terapije trajalo je 12 nedelja. CMV serološki status davalaca (D)/primalaca (P) pri uključivanju u studiju bio je D+/P- kod 40%, D+/P+ kod 38%, D-/P+ kod 19% i D-/P- kod 3% slučajeva. Prisustvo CMV virusa prijavljeno je kod 7 pacijenata. Zabeležene neželjene reakcije bili su slične prirode kao i kod odraslih (videti odeljak 4.8).

U studiji podnošljivosti faze IV kod pedijatrijskih pacijenata sa transplantiranim bubregom (uzrasta od 1 do 16 godina, n=57) koji su primali valganciklovir jednom dnevno tokom najviše 200 dana prema algoritmu doziranja (videti odeljak 4.2) utvrđena je niska incidenca CMV-a. Period praćenja nakon lečenja trajao je 24 nedelje. Početni serološki status davaoca (D) i primaoca (P) u pogledu CMV-a bio je D+/P+ u 45%

slučajeva, D+/P- u 39% slučajeva, D-/P+ u 7% slučajeva, D-/P- u 7% slučajeva i ND/P+ u 2% slučajeva. CMV viremija prijavljena je kod 3 pacijenta, dok se kod jednog pacijenta sumnjalo na CMV sindrom, ali on nije potvrđen testom lančane reakcije polimerizacije (PCR) na CMV od strane centralne laboratorije. Zabeležene neželjene reakcije na lek bile su slične prirode kao one kod odraslih pacijenata (videti odeljak 4.8).

Ovi podaci podržavaju ekstrapolaciju podataka o efikasnosti kod odraslih pacijenata na decu i omogućavaju davanje preporuka za doziranje kod pedijatrijskih pacijenata.

U ispitivanju faze I, u kojem su se ispitivale farmakokinetika i bezbednost leka, kod pacijenata sa transplantiranim srcem (uzrasta od 3 nedelje do 125 dana, n=14) koji su primili pojedinačnu dnevnu dozu valganciklovira u skladu sa algoritmom doziranja za pedijatrijske pacijente (videti odeljak 4.2) 2 uzastopna dana, postignuta izloženost leku bila je slična onoj kod odraslih pacijenata (videti odeljak 5.2). Period praćenja nakon lečenja trajao je 7 dana. Bezbednosni profil bio je u skladu sa ostalim ispitivanjima sprovedenim kod pedijatrijskih i odraslih pacijenata, iako su broj pacijenata i izloženost valgancikloviru bili ograničeni u ovoj studiji.

#### *Kongenitalni CMV*

Efikasnost i bezbednost ganciklovira i/ili valganciklovira ispitivane su u okviru dve studije kod novorođenčadi i odojčadi sa kongenitalnom simptomatskom infekcijom CMV-om.

U prvoj studiji, farmakokinetika i bezbednost pojedinačne doze valganciklovira (opseg doza 14-16-20 mg/kg/dozi) ispitivana je kod 24 novorođenčeta (starosti 8-34 dana) sa simptomatskom kongenitalnom CMV bolešću (videti odeljak 5.2). Novorođenčad su 6 nedelja dobijala antivirusnu terapiju, pri čemu je 19 od 24 pacijenta bilo do 4 nedelje na terapiji oralnim valganciklovirom, a preostale 2 nedelje dobijali su i.v. ganciklovir. Preostalih 5 pacijenata dobijalo je i.v. ganciklovir tokom najvećeg dela trajanja studije. U drugoj studiji ispitivane su efikasnost i bezbednost lečenja valganciklovirom u trajanju od šest nedelja u odnosu na lečenje valganciklovirom u trajanju od 6 meseci kod 109 novorođenčadi uzrasta od 2 do 30 dana sa simptomatskom kongenitalnom CMV bolešću. Sva novorođenčad su primala peroralni valganciklovir u dozi od 16 mg/kg dva puta na dan tokom 6 nedelja. Nakon 6 nedelja lečenja, novorođenčad su randomizovana u odnosu 1:1 za nastavak lečenja valganciklovirom u istoj dozi ili za primenu placeba do ukupno 6 meseci lečenja.

