

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valganciclovir Cipla, 450 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera walgancyklowiru chlorowodoru, co odpowiada 450 mg walgancyklowiru (*Valganciclovirum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Różowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane bez grawerów ani napisów.

Długość tabletki: $17,10 \pm 0,20$ mm (16,90 – 17,30 mm)

Szerokość tabletki: $8,10 \pm 0,20$ mm (7,90 – 8,30 mm)

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Walgancyklowir wskazany jest w początkowym i podtrzymującym leczeniu cytomegalowirusowego (CMV) zapalenia siatkówki u dorosłych pacjentów z nabytym zespołem niedoboru odporności (AIDS).

Walgancyklowir wskazany jest w zapobieganiu chorobie wywołanej przez CMV u niezakażonych wirusem cytomegalii dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia do 18 lat), którzy otrzymali przeszczepiany narząd miąższowy od dawcy zakażonego CMV.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Uwaga - ściśle przestrzeganie zaleceń dotyczących dawkowania ma zasadnicze znaczenie dla uniknięcia przedawkowania (patrz punkty 4.4 i 4.9).

Podany doustnie walgancyklowir jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru. Dawka doustna walgancyklowiru 900 mg dwa razy na dobę jest terapeutycznie równoważna dawce dożylną gancyklowiru 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę.

Leczenie cytomegalowirusowego (CMV) zapalenia siatkówki

Dorośli

Leczenie początkowe cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki

U pacjentów z czynnym cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki zalecana dawka walgancyklowiru wynosi 900 mg (2 tabletki walgancyklowiru 450 mg), dwa razy na dobę przez 21 dni, w miarę możliwości w trakcie posiłków. Dłuższe leczenie początkowe może zwiększać ryzyko toksycznego działania na szpik kostny (patrz punkt 4.4).

Leczenie podtrzymujące cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki

Po leczeniu początkowym lub u pacjentów z nieaktywnym cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki zalecana dawka walgancyklowiru wynosi 900 mg (2 tabletki walgancyklowiru 450 mg), raz na dobę, w miarę możliwości podczas posiłku. U pacjentów, u których nasili się zapalenie siatkówki, można powtórzyć leczenie początkowe, ale należy brać pod uwagę możliwość oporności wirusa na lek.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono w odpowiednich i dobrze kontrolowanych badaniach klinicznych bezpieczeństwa stosowania i skuteczności walgancyklowiru w leczeniu cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki u dzieci i młodzieży.

Zapobieganie chorobie wywołanej przez CMV po przeszczepieniu narządu mięszonego

Dorośli

Zalecaną dawką dla biorców przeszczepu nerki jest 900 mg (2 tabletki walgancyklowiru 450 mg), raz na dobę. Stosowanie walgancyklowiru należy rozpocząć w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuować do 100 dni od zabiegu. Profilaktykę można kontynuować do 200 dni po przeszczepieniu (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Dla pacjentów, którym przeszczepiono inny narząd mięszonego niż nerka, zalecaną dawką jest 900 mg (2 tabletki walgancyklowiru 450 mg), raz na dobę. Stosowanie walgancyklowiru należy rozpocząć w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuować do 100 dni po transplantacji. Jeśli to tylko możliwe, tabletki należy przyjmować podczas posiłku.

Dzieci i młodzież

U dzieci, którym przeszczepiono narząd mięszonego (w wieku od urodzenia), z ryzykiem rozwoju cytomegalii, zalecaną dawkę walgancyklowiru podawaną raz na dobę ustala się na podstawie powierzchni ciała pacjenta (ang. *body surface area*, BSA) i klirensu kreatyniny (Clkr) wyliczonego ze wzoru Schwartza (ClkrS) i oblicza się następująco:

Dawka dla dzieci i młodzieży (mg): $7 \times \text{BSA} \times \text{ClkrS}$ (patrz niżej wzór Mostellera na BSA i wzór Schwartza na klirens kreatyniny).

Jeśli klirens kreatyniny obliczony wg wzoru Schwartza jest większy niż $150 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, do równania należy wstawić maksymalną wartość $150 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

$$\text{Powierzchnia ciała (m}^2\text{)} = \frac{\sqrt{\text{Wzrost (cm)} \times \text{Masa ciała (kg)}}}{3600}$$

$$\text{klirens kreatyniny wg wzoru Schwartz'a [ml/min/1,73 m}^2] = \frac{k \times \text{wzrost [cm]}}{\text{stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]}}$$

gdzie $k = 0,45^*$ dla pacjentów w wieku <2 lat, $0,55$ dla chłopców w wieku od 2 do <13 lat i dziewcząt od 2 do 16 lat, $0,7$ dla chłopców w wieku od 13 do 16 lat. U pacjentów w wieku powyżej 16 lat należy stosować dawkowanie dla dorosłych.

Powyższe wartości k odnoszą się do metody Jaffe'go oznaczania stężenia kreatyniny w surowicy i mogą wymagać korekty, jeśli do oznaczeń zastosowano metody enzymatyczne.

* Dla niektórych podgrup pacjentów (np. dzieci z małą masą urodzeniową) konieczne może być zastosowanie mniejszej wartości k .

Dla dzieci, którym przeszczepiono nerkę, podawanie raz na dobę zalecanej dawki ($7 \times \text{BSA} \times \text{ClkrS}$) należy rozpocząć w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuować leczenie do 200 dni od zabiegu.

Dla dzieci, którym przeszczepiono narząd inny niż nerkę, podawanie raz na dobę zalecanej dawki ($7 \times \text{BSA} \times \text{ClkrS}$) należy rozpocząć w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuować leczenie do 100 dni od zabiegu.

Wszystkie obliczone dawki należy zaokrąglić do najbliższych 25 mg powyżej dawki możliwej do podania. Jeśli obliczona dawka jest większa niż 900 mg, należy podać maksymalną dawkę 900 mg. Preferowaną postacią produktu leczniczego jest roztwór doustny, gdyż umożliwia podawanie dawki obliczonej w wyżej opisanym sposób. Jednak można stosować również walgancyklowir w postaci tabletek powlekanych, jeżeli wyliczona dawka różni się nie więcej niż o 10% od dawki możliwej do podania za pomocą tabletek oraz jeśli pacjent może połknąć tabletkę. Przykładowo, jeśli obliczona dawka wynosi między 405 mg i 495 mg, można podać jedną tabletkę 450 mg. Zaleca się regularne kontrolowanie stężenia kreatyniny w surowicy, uwzględnienie zmian wzrostu pacjenta i jego masy ciała, i odpowiednie dostosowanie dawki w okresie profilaktycznego stosowania walgancyklowiru.

Szczególne zalecenia dotyczące dawkowania

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Należy uważnie kontrolować stężenie kreatyniny w surowicy lub klirens kreatyniny. Konieczne jest dostosowanie dawki w zależności od klirensu kreatyniny (Clkr), jak pokazano w poniższej tabeli (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Szacunkową wartość klirensu kreatyniny (ml/min) można wyliczyć na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, stosując następujący wzór:
u mężczyzn:

$$\text{Clkr} = \frac{(140 - \text{wiek [lata]}) \times (\text{masa ciała [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy} \left[\frac{\text{mikromol}}{\text{l}} \right])}$$

u kobiet: $0,85 \times \text{Clkr}$ u mężczyzn

Clkr (ml/min)	Początkowa dawka walgancyklowiru	Dawka podtrzymująca i zapobiegawcza
---------------	----------------------------------	-------------------------------------

		walgancyklowiru
≥ 60	900 mg (2 tabletki) dwa razy na dobę	900 mg (2 tabletki) raz na dobę
40 – 59	450 mg (1 tabletka) dwa razy na dobę	450 mg (1 tabletka) raz na dobę
25 – 39	450 mg (1 tabletka) raz na dobę	450 mg (1 tabletka) co 2 dni
10 – 24	450 mg (1 tabletka) co 2 dni	450 mg (1 tabletka) dwa razy w tygodniu
<10	stosowanie niezalecane	stosowanie niezalecane

Pacjenci poddawani hemodializie

Nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania dla pacjentów poddawanych hemodializie (Cl_{kr} <10 ml/min). Dlatego walgancyklowiru nie należy stosować u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności walgancyklowiru u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u dzieci po przeszczepieniu narządów mięsnych opiera się na ocenie czynności nerek, wzrostu i masy ciała.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z ciężką leukopenią, neutropenią, niedokrwistością, małopłytkowością i pancytopenią

Przed rozpoczęciem leczenia - patrz punkt 4.4.

Jeśli podczas stosowania walgancyklowiru nastąpi znaczne zmniejszenie liczby krwinek, należy rozważyć podawanie czynników krwiotwórczych i (lub) przerwanie podawania leku (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Walgancyklowir podaje się doustnie; w miarę możliwości należy go przyjmować podczas posiłków (patrz punkt 5.2).

U pacjentów, u których nie można zastosować stałych postaci leku, należy wybrać inną postać leku – o ile jest dostępna.

Środki ostrożności przed przygotowaniem lub podaniem produktu leczniczego

Tabletek nie należy przelamywać ani kruszyć. Ponieważ walgancyklowir uważany jest za produkt leczniczy o potencjalnym działaniu teratogennym i rakotwórczym u ludzi, należy szczególnie ostrożnie obchodzić się z uszkodzonymi tabletkami (patrz punkt 4.4). Należy unikać bezpośredniego kontaktu skóry i błon śluzowych z uszkodzonymi lub pokruszonymi tabletkami. Jeśli taki kontakt nastąpi, zanieczyszczone miejsce należy umyć dokładnie wodą i mydłem, przemyć dokładnie oczy jałową wodą lub, w razie jej braku, zwykłą wodą.

4.3 Przeciwwskazania

Walgancyklowir jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na walgancyklowir, gancyklowir lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ze względu na podobieństwo budowy chemicznej walgancyklowiru, acyklowiru i walacyklowiru, możliwa jest krzyżowa nadwrażliwość na te leki. Dlatego stosowanie walgancyklowiru jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na acyklowir i walacyklowir.

Stosowanie walgancyklowiru jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia walgancyklowirem pacjentów należy poinformować o możliwości szkodliwego działania na płód. W badaniach na zwierzętach wykazano, że gancyklowir ma działanie mutagenne, teratogenne, aspermatogenne i rakotwórcze, a także zmniejsza płodność samic. Dlatego walgancyklowir należy traktować jako lek potencjalnie teratogeny i rakotwórczy dla ludzi, który może również powodować wady rozwojowe i nowotwory (patrz punkt 5.3). Uważa się także, że walgancyklowir może spowodować przemijające lub trwałe zahamowanie spermatogenezy. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie w okresie leczenia skutecznych metod antykoncepcji. Mężczyznom należy doradzić, aby w okresie leczenia i przez co najmniej 90 dni po jego zakończeniu stosowali mechaniczne metody antykoncepcji, chyba że nie ma ryzyka zajścia partnerki w ciążę (patrz punkty 4.6, 4.8 i 5.3).

Walgancyklowir może mieć odległe działanie rakotwórcze i toksyczne na rozrodczość.

U pacjentów otrzymujących walgancyklowir (i gancyklowir) obserwowano ciężką leukopenię, neutropenię, niedokrwistość, małopłytkowość, pancytopenię, zahamowanie czynności szpiku i niedokrwistość aplastyczną. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli bezwzględna liczba neutrofilów jest mniejsza niż 500 komórek/ μ l lub liczba płytek krwi jest mniejsza niż 25 000/ μ l, lub stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 8 g/dl (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Jeśli stosowanie zapobiegawcze przedłuża się ponad 100 dni, należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia leukopenii i neutropenii (patrz punkt 4.2, 4.8 i 5.1).

Walgancyklowir należy stosować ostrożnie u pacjentów z występującym uprzednio niedoborem krwinek lub z polekowym niedoborem krwinek w wywiadzie i u pacjentów poddawanych radioterapii.

Zaleca się regularną, ścisłą kontrolę liczby krwinek i płytek krwi w czasie leczenia.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz u dzieci i młodzieży wskazane może być dokładniejsze kontrolowanie parametrów hematologicznych, najrzadziej przy każdym wizycie pacjenta w klinice, gdzie dokonano przeszczepienia. U pacjentów, u których rozwinię się ciężka leukopenia, neutropenia, niedokrwistość i (lub) małopłytkowość, należy rozważyć zastosowanie czynników krwiotwórczych i (lub) przerwanie podawania leku (patrz punkt 4.2).

Biodostępność gancyklowiru po podaniu pojedynczej dawki 900 mg walgancyklowiru wynosi około 60% w porównaniu z około 6% po podaniu doustnym 1000 mg gancyklowiru (w postaci kapsułek). Nadmierna ekspozycja na gancyklowir może wiązać się z zagrażającymi życiu reakcjami niepożądanymi. Dlatego zaleca się ściśle przestrzeganie ustalonego dawkowania podczas rozpoczynania leczenia, zmiany leczenia początkowego na podtrzymujące i podczas zmiany leczenia doustnego gancyklowirem na walgancyklowir, gdyż gancyklowiru

w kapsułkach nie można zastępować tabletkami walgancyklowiru w stosunku 1:1. Pacjentów zmieniających gancyklowir w kapsułkach na walgancyklowir należy ostrzec przed ryzykiem przedawkowania, jeśli przyjmą większą niż zalecona liczbę tabletek walgancyklowiru (patrz punkty 4.2 i 4.9).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek konieczne jest dostosowywanie dawkowania w zależności od klirensu kreatyniny (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Walgancyklowiru nie należy stosować u pacjentów poddawanych hemodializie (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów otrzymujących imipenem z cylastatyną i gancyklowir notowano występowanie drgawek. Walgancyklowiru nie należy stosować jednocześnie z imipenem i cylastatyną, chyba że możliwe korzyści przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

Należy uważnie kontrolować, czy u pacjentów otrzymujących walgancyklowir z (a) dydanozyną, (b) lekami o znanym działaniu mielosupresyjnym (tj. zydomowudyna) lub (c) substancjami wpływającymi na czynność nerek, nie występują objawy dodatkowego działania toksycznego (patrz punkt 4.5).

Kontrolowane badanie kliniczne z zastosowaniem walgancyklowiru w zapobieganiu chorobie wywołanej przez CMV u pacjentów po transplantacji, opisane szczegółowo w punkcie 5.1, nie obejmowało pacjentów po przeszczepieniu płuc i jelit. Dlatego doświadczenie u tych pacjentów jest ograniczone.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje leków z walgancyklowirem

Nie przeprowadzono badań *in vivo* interakcji leków z walgancyklowirem. Ponieważ walgancyklowir jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru, można spodziewać się, że interakcje gancyklowiru z innymi lekami będą dotyczyły również walgancyklowiru.

Interakcje leków z gancyklowirem

Imipenem z cylastatyną

U pacjentów otrzymujących jednocześnie gancyklowir i imipenem z cylastatyną notowano występowanie drgawek. Leków tych nie należy stosować jednocześnie, chyba że potencjalne korzyści przeważają nad możliwym ryzykiem (patrz punkt 4.4).