Trenutno se ne preporučuje primena valganciklovira u ovoj indikaciji. Dizajn studija i dobijeni rezultati nisu dovoljni da bi se mogli doneti odgovarajući zaključci o efikasnosti i bezbednosti primene valganciklovira.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

Farmakokinetički podaci za valganciklovir procenjavani su kod pacijenata koji su bili seropozitivni na HIV i CMV, pacijenata obolelih od AIDS-a i CMV retinitisa, kao i kod pacijenata sa transplantiranim solidnim organom.

Proporcionalnost doze u odnosu na PIK ganciklovira nakon primene valganciklovira u opsegu doza od 450 do 2625 mg je pokazana samo kada se lek primenjuje sa hranom.

#### Resorpcija

Valganciklovir je prolek ganciklovira. On se dobro apsorbuje iz gastrointestinalnog trakta i brzo i ekstenzivno metaboliše u intestinalnom zidu i jetri u ganciklovir. Sistemska izloženost valgancikloviru je prolazna i niska. Biološka raspoloživost ganciklovira iz oralno primenjenog valganciklovira iznosi približno 60% u svim ispitivanim populacijama pacijenata i rezultujuće izlaganje gancikloviru je slično kao i posle intravenske primene (molimo pogledajte u nastavku). Poređenja radi, biološka raspoloživost ganciklovira posle primene 1000 mg oralnog ganciklovira (u kapsulama) iznosi 6 - 8%.

*Valganciklovir kod HIV pozitivnih, CMV pozitivnih pacijenata:*

Sistemska izlaganje HIV pozitivnih, CMV pozitivnih pacijenata posle primene ganciklovira i valganciklovira dva puta na dan, tokom jedne nedelje iznosi:

Parametar	Ganciklovir (5 mg/kg, i.v.) n = 18	Valganciklovir (900 mg, oralno) n = 25	
		Ganciklovir	Valganciklovir
PIK <sub>(0 - 12 h)</sub> (mikrogram·h/mL)	28,6 ± 9,0	32,8 ± 10,1	0,37 ± 0,22
C <sub>max</sub> (mikrogram/mL)	10,4 ± 4,9	6,7 ± 2,1	0,18 ± 0,06

Pokazano je da efikasnost ganciklovira za produženje perioda do progresije CMV retinitisa korelira sa sistemskim izlaganjem (PIK).

*Valganciklovir kod pacijenata sa transplantacijom solidnih organa:*

Sistemska izlaganje gancikloviru u stanju ravnoteže kod pacijenata sa transplantiranim solidnim organom, posle oralne primene ganciklovira i valganciklovira iznosi:

Parametar	Ganciklovir (1000 mg tri puta na dan) n = 82	Valganciklovir (900 mg, jednom dnevno) n = 161
		Ganciklovir
PIK <sub>(0 - 24 h)</sub> (mikrogram·h/mL)	28,0 ± 10,9	46,3 ± 15, 2
C <sub>max</sub> (mikrogram/mL)	1,4 ± 0,5	5,3 ± 1,5

Sistemska izloženost gancikloviru kod pacijenta sa transplantiranim srcem, bubregom i jetrom, bila je slična izloženosti valgancikloviru primenjenom oralnim putem, u skladu sa algoritmom doziranja prilagođenom renalnoj funkciji.

*Dejstvo hrane:*

Kada je valganciklovir uziman sa hranom u preporučenoj dozi od 900 mg, beležene su veće vrednosti srednje PIK ganciklovira (približno 30%) i srednje vrednosti C<sub>max</sub> ganciklovira (približno 14%), nego kada se uzima na prazan stomak. Isto tako, inter-individualne varijacije u izloženosti gancikloviru smanjuju se kada se lek Valcyte uzima sa hranom. Lek Valcyte je u kliničkim studijama primenjivan samo sa hranom. Prema tome, preporučuje se da se lek Valcyte primenjuje uz obrok (videti odeljak 4.2).

Distribucija:

Zbog brze konverzije valganciklovira u ganciklovir, vezivanje valganciklovira za proteine plazme nije određivano. Volumen distribucije (Vd) ganciklovira u stanju ravnoteže posle intravenske primene iznosio je 0,680 ± 0,161 L/kg (n=114). Za IV ganciklovir, volumen distribucije je u korelaciji sa telesnom masom, sa vrednostima za volumen distribucije u stanju ravnoteže u rasponu od 0,54-0,87 L/kg. Ganciklovir prelazi u cerebrospinalnu tečnost. Vezivanje ganciklovira za plazma proteine iznosilo je 1% -2% pri koncentracijama ganciklovira od 0,5 i 51 mikrogram/mL.