Probenecyd

Podawanie probenecydu i doustnej postaci gancyklowiru prowadziło do istotnego statystycznie zmniejszenia klirensu nerkowego gancyklowiru (o 20%), a tym samym do istotnego statystycznie zwiększenia całkowitego wpływu leku na organizm (o 40%). Zmiany te wynikają z mechanizmu interakcji polegającego na współzawodnictwie obu substancji w procesie wydzielania kanalikowego w nerkach. Dlatego należy uważnie obserwować, czy u pacjentów otrzymujących jednocześnie probenecyd i walgancyklowir nie występują objawy toksyczności gancyklowiru.

Trimetoprim

Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych po jednoczesnym podaniu trimetoprimu i doustnej postaci gancyklowiru. Istnieje jednak możliwość nasilenia toksyczności, gdyż

oba leki hamują czynność szpiku kostnego. Dlatego można je stosować razem tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko.

Mykofenolan mofetylu

Ponieważ i mykofenolan mofetylu (MMF), i gancyklowir mogą powodować neutropenię i leukopenię, należy kontrolować, czy u pacjentów nie występują nasilone objawy toksyczności.

Stawudyna

Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji po jednoczesnym podaniu stawudyny i doustnej postaci gancyklowiru.

Zydowudyna

Jednoczesne stosowanie zydowudyny i doustnej postaci gancyklowiru prowadziło do niewielkiego (17%), ale istotnego statystycznie zwiększenia wartości AUC zydowudyny. Obserwowano również nieistotną statystycznie tendencję do zmniejszania się stężenia gancyklowiru podawanego jednocześnie z zydowudyną. Ponieważ jednak i zydowudyna i gancyklowir mogą powodować neutropenię i niedokrwistość, niektórzy pacjenci mogą nie tolerować skojarzonego leczenia pełnymi dawkami (patrz punkt 4.4).

Dydanozyna

Stwierdzono, że stężenie dydanozyny w osoczu zwiększało się podczas jednoczesnego podawania gancyklowiru (dożylnie i doustnie). Po doustnym zastosowaniu gancyklowiru w dawkach dobowych 3 i 6 g obserwowano zwiększenie wartości AUC dydanozyny o 84 do 124%, zaś po dożylnym podaniu gancyklowiru w dawkach dobowych 5 i 10 mg/kg mc., wartość AUC dydanozyny zwiększała się o 38 do 67%. Nie odnotowano klinicznie istotnych zmian stężenia gancyklowiru. Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy toksycznego działania dydanozyny (patrz punkt 4.4).

Inne leki przeciwretrowirusowe (w tym stosowane w leczeniu zakażenia HIV, HBV/HCV)

Jest mało prawdopodobne, aby gancyklowir i inne leki przeciwwirusowe w stężeniach odpowiednich do hamowania ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) lub HBV/HCV, działały wzajemnie synergicznie lub antagonistycznie.

Ryzyko interakcji metabolicznej walgancyklowiru lub gancyklowiru jest małe ze względu na brak udziału enzymów cytochromu P450 w metabolizmie obu leków. Ponadto gancyklowir nie jest ani substratem dla glikoproteiny P, ani nie wpływa na aktywność UDP-glukuronylotransferazy. Dlatego mało prawdopodobne są metaboliczne lub związane z białkami transportowymi interakcje walgancyklowiru lub gancyklowiru z następującymi grupami leków przeciwwirusowych:

- nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI), np. ryłpiwiryna, etrawiryna, efawirenz
- inhibitory proteazy, np. darunawir, boceprewir i telaprewir
- inhibitory wejścia (inhibitor fuzji wirusa z komórką i antagonistą koreceptora CCR5), np. enfuwirtyd i marawirok
- inhibitor transferu łańcucha integrazy HIV (ang. *integrase strand transfer inhibitor*, INSTI), np. raltegrawir

Ponieważ gancyklowir wydalany jest przez nerki w procesie filtracji kłębuszkowej i czynnego wydzielenia kanalikowego (patrz punkt 5.2), jednoczesne podawanie walgancyklowiru i leków przeciwwirusowych, które dzielą z nim drogę wydzielenia kanalikowego, może zmienić stężenie w osoczu walgancyklowiru i (lub) jednocześnie stosowanego leku. Przykładowymi lekami są nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI), w tym stosowane w leczeniu zakażenia HBV, np. lamiwudyna, emtrycytabina, tenofowir, adefowir i entekawir. Przyczyną hamowania klirensu nerkowego gancyklowiru może być też nefrotoksyczne działanie takich leków, jak cydofowir, foskarnet i NRTI (np. tenofowir, adefowir). Jednoczesne stosowanie walgancyklowiru z którymkolwiek z tych leków należy rozważać tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem (patrz punkt 4.4).

Inne możliwe interakcje lekowe

Możliwe jest nasilenie działania toksycznego, jeśli walgancyklowir jest podawany jednocześnie lub bezpośrednio przed przyjęciem albo po podaniu innych leków hamujących replikację w populacjach szybko dzielących się komórek, takich jak występujące w szpiku kostnym, jądrach oraz warstwie rozrodczej skóry i błony śluzowej przewodu pokarmowego. Przykładami takich leków są dapson, pentamidyna, flucytozyna, winkrystyna, winblastyna, adriamycyna, amfoterycyna B, trimetoprym z sulfonamidem, analogi nukleozydów, hydroksymocznik i pegylowane interferony z rybawiryną (z boceprewirem lub telaprewirem albo bez nich).

Jednoczesne stosowanie walgancyklowiru z którymkolwiek z tych leków należy rozważać tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania walgancyklowiru u kobiet w ciąży. Jego czynny metabolit, gancyklowir, łatwo przenika przez łożysko ludzkie. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania i toksycznego wpływu gancyklowiru na reprodukcję obserwowanego w doświadczeniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3), istnieje teoretyczne ryzyko teratogennego działania u ludzi.

Walgancyklowiru nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba że korzyść terapeutyczna dla matki przewyższa potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy gancyklowir przenika do mleka kobiecego, ale nie można wykluczyć takiej możliwości ani ryzyka wywołania ciężkich reakcji niepożądanych u karmionego piersią niemowlęcia. Dlatego konieczne jest przerwanie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania podczas leczenia skutecznej antykoncepcji. Mężczyzn należy poinformować, aby w czasie leczenia i przez co najmniej 90 dni po jego zakończeniu stosowali mechaniczne metody antykoncepcji, chyba że nie istnieje ryzyko zajścia partnerki w ciążę (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Podczas stosowania walgancyklowiru i (lub) gancyklowiru zgłaszano występowanie drgawek, sedacji, zawrotów głowy, ataksji i (lub) splątania. Wymienione objawy mogą zaburzać zdolność wykonywania zadań wymagających skupienia uwagi, w tym prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Walgancyklowir jest prolekiem gancyklowiru, podlegającym po podaniu doustnym szybkiemu i znacznemu metabolizmowi do gancyklowiru. Można się spodziewać, że działania niepożądane związane ze stosowaniem gancyklowiru będą również występować po podaniu walgancyklowiru. Wszystkie działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych z zastosowaniem walgancyklowiru notowano uprzednio po podaniu gancyklowiru. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas stosowania walgancyklowiru u dorosłych były neutropenia, niedokrwistość i biegunka.

Podawanie walgancyklowiru wiąże się z większym ryzykiem biegunki niż podanie doustne gancyklowiru. Ponadto walgancyklowir powoduje większe ryzyko neutropenii i leukopenii niż podawany doustnie gancyklowir.

Ciężką neutropenię (ANC <500 komórek/ μ l) obserwuje się częściej u leczonych walgancyklowirem pacjentów z AIDS z zapaleniem siatkówki wywołanym przez CMV niż u pacjentów otrzymujących walgancyklowir po przeszczepieniu narządu mięszzowego (patrz punkt 4.4).

Poniższa tabela przedstawia częstość działań niepożądanych notowanych podczas badań klinicznych z zastosowaniem walgancyklowiru lub gancyklowiru podawanego doustnie albo dożylnie. Wymienione działania niepożądane obserwowano w badaniach klinicznych u pacjentów z AIDS w początkowym lub podtrzymującym leczeniu zapalenia siatkówki wywołanego przez CMV lub u pacjentów po przeszczepieniu wątroby, nerek lub serca, otrzymujących te produkty lecznicze w zapobieganiu chorobie cytomegalowirusowej. Określenie (ciężki) umieszczane w nawiasach oznacza, że dane działanie niepożądane obserwowano ze wskazaną częstością zarówno w nasileniu lekkim/umiarkowanym, jak i ciężkim/zagrażającym życiu.

Ogólny profil bezpieczeństwa walgancyklowiru u dorosłych biorców nerki z dużym ryzykiem rozwoju choroby cytomegalowirusowej (D+/R-) nie zmienił się po wydłużeniu profilaktyki do 200 dni. Leukopenię zgłaszano nieznacznie częściej u pacjentów otrzymujących walgancyklowir przez 200 dni, zaś częstość neutropenii, niedokrwistości i małopłytkowości był podobna w obu badanych grupach.

b) Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane przedstawiono zgodnie z malejącym nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)
Zakażenia i zarażenia		Zakażenie drożdżakowe		

pasożytnicze		jamy ustnej, posocznica (bakteriemia, wiremia), zapalenie tkanki łącznej, zakażenie dróg moczowych		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	(Ciężka) neutropenia, niedokrwistość	Ciężka niedokrwistość, (ciężka) małopłytkowość, (ciężka) leukopenia, (ciężka) pancytopenia	Niewydolność szpiku kostnego	Niedokrwistość aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcja anafilaktyczna	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszony apetyt, jadłowstręt		
Zaburzenia psychiczne		Depresja, niepokój, splątanie, zaburzenia myślenia	Pobudzenie, zaburzenia psychotyczne, omamy	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, bezsennaść, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezje, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, drgawki	Drżenie	
Zaburzenia oka		Obrzęk plamki żółtej, odwarstwienie siatkówki, męty ciała szklistego, ból oka	Zaburzenia widzenia, zapalenie spojówek	
Zaburzenia ucha i błędnika		Ból ucha	Głuchota	
Zaburzenia serca			Zaburzenia rytmu serca	
Zaburzenia naczyniowe			Niedociśnienie tętnicze	
Zaburzenia układu	Duszność	Kaszel		

oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Nudności, wymioty, ból brzucha, ból w nadbrzuszu, niestrawność, zaparcie, wzdęcia, zaburzenia połykania	Rozdęcie brzucha, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie trzustki	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		(Ciężkie) zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zapalenie skóry, poty nocne, świąd	Łysienie, pokrzywka, suchość skóry	
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej		Ból pleców, ból mięśni, ból stawów, skurcze mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zmniejszenie klirensu kreatyniny, zaburzenia czynności nerek	Krwiomocz, niewydolność nerek	
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi			Niepłodność mężczyzn	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, gorączka, dreszcze, bóle, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, osłabienie		
Badania		Zmniejszenie		

diagnostyczne		masy ciała, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi		
---------------	--	---	--	--

Ciężka małopłytkowość może spowodować potencjalnie zagrażające życiu krwawienie. Odwarstwienie siatkówki opisywano tylko u pacjentów z AIDS leczonych walgancyklowirem z powodu cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki.

Dzieci i młodzież

Działanie walgancyklowiru badano u 179 dzieci po przeszczepieniu narządu mięszonego z ryzykiem rozwoju choroby cytomegalowirusowej (w wieku od 3 tygodni do 16 lat) i u 133 noworodków z objawami wrodzonej cytomegalii (w wieku od 2 do 31 dni). Czas trwania ekspozycji na gancyklowir wynosił od 2 do 200 dni.

Najczęściej zgłaszanymi w trakcie badań klinicznych działaniami niepożądanymi u dzieci i młodzieży były biegunka, nudności, neutropenia, leukopenia i niedokrwistość.

Ogólny profil bezpieczeństwa u dzieci i dorosłych po przeszczepieniu narządu mięszonego był podobny. Jednak częstość niektórych działań niepożądanych, takich jak zakażenie górnych dróg oddechowych, gorączka, ból brzucha i dyzuria (które mogą być charakterystyczne dla populacji dzieci i młodzieży), notowano częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych. Neutropenię zgłaszano również nieco częściej w dwóch badaniach z udziałem dzieci i młodzieży po przeszczepieniu narządu mięszonego niż u dorosłych, ale nie znaleziono korelacji między neutropenią a działaniami niepożądanymi związanymi z zakażeniem u dzieci i młodzieży.

U dzieci i młodzieży po przeszczepieniu nerki wydłużenie ekspozycji na walgancyklowir do 200 dni nie wiązało się ze zwiększeniem częstości działań niepożądanych. Ciężka neutropenia (ANC <500 komórek/ μ l) występowała częściej u dzieci po przeszczepieniu nerki otrzymujących walgancyklowir do 200 dni w porównaniu z dziećmi leczonymi do 100 dni oraz z dorosłymi biorcami nerki leczonymi do 100 lub 200 dni (patrz punkt 4.4).

Dostępna jest tylko ograniczona liczba danych dotyczących leczonych walgancyklowirem noworodków i niemowląt z objawami wrodzonego zakażenia cytomegalowirusem, ale wydaje się, że bezpieczeństwo stosowania leku w tej grupie pacjentów odpowiada znanemu profilowi bezpieczeństwa walgancyklowiru i gancyklowiru.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie związane z przedawkowaniem walgancyklowiru

U jednego dorosłego pacjenta wystąpiło zakończone zgonem zahamowanie czynności szpiku kostnego (aplazja szpiku) po kilku dniach podawania dawek co najmniej dziesięciokrotnie większych niż zalecane dla stopnia zaburzenia czynności nerek tego pacjenta (zmniejszony klirens kreatyniny).

Przewiduje się, że przedawkowanie walgancyklowiru może także spowodować zwiększenie jego toksycznego działania na nerki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Hemodializa i nawadnianie mogą wpływać korzystnie na zmniejszenie stężenia leku w osoczu u pacjentów, którym podano zbyt wysoką dawkę walgancyklowiru (patrz punkt 5.2).

Doświadczenie związane z przedawkowaniem gancyklowiru w postaci dożylniej

Doniesienia dotyczące przedawkowania gancyklowiru podawanego dożylnie pochodzą z badań klinicznych oraz z okresu po wprowadzeniu do obrotu. W niektórych z tych przypadków nie zgłaszano działań niepożądanych. U większości pacjentów wystąpiło jedno lub kilka z poniższych działań niepożądanych:

- toksyczny wpływ na układ krwiotwórczy: pancytopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, aplazja szpiku, leukopenia, neutropenia, granulocytopenia;
- toksyczny wpływ na wątrobę: zapalenie wątroby, zaburzenia czynności wątroby;
- toksyczny wpływ na nerki: nasilenie krwimoczu u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek, ostra niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny;
- toksyczny wpływ na układ pokarmowy: ból brzucha, biegunka, wymioty;
- toksyczny wpływ na układ nerwowy: uogólnione drżenia, drgawki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; nukleozydy i nukleotydy (bez inhibitorów odwrotnej transkryptazy)

Kod ATC: J05AB14

Mechanizm działania

Walgancyklowir jest L-walilowym estrem (prolekiem) gancyklowiru. Podany doustnie jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany z udziałem esteraz jelitowych i wątrobowych do gancyklowiru.