Biotransformacija

Valganciklovir se brzo i ekstenzivno metaboliše do ganciklovira; nisu otkriveni nikakvi drugi metaboliti. Sam ganciklovir se ne metaboliše u značajnoj meri.



## Eliminacija

Nakon oralne primene valganciklovira, lek se brzo hidrolizuje do ganciklovira. Ganciklovir se eliminiše iz sistemske cirkulacije putem glomerularne filtracije i aktivne tubularne sekrecije. Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega više od 90% IV primenjenog ganciklovira u toku 24 sata je nađeno nemetabolisano u urinu. Nakon primene valganciklovira kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, koncentracije ganciklovira u plazmi se nakon postizanja  $C_{max}$  smanjuju sa poluvremenom (eliminacije) u rasponu od 0,4 h do 2,0 h.

## Farmakokinetika kod posebnih grupa pacijenata

### *Pedijatrijski populacija*

U kliničkoj studiji faze II u kojoj je ispitivana farmakokinetika i bezbednost primene kod pedijatrijskih pacijenata kojima je transplantiran solidni organ (uzrasta 4 meseca do 16 godina, n = 63) valganciklovir je davan jednom dnevno u trajanju do 100 dana. Farmakokinetički parametri bili su slični za sve transplantirane organe i uzraste dece, i uporedivi sa onim kod odraslih pacijenata. Populacioni farmakokinetički model ukazuje da je biološka raspoloživost bila približno 60%. Na klirens pozitivno utiču i površina tela i bubrežna funkcija.

U studiji faze I, u kojoj su ispitivani farmakokinetika i bezbednost primene kod pedijatrijskih pacijenata sa transplantiranim srcem (uzrasta od 3 nedelje do 125 dana, n=14) valganciklovir je davan jednom dnevno tokom dva dana ispitivanja. Populacionom farmakokinetikom procenjeno je da je srednja bioraspoloživost iznosila 64%.

Poređenje rezultata iz ove dve studije i rezultata farmakokinetike u odrasloj populaciji pokazuje da je raspon vrednosti  $PIK_{0-24h}$  bio veoma sličan u svim starosnim grupama, uključujući odrasle pacijente. Srednje vrednosti  $PIK_{0-24h}$  i  $C_{max}$  takođe su bile slične u svim pedijatrijskim starosnim grupama <12 godina, iako je primećen trend smanjenja srednjih vrednosti  $PIK_{0-24h}$  i  $C_{max}$  u svim pedijatrijskim starosnim grupama, koji je kako se čini u vezi sa povećanjem broja godina. Ovaj trend je bio izraženiji kod srednjih vrednosti klirensa i poluvremena eliminacije ( $t_{1/2}$ ); međutim, ova pojava je očekivana s obzirom na to da na klirens utiču promene telesne mase, visine i bubrežne funkcije povezane sa rastom pacijenta, na šta ukazuju populacioni farmakokinetički modeli.

Sledeća tabela sažeto pokazuje raspon vrednosti  $PIK_{0-24h}$  za ganciklovir iz ove dve studije, procenjen na osnovu modela, kao i srednje i standardne vrednosti devijacije za  $PIK_{0-24h}$ ,  $C_{max}$ , CL i  $t_{1/2}$  za relevantne pedijatrijske starosne grupe, u poređenju sa podacima za odrasle:

FK Parametar	Odrasli*	Deca			
		< 4 meseca (n = 14)	4 meseca - ≤ 2 godine (n=17)	> 2 - < 12 godina (n=21)	≥ 12 godina – 16 godina (n=25)
$PIK_{0-24h}$ (mikrogram/h/mL)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
Raspon $PIK_{0-24h}$	15,4 – 116,1	34 - 124	34 - 152	36 - 108	22 - 93
$C_{max}$ (mikrogram/mL)	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
Klirens (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

\* Izvučeno iz izveštaja za studiju PV 16000

Doza leka Valcyte koja se primenjavala jednom dnevno u obe gore opisane studije, zasnovana je na površini tela (BSA) i klirensu kreatinina (Clcr) dobijenim iz modifikovane formule *Schwartz*-a i izračunata je korišćenjem algoritma doziranja predstavljenog u odeljku 4.2.