Gancyklowir jest syntetycznym analogiem 2'-deoksyguanozyny i w warunkach *in vitro* i *in vivo* hamuje replikację herpeswirusów. Do wrażliwych na walgancyklowir wirusów wywołujących zakażenia u ludzi należą: wirus cytomegalii (HCMV), wirus opryszczki pospolitej typu 1 i 2 (HSV-1 i HSV-2), ludzki wirus opryszczki typu 6, 7 i 8 (HHV-6, HHV-7 i HHV-8), wirus Epsteina-Barr (EBV), wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV) i wirus zapalenia wątroby typu B (HBV).

W komórkach zakażonych CMV gancyklowir jest początkowo fosforylowany do monofosforanu przez wirusową kinazę białkową pUL97. Dalsza fosforylacja z udziałem kinaz komórkowych prowadzi do powstania trifosforanu gancyklowiru, który podlega następnie powolnemu metabolizmowi wewnątrzkomórkowemu. Wykazano, że metabolizm trifosforanu zachodzi w komórkach zakażonych HSV i HCMV, z okresem półtrwania po usunięciu zewnątrzkomórkowego gancyklowiru wynoszącym

odpowiednio 18 i od 6 do 24 godzin. Ponieważ fosforylacja zależy w znacznym stopniu od kinazy wirusowej, fosforylacja gancyklowiru ma miejsce przede wszystkim w komórkach zakażonych przez wirusy.

Wirusostatyczne działanie gancyklowiru jest wynikiem hamowania syntezy DNA wirusa przez: (a) kompetycyjne zahamowanie wbudowywania trifosforanu deoksyguanozyny do łańcucha DNA wirusa z udziałem polimerazy DNA oraz (b) wbudowywanie trifosforanu gancyklowiru do DNA wirusa, powodujące zahamowanie lub znaczne ograniczenie wydłużania łańcucha wirusowego DNA.

Działanie przeciwwirusowe

Przeciwwirusowe działanie *in vitro*, mierzone jako IC₅₀ gancyklowiru wobec CMV, mieści się w zakresie od 0,08 µM (0,02 µg/ml) do 14 µM (3,5 µg/ml). Działanie przeciwwirusowe walgancyklowiru w warunkach klinicznych wykazano podczas leczenia pacjentów z AIDS ze świeżo rozpoznany cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki (badanie kliniczne WV15376). Odsetek pacjentów wydalających CMV w moczu zmniejszył się z 46% (32/69) na początku badania do 7% (4/55) po 4 tygodniach stosowania walgancyklowiru.

Kliniczna skuteczność i bezpieczeństwo stosowania

Dorośli

Leczenie cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki

W jednym badaniu pacjentów ze świeżo rozpoznany cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki przydzielono losowo do grupy otrzymującej początkowo walgancyklowir w dawce 900 mg dwa razy na dobę lub dożylnie gancyklowir w dawce 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Odsetek pacjentów z udokumentowaną fotograficznie progresją cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki w 4. tygodniu leczenia był porównywalny w obu grupach: 7/70 w grupie otrzymującej gancyklowir i 7/71 w grupie leczonej walgancyklowirem.

Po zakończeniu leczenia początkowego u wszystkich pacjentów zastosowano leczenie podtrzymujące walgancyklowirem w dawce 900 mg raz na dobę. Średni czas (mediana) od randomizacji do progresji cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki w grupie otrzymującej walgancyklowir w leczeniu początkowym i podtrzymującym wyniósł 226 (160) dni, a w grupie otrzymującej początkowo dożylnie gancyklowir, a w leczeniu podtrzymującym walgancyklowir - 219 (125) dni.

Zapobieganie chorobie cytomegalowirusowej u biorców przeszczepu

Przeprowadzono podwójnie maskowane porównawcze badanie z podwójnie ślełą próbą, z udziałem pacjentów po przeszczepieniu serca, wątroby i nerek (do badania nie włączono pacjentów po przeszczepieniu płuca, żołądka lub jelita), z dużym ryzykiem rozwoju choroby wywołanej przez CMV (D+/R-). Podawanie walgancyklowiru (900 mg, raz na dobę) lub doustnie gancyklowiru (1000 mg trzy razy na dobę) rozpoczęto w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuowano przez 100 dni. Częstość choroby wywołanej przez CMV (choroba cytomegalowirusowa oraz choroba wtętotowa) w ciągu pierwszych 6 miesięcy po przeszczepieniu wyniosła 12,1% u pacjentów otrzymujących walgancyklowir (n=239) i 15,2% u pacjentów otrzymujących doustnie gancyklowir (n=125). Znacząca większość przypadków wystąpiła po zaprzestaniu profilaktyki (po dniu 100.), a choroba u pacjentów leczonych walgancyklowirem występowała średnio później niż u pacjentów otrzymujących doustnie gancyklowir. Częstość ostrego odrzucenia przeszczepu w ciągu pierwszych 6 miesięcy wynosiła 29,7% u pacjentów otrzymujących walgancyklowir i 36% u pacjentów otrzymujących doustnie gancyklowir. Częstość utraty przeszczepów w obu grupach była podobna i dotyczyła 0,8% pacjentów.

Przeprowadzono kontrolowane placebo badanie z podwójnie ślepą próbą w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania walgancyklowiru w wydłużonej (ze 100 do 200 dni po przeszczepieniu) profilaktyce zakażenia CMV. W badaniu uczestniczyło 326 pacjentów po przeszczepieniu nerki, z wysokim ryzykiem choroby wywołanej przez CMV (D+/R-). Pacjentów przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do grupy, która otrzymywała walgancyklowir w tabletkach (900 mg raz na dobę) w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuowała leczenie do 200. dnia po przeszczepieniu, albo do 100. dnia po przeszczepieniu, po czym przez kolejne 100 dni otrzymywała placebo.

Liczbę pacjentów, u których rozwinęła się choroba wywołana przez CMV w czasie pierwszych 12 miesięcy po przeszczepieniu, przedstawiono w poniższej tabeli.

Odsetek pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których w ciągu 12 miesięcy wystąpiła choroba wywołana przez CMV¹ (populacja ITT po 12 miesiącach)^A

	Walgancyklowir 900 mg raz na dobę 100 dni (N=163)	Walgancyklowir 900 mg raz na dobę 200 dni (N=155)	Różnica między obiema badanymi grupami
Pacjenci z potwierdzoną lub podejrzaną chorobą CMV ²	71 (43.6%) [35.8% ; 51.5%]	36 (23.2%) [16.8% ; 30.7%]	20.3% [9.9% ; 30.8%]
Pacjenci z potwierdzoną chorobą CMV	60 (36.8%) [29.4% ; 44.7%]	25 (16.1%) [10.7% ; 22.9%]	20.7% [10.9% ; 30.4%]

Chorobę wywołaną przez CMV określa się jako chorobę cytomegalowirusową lub chorobę wtrętową.

¹ Potwierdzona choroba cytomegalowirusowa jest klinicznie potwierdzonym przypadkiem tej choroby.

² Podejrzana choroba cytomegalowirusowa oznacza brak oceny w 52. tygodniu i brak potwierdzenia tej choroby do tego czasu.

^A Wyniki badania po 24 miesiącach są spójne z wynikami po 12 miesiącach: częstość przypadków potwierdzonej lub podejrzananej choroby cytomegalowirusowej wynosiła 48,5% u pacjentów otrzymujących profilaktykę przez 100 dni w porównaniu z 34,2% u pacjentów otrzymujących profilaktykę przez 200 dni. Różnica pomiędzy badanymi grupami wynosiła 14,3% [3,2%; 25,3%].