Farmakokinetika ganciklovira nakon primene valganciklovira procenjivana je u dve studije kod novorođenčadi i odojčadi sa simptomatskom kongenitalnom CMV bolešću. U prvoj studiji 24 novorođenčeta starosti 8 do 34 dana su dobijala intravenski 6 mg/kg ganciklovira dva puta dnevno. Pacijenti su zatim lečeni oralnim valganciklovirom, pri čemu je doza valganciklovir praška za oralni rastvor iznosila od 14 mg/kg do 20 mg/kg dva puta dnevno; lečenje je trajalo ukupno 6 nedelja. Doza od 16 mg/kg dva puta dnevno valganciklovir praška za oralni rastvor obezbedila je uporedivu izloženost gancikloviru, kao 6 mg/kg intravenskog ganciklovira dva puta dnevno kod novorođenčadi, i takođe postigla izloženost gancikloviru sličnu kao pri primeni efektivne intravenske doze za odrasle od 5 mg/kg.

U drugoj studiji 109 novorođenčadi uzrasta od 2 do 30 dana primalo je valganciklovir u obliku praška za oralni rastvor u dozi od 16 mg/kg dva puta na dan tokom 6 nedelja, a kasnije je 96 od 109 uključenih pacijenata bilo randomizovano za nastavak lečenja valganciklovirom ili za primanje placebo tokom 6 meseci. Međutim, srednja vrednost  $PIK_{0-12h}$  bila je niža u poređenju sa srednjim vrednostima  $PIK_{0-12h}$  iz prve studije. Sledeća tabela prikazuje srednje vrednosti  $PIK$ -a,  $C_{max}$ , i  $t_{1/2}$ , uključujući standardne devijacije u poređenju sa podacima za odrasle pacijente:

FK Parametar	Odrasli		Deca (novorođenčad i odojčad)	
	5 mg/kg GAN Pojedinačna doza (n=8)	6 mg/kg GAN Dva puta dnevno (n=19)	16 mg/kg VAL Dva puta dnevno (n=19)	16 mg/kg VAL Dva puta dnevno (n = 100)
$PIK_{0-\infty}$ (mikrogram·h/mL)	25,4 ± 4,32	-	-	-
$PIK_{0-12h}$ (mikrogram·h/mL)	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
$C_{max}$ (mikrogram/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, oralno

Ovi podaci su nedovoljni da bi se izveo zaključak o efikasnosti ili preporukama za doziranje kod pedijatrijskih pacijenata sa kongenitalnom CMV infekcijom.

#### Starije osobe

Nije sprovedeno nikakvo farmakokinetičko ispitivanje valganciklovira ili ganciklovira kod odraslih osoba starijih od 65 godina (videti odeljak 4.2).

#### Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Farmakokinetika ganciklovira nakon primene pojedinačne oralne doze od 900 mg valganciklovira procenjena je u 24 inače zdrave osobe sa oštećenjem funkcije bubrega.

Farmakokinetički parametri ganciklovira nakon primene pojedinačne oralne doze tableta leka Valcyte od 900 mg kod pacijenata sa različitim stepenima oštećenja funkcije bubrega:

Procenjen klirens kreatinina (mL/min)	N	Prividni klirens (mL/min) Srednja vrednost ± standardno odstupanje	PIK <sub>last</sub> (mikrogram·h/mL) Srednja vrednost ± standardno odstupanje	Poluvreme eliminacije (časova) Srednja vrednost ± standardno odstupanje
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

Smanjenje bubrežne funkcije rezultiralo je smanjenjem klirensa ganciklovira od valganciklovira sa odgovarajućim povećanjem poluvremena eliminacije. Zbog toga je potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2 i 4.4).