U znacząco mniejszej liczby pacjentów po przeszczepieniu nerki należących do grupy wysokiego ryzyka rozwinęła się choroba cytomegalowirusowa po zastosowaniu profilaktyki walgancyklowirem do 200. dnia po przeszczepieniu, w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali walgancyklowir do 100. dnia po przeszczepieniu.

Przeżycie przeszczepu, a także częstość ostrego odrzucania potwierdzonego biopsją, były podobne w obu grupach badanych. Odsetek przeżyć przeszczepu po 12 miesiącach wyniósł 98,2% (160/163) w 100-dniowym schemacie dawkowania leku i 98,1% (152/155) w schemacie 200-dniowym. Do 24 miesięcy po przeszczepieniu zgłoszono 4 dodatkowe przypadki odrzucania przeszczepu; wszystkie w 100-dniowym schemacie dawkowania. Częstość potwierdzonego biopsją ostrego odrzucania w ciągu 12 miesięcy po przeszczepieniu wyniosła 17,2% (28/163) w 100-dniowym schemacie dawkowania i 11,0% (17/155)

w schemacie 200-dniowym. Przed upływem 24 miesięcy po przeszczepieniu zgłoszono 1 dodatkowy przypadek w 200-dniowym schemacie dawkowania.

Oporność wirusa na lek

Długotrwałe stosowanie walgancyklowiru może spowodować rozwój oporności wirusa na gancyklowir przez wyselekcjonowanie wirusów ze zmutowanym genem kinazy wirusowej (UL97), odpowiedzialnej za monofosforylację gancyklowiru i (lub) z genem polimerazy wirusowej (UL54). Wirusy z mutacją UL97 są odporne tylko na gancyklowir, podczas gdy wirusy z mutacją genu UL54 są odporne na gancyklowir, ale mogą także wykazywać oporność krzyżową na inne leki przeciwwirusowe działające również na polimerazę wirusa.

Leczenie cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki

Analiza genotypów CMV w leukocytach wielojądrzastych (ang. *polymorphonuclear leucocytes*, PMNL) wyizolowanych od 148 pacjentów z zapaleniem siatkówki wywołanym przez CMV, włączonych do jednego badania klinicznego wykazała, że po 3, 6, 12 i 18 miesiącach leczenia walgancyklowirem mutacje UL97 stwierdza się u, odpowiednio 2,2%, 6,5%, 12,8% i 15,3% pacjentów.

Zapobieganie chorobie cytomegalowirusowej po przeszczepieniu narządów

Badanie z zastosowaniem leku porównawczego

Oporność badano za pomocą analizy genotypu wirusa CMV w uzyskanych próbkach leukocytów wielojądrzastych i) w 100. dniu (koniec profilaktyki z zastosowaniem badanego leku) oraz ii) w przypadkach podejrzenia choroby cytomegalowirusowej w okresie do 6 miesięcy po przeszczepieniu. Spośród 245 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej walgancyklowir, u 198 pacjentów w 100. dniu nie stwierdzono mutacji powodujących oporność na gancyklowir. Natomiast w grupie porównawczej, otrzymującej doustnie gancyklowir, stwierdzono 2 przypadki oporności na gancyklowir w 103 przebadanych próbach (1,9%).

Spośród 245 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej walgancyklowir przebadano próbki od 50 pacjentów z podejrzeniem choroby cytomegalowirusowej i nie stwierdzono mutacji powodującej oporność na lek. Spośród 127 pacjentów zakwalifikowanych losowo do grupy otrzymującej gancyklowir przebadano próbki od 29 pacjentów z podejrzeniem choroby cytomegalowirusowej i w 2 przypadkach stwierdzono mutację powodującą oporność (częstość oporności 6,9%).

Wydłużenie badania dotyczącego profilaktyki ze 100 do 200 dni po przeszczepieniu

Przeprowadzono analizę genotypową genów UL54 i UL97 otrzymanych z wirusa pobranego od 72 pacjentów, którzy spełnili kryteria oporności: pacjenci z wiremią (>600 kopii/ml) po zakończeniu profilaktyki i (lub) pacjenci z potwierdzoną chorobą cytomegalowirusową do 12. miesiąca (52 tygodni) po przeszczepieniu. U 3 pacjentów z każdej z badanych grup stwierdzono mutację powodującą oporność na gancyklowir.

Dzieci i młodzież

Leczenie cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przeprowadzenia badań z zastosowaniem walgancyklowiru we wszystkich podgrupach populacji pediatrycznej w leczeniu zakażenia wywołanego przez cytomegalowirusa u pacjentów z upośledzeniem układu odpornościowego (patrz stosowanie u dzieci i młodzieży w punkcie 4.2).

Zapobieganie chorobie cytomegalowirusowej po przeszczepieniu narządów

W badaniu II fazy oceniającym farmakokinetykę i bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży po przeszczepieniu narządów mięsaszowych (w wieku od 4 miesięcy do 16 lat, n=63) podawanie pacjentom walgancyklowiru raz na dobę do 100 dni zgodnie z algorytmem dawkowania u dzieci (patrz punkt 4.2) powodowało ekspozycję na lek podobną do uzyskiwanej u dorosłych (patrz punkt 5.2). Okres obserwacji po leczeniu trwał 12 tygodni. Początkowy status serologiczny CMV u dawców i biorców (D/R) był następujący: D+/R- u 40%, D+/R+ u 38%, D-/R+ u 19% i D-/R- u 3% pacjentów. Wiremię CMV stwierdzono u 7 pacjentów. Profil działań niepożądanych obserwowanych u dzieci i młodzieży oraz u dorosłych był podobny (patrz punkt 4.8).

W badaniu IV fazy dotyczącym tolerancji u dzieci i młodzieży po przeszczepieniu nerki (w wieku od 1 roku do 16 lat, n=57), otrzymujących walgancyklowir raz na dobę przez okres do 200 dni, zgodnie z algorytmem opisanym w punkcie 4.2, wykazano małą częstość CMV. Obserwacja po zakończeniu leczenia trwała przez 24 tygodnie. Status serologiczny D/R na początku badania był następujący: D+/R+ u 45% pacjentów, D+/R- u 39% pacjentów, D-/R+ u 7% pacjentów, a D-/R- u 7% i ND/R+ u 2% pacjentów. Obecność wirusa CMV we krwi stwierdzono u 3 pacjentów, a u jednego pacjenta podejrzewano zespół CMV, ale nie zostało to potwierdzone w badaniu CMV PCR w laboratorium centralnym. Obserwowane działania niepożądane były podobne do występujących u dorosłych (patrz punkt 4.8).

Dane te uzasadniają zarówno ekstrapolację wyników skuteczności uzyskanych u dorosłych na populację dzieci, jak i zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci.

W badaniu fazy I dotyczącym farmakokinetyki i bezpieczeństwa stosowania wykazano, że u dzieci po przeszczepieniu serca (w wieku od 3 tygodni do 125 dni, n=14) otrzymujących raz na dobę przez 2 kolejne dni dawkę walgancyklowiru zgodnie z opisanym algorytmem (patrz punkt 4.2) całkowite stężenie leku jest zbliżone do osiąganego u dorosłych (patrz punkt 5.2). Obserwacja po zakończeniu leczenia trwała 7 dni. Profil bezpieczeństwa był spójny z wynikami uzyskanymi w innych badaniach z udziałem dorosłych i dzieci, chociaż liczba pacjentów i okres stosowania walgancyklowiru był w tym badaniu ograniczony.

Wrodzone zakażenie CMV

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania gancyklowiru i (lub) walgancyklowiru oceniano w dwóch badaniach z udziałem noworodków i niemowląt z wrodzonym objawowym zakażeniem CMV.

W pierwszym badaniu właściwości farmakokinetyczne i bezpieczeństwo stosowania walgancyklowiru w pojedynczej dawce (zakres dawek 14-16-20 mg/kg mc./dawkę) badano u 24 noworodków (w wieku od 8 do 34 dni) z objawami wrodzonej choroby cytomegalowirusowej (patrz punkt 5.2). Noworodki poddane były 6-tygodniowemu leczeniu przeciwwirusowemu: 19 z 24 pacjentów otrzymywało doustnie walgancyklowir przez okres do 4 tygodni, a przez pozostałe 2 tygodnie dożylnie gancyklowir. Pozostałym 5 pacjentów podawano dożylnie gancyklowir przez większość czasu trwania badania. W drugim badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo 6-tygodniowego i 6-miesięcznego leczenia walgancyklowirem u 109 niemowląt w wieku od 2 do 30 dni z objawową wrodzoną chorobą CMV. Wszystkie dzieci otrzymywały doustnie walgancyklowir w dawce 16 mg/kg mc. dwa razy na dobę przez 6 tygodni. Po tym czasie dzieci losowo przydzielono (1:1) do grupy kontynuującej leczenie walgancyklowirem w tej samej dawce lub do grupy otrzymującej placebo do końca 6-miesięcznego okresu leczenia.

Nie zaleca się obecnie stosowania walgancyklowiru w tym wskazaniu. Schemat badania i otrzymane wyniki są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć właściwe wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania walgancyklowiru.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne walgancyklowiru oceniano u pacjentów z zakażeniem HIV i CMV, pacjentów z AIDS i cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki, a także pacjentów po przeszczepieniu narządu miąższowego.

Wchłanianie

Walgancyklowir jest prolekiem gancyklowiru. Dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, szybko i w znacznym stopniu jest metabolizowany w ścianie jelit i wątrobie do gancyklowiru. Ogólnoustrojowa ekspozycja na walgancyklowir jest przemijająca i niewielka. Bezwzględna biodostępność gancyklowiru powstałego z walgancyklowiru, określona u pacjentów wszystkich badanych grup, wynosi około 60%, a ekspozycja na powstały gancyklowir jest podobna do uzyskanej po podaniu dożylnym (patrz tabela niżej). Dla porównania, biodostępność gancyklowiru po doustnym podaniu 1000 mg gancyklowiru (w postaci kapsułek) wynosi 6-8%.

Walgancyklowir u pacjentów z zakażeniem HIV i CMV

Ogólnoustrojowa ekspozycja u pacjentów z zakażeniem HIV i CMV otrzymujących gancyklowir i walgancyklowir 2 razy na dobę przez jeden tydzień:

Parametr	Gancyklowir (5 mg/kg mc., iv.) n=18	Walgancyklowir (900 mg, p.o.) n=25	
		Gancyklowir	Walgancyklowir
AUC(0 - 12 h) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	28,6 \pm 9,0	32,8 \pm 10,1	0,37 \pm 0,22
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	10,4 \pm 4,9	6,7 \pm 2,1	0,18 \pm 0,06

Wykazano, że skuteczność gancyklowiru mierzona wydłużeniem czasu do progresji cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki, koreluje z ogólnoustrojową ekspozycją (AUC).

Walgancyklowir u pacjentów po przeszczepieniu narządu miąższowego

Ogólnoustrojowa ekspozycja w stanie stacjonarnym u pacjentów po przeszczepieniu narządu miąższowego otrzymujących codziennie doustnie gancyklowir lub walgancyklowir:

Parametr	Gancyklowir (1000 mg trzy razy na dobę) n=82	Walgancyklowir (900 mg, raz na dobę) n=161
		Gancyklowir
AUC(0 - 24 h) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	28,0 \pm 10,9	46,3 \pm 15,2
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	1,4 \pm 0,5	5,3 \pm 1,5

Ogólnoustrojowa ekspozycja na gancyklowir u biorców serca, nerki lub wątroby była zbliżona do uzyskanej po doustnym podawaniu walgancyklowiru zgodnie ze schematem dawkowania uwzględniającego czynność nerek.

Wpływ pokarmu

Proporcjonalną zależność wartości AUC gancyklowiru od dawki po podaniu walgancyklowiru w zakresie dawek od 450 do 2625 mg wykazano tylko podczas podawania z pokarmem. Podanie walgancyklowiru w zalecanej dawce 900 mg z pokarmem powodowało, że średnie wartości AUC i średnie wartości C_{max} gancyklowiru były większe niż po podaniu na czczo (odpowiednio o około 30% i 14%). Zmniejsza się również zmienność międzypersoniczna ekspozycji na gancyklowir, jeśli walgancyklowir podawany jest z pokarmem. W badaniach klinicznych walgancyklowir podawano tylko w czasie posiłków. Dlatego zaleca się podawanie walgancyklowiru z pokarmem (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Ze względu na szybkie przekształcenie walgancyklowiru do gancyklowiru nie określano wiązania walgancyklowiru z białkami. Gancyklowir w stężeniu od 0,5 do 51 µg/ml wiązał się z białkami osocza w 1 do 2%. Objętość dystrybucji gancyklowiru w stanie stacjonarnym (V_d) po podaniu dożylnym wynosiła 0,680 ± 0,161 l/kg (n=114).

Metabolizm

Walgancyklowir jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru. Nie wykryto żadnych innych metabolitów. Z żadnego z metabolitów podanego doustnie znaczonego radioaktywnie gancyklowiru (1000 mg w dawce pojedynczej) nie pochodziło więcej niż 1 do 2% radioaktywności oznaczonej w kale lub moczu.

Wydalenie

Walgancyklowir wydalany jest jako gancyklowir, głównie przez nerki w procesie przesączania kłębuszkowego i aktywnego wydzielenia kanalikowego. Klirens nerkowy stanowi 81,5% ± 22% (n=70) ogólnoustrojowego klirensu gancyklowiru. Szacowany *post-hoc* metodą Bayesa dla populacji pozorny klirens gancyklowiru u pacjentów z Cl_{kr} >60 ml/min wynosi 14,05 ± 4,13 l/godzinę. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek średni pozorny klirens gancyklowiru wynosi 8,46 ± 1,67 l/godzinę (Cl_{kr} między 40 a 60 ml/min) i 7,00 ± 1,08 l/godzinę (Cl_{kr} między 25 a 40 ml/min). U pacjentów z zakażeniem HIV i CMV okres półtrwania gancyklowiru powstałego z walgancyklowiru wynosi 4,1 ± 0,9 godziny.

Farmakokinetyka w szczególnych sytuacjach klinicznych

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zmniejszona czynność nerek powodowała zmniejszenie klirensu gancyklowiru powstałego z walgancyklowiru i odpowiednie wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek konieczna jest modyfikacja dawkowania (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Pacjenci poddawani hemodializie

Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania walgancyklowiru u pacjentów poddawanych hemodializie, gdyż pojedyncza dawka dla tych pacjentów jest mniejsza niż 450 mg. Dlatego walgancyklowiru nie należy stosować u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności walgancyklowiru u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Zaburzenia czynności wątroby nie powinny wpływać na farmakokinetykę gancyklowiru, gdyż jest on wydalany przez nerki. Nie określono szczególnego dawkowania w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z mukowiscydozą

W farmakokinetycznym badaniu I fazy 31 pacjentów z mukowiscydozą (n=16) lub bez mukowiscydozy (n=15), którym przeszczepiono płuco, otrzymywało zapobiegawczo po zabiegu przeszczepienia walgancyklowir w dawce 900 mg na dobę. Badanie to nie wykazało, aby u biorców przeszczepu płuca mukowiscydoza wpływała w sposób istotny statystycznie na średnią całkowitą ogólnoustrojową ekspozycję na gancyklowir. Stężenie we krwi gancyklowiru było u tych pacjentów porównywalne ze stężeniem, które zapewniało skuteczne zapobieganie cytomegalii u biorców innych narządów mięszowych.