#### *Pacijenti na hemodijalizi*

Kod pacijenata koji su na hemodijalizi, nije moguće dati preporuku za doziranje filmom obloženih tableta Valcyte 450 mg zato što je pojedinačna doza leka Valcyte potrebna takvim pacijentima manja od tablete jačine 450 mg. Zato takvim pacijentima ne treba preporučivati Valcyte filmom obložene tablete (videti odeljke 4.2 i 4.4).

#### *Stabilni pacijenti sa transplantiranom jetrom*

Farmakokinetika ganciklovira od valganciklovira kod stabilnih pacijenata sa transplantiranom jetrom ispitana je u jednoj otvorenoj četvorodelnoj unakrsnoj studiji (N = 28). Bioraspoloživost ganciklovira od valganciklovira, nakon primene pojedinačne doze od 900 mg valganciklovira primenjene sa hranom, iznosila je približno 60%. Kod pacijenata sa transplantiranom jetrom PIK<sub>0-24h</sub> ganciklovira bio je uporediv sa onim koji se postiže nakon intravenske primene ganciklovira u dozi od 5 mg/kg.

#### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre*

Bezbednost i efikasnost film tableta leka Valcyte nije ispitivana kod pacijenata sa oštećenjem jetre. Oštećenje funkcije jetre ne utiče značajno na farmakokinetiku ganciklovira, s obzirom na to da se lek izlučuje putem bubrega i zato ne postoje preporuke za prilagođavanje doze kod ovih pacijenata.

#### *Pacijenti sa cističnom fibrozom*

U farmakokinetičkoj studiji, faze I kod pacijenata sa transplantiranim plućima sa ili bez cistične fibroze (CF), 31 pacijent (16 CF/15 ne-CF) je primio profilaksu nakon transplantacije od 900 mg/dan leka Valcyte. Studija je pokazala da cistična fibroza nije imala statistički značajan uticaj na ukupnu prosečnu sistemsku izloženost gancikloviru kod pacijenata sa transplantiranim plućima. Izloženost gancikloviru kod pacijenata sa transplantiranim plućima bila je uporediva sa onom koja se pokazala efektivnom u prevenciji CMV bolesti kod drugih pacijenata sa transplantiranim solidnimorganom.

### **5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka**

Valganciklovir je prolek ganciklovira pa se zato dejstva zabeležena za ganciklovir jednako odnose i na valganciklovir. Toksičnost valganciklovira u prekliničkim ispitivanjima bezbednosti bila je jednaka onoj zabeleženoj za ganciklovir, a javljala se pri nivoima izloženosti gancikloviru uporedivim ili nižim od onih koje se postižu kod ljudi nakon primene doze za uvodnu terapiju.

Zabeležene su gonadotoksičnost (gubitak ćelija testisa) i nefrotoksičnost (uremija, degeneracija ćelija), koje su bile ireverzibilne; mijelotoksičnost (anemija, neutropenija, limfocitopenija) i gastrointestinalna toksičnost (nekroza mukozalnih ćelija), koje su bile reverzibilne.

Ganciklovir je bio mutagen u ćelijama limfoma miševa i klastogen u ćelijama sisara. Takvi rezultati su u skladu sa pozitivnom studijom karcinogenosti ganciklovira kod miševa. Ganciklovir je potencijalni

karcinogen. Dalja ispitivanja su pokazala da je ganciklovir teratogen i embriotoksičan, da inhibira spermatogenezu (tj. štetno utiče na plodnost mužjaka) kao i da suprimira plodnost ženki.

Podaci iz ispitivanja na životinjama ukazuju da se ganciklovir izlučuje u mleko kod laktirajućih pacova.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### Jezgro tablete

Povidon K30

Krospovidon

Celuloza, mikrokristalna

Stearinska kiselina

#### Film (tablete)

„Opadry pink 15B24005“ koji sadrži:

Hipromelozu

Titan-dioksid (E171)

Makrogol 400

Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)

Polisorbat 80

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije relevantno.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je bočica od polietilena visoke gustine (HDPE), sa sigurnosnim plastičnim (PP) zatvaračem. Jedna bočica sadrži 60 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna HDPE bočica i Upustvo za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

ROCHE D.O.O. BEOGRAD,

Milutina Milankovića 11a,

Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00094-18-002

**9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 26.03.2008.

Datum poslednje obnove dozvole: 31.10.2018.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Oktober, 2018.