Dzieci i młodzież

W badaniu II fazy oceniającym farmakokinetykę i bezpieczeństwo stosowania u dzieci po przeszczepieniu narządów mięszowych (wieku od 4 miesięcy do 16 lat, n=63) walgancyklowir podawano raz na dobę przez okres do 100 dni. Parametry farmakokinetyczne były podobne w grupach różnych pod względem przeszczepionych narządów i wieku, i porównywalne u dzieci i młodzieży do parametrów u dorosłych. Populacyjny model farmakokinetyczny wskazuje, że biodostępność wynosi około 60%. Na klirens wpływa dodatnio zarówno pole powierzchni ciała, jak i czynność nerek.

W badaniu fazy I oceniającym farmakokinetykę i bezpieczeństwo u dzieci po przeszczepieniu serca (w wieku od 3 tygodni do 125 dni, n=14) walgancyklowir podawano raz na dobę przez 2 dni badania. Farmakokinetyczne dane populacyjne pozwalają oszacować, że średnia biodostępność wynosi 64%.

Porównanie wyników tych dwóch badań i danych farmakokinetycznych otrzymanych w badaniach dorosłych wykazało, że zakres AUC_{0-24h} był bardzo zbliżony we wszystkich grupach wiekowych, w tym u dorosłych. Średnie wartości AUC_{0-24h} i C_{max} były również podobne w grupach dzieci w wieku poniżej 12 lat, chociaż stwierdzono tendencję do zmniejszania się średniej wartości AUC_{0-24h} i C_{max} we wszystkich przedziałach wiekowych dzieci, co wydaje się korelować z rosnącym wiekiem. Ta tendencja była bardziej wyraźna dla średnich wartości klirensu i okresu półtrwania ($t_{1/2}$). Jednak tego należało oczekiwać na podstawie populacyjnego modelu farmakokinetycznego, gdyż na wartość klirensu wpływają zmiany masy ciała, wzrost i czynność nerek, związane ze wzrastaniem pacjenta.

W poniższej tabeli podsumowano szacowane na modelu zakresy wartości AUC_{0-24h} gancyklowiru z tych dwóch badań, a także średnią i odchylenie standardowe AUC_{0-24h} , C_{max} , CL i $t_{1/2}$ dla odpowiedniego wieku dziecka w porównaniu z wynikami u dorosłych.

Parametr PK	Dorośli*	Dzieci i młodzież
--------------------	-----------------	--------------------------

	≥18 lat (n=160)	<4 miesiące (n=14)	4 miesiące do ≤2 lat (n=17)	>2 - <12 lat (n=21)	≥12 - 16 lat (n=25)
AUC_{0-24h} (µg·h/ml)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
Zakres AUC_{0-24h}	15,4 – 116,1	34 - 124	34 - 152	36 - 108	22 - 93
C_{max} (µg/ml)	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
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

* dane z raportu badania PV 16000

Dawkę walgancyklowiru podawaną raz na dobę w obu opisanych wyżej badaniach ustalono na podstawie powierzchni ciała (ang. *body surface area*, BSA) i klirensu kreatyniny Cl_{kr} wyliczonego według zmodyfikowanego wzoru Schwartza, i obliczono stosując algorytm dawkowania przedstawiony w punkcie 4.2.

Farmakokinetykę gancyklowiru po podaniu walgancyklowiru oceniano również w dwóch badaniach z udziałem noworodków i niemowląt z objawowym wrodzonym zakażeniem CMV. W pierwszym badaniu 24 noworodki w wieku od 8 do 34 dni otrzymywały dożylnie gancyklowir dwa razy na dobę w dawce 6 mg/kg mc. Następnie pacjentom podawano doustnie walgancyklowir w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego, w dawce od 14 do 20 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Całkowity czas leczenia wynosił 6 tygodni. Ekspozycja na gancyklowir po podawaniu walgancyklowiru w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego w dawce 16 mg/kg mc. dwa razy na dobę była porównywalna z ekspozycją uzyskiwaną u niemowląt otrzymujących dożylnie gancyklowir w dawce 6 mg/kg mc. dwa razy na dobę i u dorosłych otrzymujących dożylnie skuteczną dawkę 5 mg/kg mc.

W drugim badaniu 109 noworodków w wieku od 2 do 30 dni otrzymywało przez 6 tygodni walgancyklowir w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego w dawce 16 mg/kg mc. dwa razy na dobę, a następnie 96 spośród 109 uczestniczących w badaniu pacjentów przydzielono losowo do grupy, której podawano nadal walgancyklowir albo do grupy otrzymującej placebo przez 6 miesięcy. Jednak średnia wartość AUC_{0-12h} w tym badaniu była mniejsza niż wartość AUC_{0-12h} z badania pierwszego.

W poniższej tabeli przedstawiono średnie wartości AUC, C_{max}, t_{1/2} wraz z odchyleniem standardowym w porównaniu z wynikami u dorosłych:

Parametr PK	Dorośli	Dzieci (noworodki i niemowlęta)		
	Gancyklowir <i>iv.</i> dawka pojedyncza 5 mg/kg mc. (n=8)	Gancyklowir <i>iv.</i> dwa razy na dobę 6 mg/kg mc. (n=19)	Walgancyklowir <i>po.</i> dwa razy na dobę 16 mg/kg mc. (n=19)	Walgancyklowir <i>po.</i> dwa razy na dobę 16 mg/kg mc. (n=100)
AUC _{0-∞} (µg·h/ml)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC _{0-12h}	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40

($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)				
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$9,03 \pm 1,26$	$12,9 \pm 21,5$	$5,44 \pm 4,04$	-
$t_{1/2}$ (h)	$3,32 \pm 0,47$	$2,52 \pm 0,55$	$2,98 \pm 1,26$	$2,98 \pm 1,12$

Dane te są zbyt ograniczone, aby można było wyciągnąć wnioski dotyczące skuteczności lub zaleconego dawkowania u dzieci z wrodzonym zakażeniem CMV.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Walgancyklowir jest prolekiem gancyklowiru, więc działania obserwowane po podaniu gancyklowiru i po podaniu walgancyklowiru będą takie same. Toksyczność walgancyklowiru w badaniach nieklinicznych była taka sama, jak toksyczność gancyklowiru; działanie toksyczne występowało przy stężeniu gancyklowiru porównywalnym lub mniejszym od notowanego u ludzi otrzymujących dawki początkowe.

Stwierdzono zmiany nieodwracalne: gonadotoksyczność (ubytek komórek jąder) i nefrotoksyczność (mocznicza, zwyrodnienie komórek) oraz zmiany przemijające: mielotoksyczność (niedokrwistość, neutropenia, limfocytopenia) i toksyczne działanie na przewód pokarmowy (martwica komórek błony śluzowej).

Dalsze badania wykazały, że gancyklowir działa mutagennie, rakotwórczo, teratogennie, embriotoksycznie, aspermatogennie (tj. zaburzające płodność u mężczyzn) i hamuje płodność u kobiet.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon (typ B)
Powidon (K-30)
Kwas stearynowy 50

Otoczka *Opadry Pink 04F54165*:
Hypromeloza 15cP

Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 6000
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biała butelka z HDPE zawierająca zwitek waty, z zamknięciem z PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci i z uszczelnieniem, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 60 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Cipla (EU) Limited

Hillbrow House

Hillbrow Road

KT10 9NW Esher, Surrey

Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO