

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valganciclovir Teva, 450 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 496,3 mg walgancyklowiru chlorowodoru, co odpowiada 450 mg walgancyklowiru (*Valganciclovirum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletkę powlekana zawiera 6,365 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Owalne, różowe tabletkę powlekane ze ściętymi krawędziami i wytłoczeniem „93” po jednej stronie oraz „5465” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Valganciclovir Teva wskazany jest do początkowego i podtrzymującego leczenia cytomegalowirusowego (CMV) zapalenia siatkówki u dorosłych pacjentów z nabytym zespołem niedoboru odporności (AIDS).

Produkt leczniczy Valganciclovir Teva wskazany jest również w zapobieganiu chorobie CMV u niezakażonych wirusem cytomegalii dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia do 18 lat), którzy otrzymali przeszczepiany narząd mięszowy od dawcy zakażonego CMV.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Uwaga. Ścisłe stosowanie się do zaleceń dotyczących dawkowania jest konieczne, aby uniknąć przedawkowania produktu leczniczego (patrz punkty 4.4 i 4.9).

Walgancyklowir po podaniu doustnym jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru. Dawka doustna walgancyklowiru 900 mg dwa razy na dobę jest równoważna dawce dożylniej 5 mg/kg mc. gancyklowiru dwa razy na dobę.

Leczenie cytomegalowirusowego (CMV) zapalenia siatkówki

Dorośli

Leczenie początkowe cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki

U pacjentów z czynnym cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki zalecana jest dawka walgancyklowiru 900 mg (2 tabletkę Valganciclovir Teva 450 mg) podawana dwa razy na dobę przez okres 21 dni, w miarę możliwości podczas 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 nieczynnym cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki zalecana jest dawka walgancyklowiru 900 mg (2 tabletki Valganciclovir Teva 450 mg) podawana raz na dobę, w miarę możliwości podczas posiłków. Pacjenci, u których zapalenie siatkówki nasili się, mogą powtórzyć leczenie początkowe; należy jednak brać pod uwagę możliwość oporności wirusa na lek.

Zapobieganie chorobie CMV po przeszczepieniu narządu mięszonego

Dorośli

Zalecaną dawką dla biorców przeszczepu nerki jest 900 mg (2 tabletki 450 mg produktu leczniczego Valganciclovir Teva) raz na dobę. Dawkowanie należy rozpocząć w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuować do 100 dni po transplantacji. Profilaktyka może być kontynuowana do 200 dni po przeszczepieniu (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Dla pacjentów, którzy otrzymali przeszczep narządu mięszonego innego niż nerki, zalecaną dawką jest 900 mg (2 tabletki 450 mg produktu leczniczego Valganciclovir Teva) raz na dobę. Dawkowanie należy rozpocząć w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuować przez 100 dni po przeszczepieniu.

Kiedy to tylko możliwe, tabletki należy przyjmować w czasie posiłku.

Dzieci i młodzież

Dla dzieci (w wieku od urodzenia), którym przeszczepiono narząd mięszonego i u których występuje ryzyko rozwoju choroby CMV, zalecaną, podawaną raz na dobę dawkę produktu Valganciclovir Teva, oblicza się według poniższego wzoru, uwzględniającego powierzchnię ciała (BSA) oraz klirens kreatyniny (Cl_{krS}) wyliczony według wzoru Schwartza.

Dawka dla dziecka [mg] = 7 x BSA (wg wzoru Mostellera) x Cl_{krS} (wg wzoru Schwartza).

Jeśli klirens kreatyniny wyliczony metodą Schwartza jest większy niż 150 ml/min/1,73 m², należy do wzoru podstawić maksymalną wartość 150 ml/min/1,73 m²:

$$\text{powierzchnia ciała wg wzoru Mostellera: } BSA [m^2] = \sqrt{\frac{\text{wzrost [cm]} \times \text{masa [kg]}}{3600}}$$

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

gdzie k = 0,45* dla pacjentów w wieku <2 lat, 0,55 dla chłopców w wieku od 2 do 13 lat i dziewczynki w wieku od 2 do 16 lat oraz 0,7 dla chłopców w wieku od 13 do 16 lat. Pacjenci w wieku powyżej 16 lat – patrz dawkowanie u dorosłych.

Wartości k podano na podstawie oznaczania stężenia kreatyniny w surowicy metodą Jaffe'go i może być konieczna ich korekta, jeśli zastosowano metodę enzymatyczną.

*Dla wybranych subpopulacji należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie wartości k (np. u dzieci z małą masą urodzeniową).

U dzieci po przeszczepieniu nerki zalecaną, podawaną raz na dobę dawkę (7 x BSA x Cl_{krS}) należy zastosować w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i stosować do 200 dni po przeszczepieniu.

U dzieci po przeszczepieniu narządu mięszonego innego niż nerka, zalecaną, podawaną raz na dobę dawkę (7 x BSA x Cl_{krS}) należy zastosować w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i stosować do 100 dni

po przeszczepieniu.

Każdą wyliczoną dawkę należy zaokrąglić w górę do najbliższej wielokrotności 25 mg. Jeśli wyliczona dawka przekracza 900 mg, należy podać dawkę maksymalną 900 mg. Zalecaną postacią farmaceutyczną jest zawiesina doustna, gdyż umożliwia podawanie leku w dawce wyliczonej wg powyżej podanego wzoru. Jednak można stosować również tabletki powlekane Valganciclovir Teva, jeżeli wyliczona dawka różni się nie więcej niż o 10% od dawki możliwej do podania za pomocą tabletek oraz jeśli pacjent może połknąć tabletkę. Na przykład, jeśli wyliczona dawka mieści się w przedziale między 405 mg a 495 mg, można podać 1 tabletkę 450 mg.

Zalecane jest regularne kontrolowanie stężenia kreatyniny w surowicy, branie pod uwagę zmian we wzroście oraz masie ciała i dostosowywanie zgodnie z tym dawki przez okres stosowania zapobiegawczego produktu.

Szczególne zalecenia dotyczące dawkowania

Zaburzenia czynności nerek

Należy dokładnie kontrolować stężenie kreatyniny w surowicy lub klirens kreatyniny. Konieczne jest dostosowanie dawki w zależności od klirensu kreatyniny (Cl_{kr}), jak pokazano w tabeli poniżej (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Klirens kreatyniny [ml/min] można wyliczyć szacunkowo na podstawie jej stężenia w surowicy, za pomocą następujących wzorów:

$$\text{U mężczyzn: } Cl_{kr} = \frac{(140 - \text{wiek [lata]}) \times (\text{masa ciała [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy [mikromol/l]})}$$

$$\text{U kobiet: } Cl_{kr} = 0,85 \times \text{wartość } Cl_{kr} \text{ u mężczyzn}$$

Cl_{kr} [ml/min]	Dawka początkowa walgancyklowiru	Dawka podtrzymująca lub zapobiegawcza walgancyklowiru
≥ 60	900 mg (2 tabletki) 2 razy na dobę	900 mg (2 tabletki) raz na dobę
40–59	450 mg (1 tabletkę) 2 razy na dobę	450 mg (1 tabletkę) raz na dobę
25–39	450 mg (1 tabletkę) 1 raz na dobę	450 mg (1 tabletkę) co 2 doby
10–24	450 mg (1 tabletkę) co 2 doby	450 mg (1 tabletkę) 2 razy w tygodniu
<10	niezalecana	niezalecana

Hemodializa:

Dla pacjentów dializowanych ($Cl_{kr} < 10$ ml/min) nie można podać zaleceń dotyczących właściwego dawkowania. Dlatego też pacjentom tym nie należy podawać produktu leczniczego Valganciclovir Teva (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Niewydolność wątroby

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Valganciclovir Teva w grupie pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Valganciclovir Teva w leczeniu cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki (CMV) u dzieci nie były oceniane w odpowiednich badaniach klinicznych przeprowadzanych z grupą kontrolną. Obecnie dostępne dane zawarte są w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można wskazać zaleceń dotyczących dawkowania.

Dawkowanie u dzieci po przeszczepieniu narządu mięszzowego jest dobierane indywidualnie, w zależności od czynności nerek, wzrostu i masy ciała pacjenta.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego w tej grupie pacjentów.

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

Przed rozpoczęciem leczenia - patrz punkt 4.4.

Jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Valganciclovir Teva nastąpi znaczne zmniejszenie liczby krwinek, należy rozważyć podawanie czynników krwiotwórczych i (lub) przerwanie podawania leku (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Valganciclovir Teva podaje się doustnie i w miarę możliwości należy go przyjmować podczas posiłków (patrz punkt 5.2).

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Tabletek nie należy przełamywać ani kruszyć. Valganciclovir Teva uważany jest za produkt leczniczy potencjalnie teratogeny i rakotwórczy dla ludzi, dlatego 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, należy umyć dokładnie miejsce kontaktu wodą i mydłem, przemyć dokładnie oczy jałową wodą lub w razie jej braku, zwykłą wodą.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na walgancyklowir, gancyklowir lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ponieważ budowa chemiczna walgancyklowiru (substancji czynnej produktu Valganciclovir Teva) jest podobna do acyklowiru i walacyklowiru, istnieje możliwość nadwrażliwości krzyżowej na te substancje. Dlatego też stosowanie produktu leczniczego Valganciclovir Teva jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na acyklowir i walacyklowir.

Podawanie produktu leczniczego Valganciclovir Teva jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia walgancyklowirem konieczne jest poinformowanie pacjenta o możliwym działaniu szkodliwym na płód. W badaniach na zwierzętach gancyklowir wykazywał działanie mutagenne, teratogenne, aspermatogenne, rakotwórcze oraz zmniejszał płodność samic. Należy zatem wziąć pod uwagę, że produkt leczniczy Valganciclovir Teva może być teratogeny i karcinogeny dla człowieka i może powodować wady wrodzone i nowotwory (patrz punkt 5.3). Uważa się także, że produkt leczniczy Valganciclovir Teva może powodować 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 środki antykoncepcyjne, chyba że jest pewne, że partnerka nie zajdzie w ciążę (patrz punkty 4.6, 4.8 i 5.3).

Walgancyklowir może wykazywać odległe działania rakotwórcze i toksyczne na rozrodczość.

U pacjentów stosujących produkt leczniczy Valganciclovir Teva (i gancyklowir) obserwowano ciężką

leukopenię, neutropenię, niedokrwistość, trombocytopenię, 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, albo stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 8 g/dl (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Jeśli stosowanie zapobiegawcze przedłuża się powyżej 100 dni, należy wziąć pod uwagę ryzyko rozwoju leukopenii i neutropenii (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.1).

Valganciclovir Teva należy stosować ostrożnie u pacjentów z uprzednio występującym niedoborem krwinek lub przebyłym w przeszłości polekowym niedoborem krwinek oraz u pacjentów poddawanych radioterapii.

W czasie leczenia zaleca się ścisłą kontrolę morfologii krwi i wzoru odsetkowego krwinek oraz liczby płytek. Dokładniejsza kontrola parametrów hematologicznych może być wskazana u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i dzieci, nie rzadziej niż przy każdej wizycie w ośrodku transplantacyjnym. Jeśli rozwinie się ciężka leukopenia, neutropenia, niedokrwistość i (lub) małopłytkowość, zaleca się zastosowanie czynników krwiotwórczych i (lub) przerwanie podawania produktu leczniczego (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Biodostępność gancyklowiru po podaniu pojedynczej dawki 900 mg walgancyklowiru wynosi około 60%, a około 6% po podaniu doustnym 1000 mg gancyklowiru (w postaci kapsułek). Nadmierne narażenie na działanie gancyklowiru może wiązać się z zagrażającymi życiu reakcjami niepożądanymi. Dlatego też zaleca się ściśle przestrzeganie ustalonego dawkowania w czasie rozpoczynania kuracji, w czasie zmiany leczenia początkowego na podtrzymujące oraz w czasie ewentualnej zmiany leczenia doustnego gancyklowirem na walgancyklowir, ponieważ gancyklowiru w kapsułkach nie można zastępować tabletkami Valganciclovir Teva w stosunku 1:1. Należy ostrzec pacjentów, którzy poprzednio leczeni byli gancyklowirem, przed niebezpieczeństwem przedawkowania, jeśli przyjmą więcej niż zalecono tabletek produktu leczniczego Valganciclovir Teva (patrz punkty 4.2 i 4.9).

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek dawkowanie należy zmodyfikować w zależności od klirensu kreatyniny (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Produktu leczniczego Valganciclovir Teva nie należy stosować u pacjentów poddawanych hemodializie (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Notowano występowanie drgawek u pacjentów, którym podawano równocześnie imipenem z cylastatyną i gancyklowir. Nie należy stosować produktu leczniczego Valganciclovir Teva jednocześnie z imipenem i cylastatyną, chyba że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

Pacjentów, u których produkt leczniczy Valganciclovir Teva stosowany jest równocześnie z (a) dydanozyną, (b) produktami leczniczymi o znanym działaniu mielosupresyjnym (np. zydowudyną) lub (c) substancjami zaburzającymi czynność nerek, należy uważnie kontrolować, czy nie mają objawów dodatkowego działania toksycznego (patrz punkt 4.5).

Badanie kliniczne z grupą kontrolną z walgancyklowirem stosowanym w zapobieganiu chorobie wywołanej wirusem CMV u pacjentów po przeszczepach, szczegółowo opisane w punkcie 5.1, nie zawiera danych o pacjentach po przeszczepieniu płuc lub jelit. Dlatego doświadczenie u pacjentów z tego typu przeszczepem jest ograniczone.

Valganciclovir Teva zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje produktów leczniczych z walgancyklowirem

Nie przeprowadzono badań *in vivo* dotyczących interakcji produktów leczniczych z produktem leczniczym Valganciclovir Teva. Ponieważ walgancyklowir jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru, oczekuje się, że interakcje walgancyklowiru z innymi lekami będą podobne do obserwowanych w przypadku gancyklowiru.

Interakcje produktów leczniczych z gancyklowirem

Imipenem z cylastatyną

Zgłaszano występowanie drgawek u pacjentów, u których równocześnie z gancyklowirem podawano imipenem z cylastatyną. Tych produktów leczniczych nie należy stosować równocześnie, chyba że potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem (patrz punkt 4.4).

Probenecyd

Równoczesne podawanie probenecydu i doustnie stosowanego gancyklowiru prowadziło do istotnego statystycznie zmniejszenia wartości klirensu nerkowego gancyklowiru (o 20%), a tym samym – do istotnego statystycznie zwiększenia ekspozycji na produkt leczniczy (o 40%). Zmiany te wynikają z interakcji, w której dwie substancje współzawodniczą w procesie wydzielania kanalikowego w nerkach. Dlatego należy uważnie obserwować, czy u pacjentów otrzymujących równocześnie probenecyd i produkt leczniczy Valganciclovir Teva nie występują objawy toksyczności gancyklowiru.

Wpływ gancyklowiru na inne leki

Zydowudyna

Zastosowanie zydowudyny razem z doustnie podawanym gancyklowirem prowadziło do niewielkiego (17%), lecz istotnego statystycznie zwiększenia AUC zydowudyny. Równoczesne podawanie zydowudyny przyczyniało się również do statystycznie nieistotnej tendencji do zmniejszania się stężeń gancyklowiru. Jednak, ponieważ zarówno zydowudyna, jak i gancyklowir, mogą potencjalnie powodować neutropenię i niedokrwistość, skojarzone leczenie pełnymi dawkami może nie być tolerowane przez niektórych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Dydanozyna

Równoczesne stosowanie gancyklowiru (zarówno dożylnie, jak i doustnie) oraz dydanozyny powodowało zwiększenie stężeń dydanozyny w osoczu. Po doustnym zastosowaniu gancyklowiru w dawkach 3 i 6 g/dobę obserwowano zwiększenie wartości AUC dydanozyny o 84% do 124%. Podobnie, po dożylnym podaniu dawek 5 i 10 mg/kg mc. na dobę obserwowano zwiększenie wartości AUC dydanozyny 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).

Mykofenolan mofetylu

Opierając się na wynikach badania po podaniu pojedynczym zalecanej dawki dożylniej gancyklowiru i doustnej dawki mykofenolanu mofetylu (ang. mycophenolate mofetil, MMF) oraz znanego wpływu zaburzonej czynności nerek na farmakokinetykę MMF i gancyklowiru, podczas równoczesnego stosowania tych dwóch substancji (które współzawodniczą w procesie wydalania kanalikowego w nerkach) należy spodziewać się zwiększenia stężeń fenolowego glukuronidu kwasu mykofenolowego (ang. phenolic glucuronide of mycophenolic acid, MPAG) i gancyklowiru. Ponieważ jednocześnie nie są spodziewane istotne zmiany farmakokinetyki kwasu mykofenolowego (ang. mycophenolic acid, MPA), nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania MMF. Jeśli gancyklowir i MMF stosowane są równocześnie u chorych z zaburzoną czynnością nerek, dawkowanie gancyklowiru należy monitorować, a pacjent powinien znajdować się pod ścisłą obserwacją. Zarówno MMF jak i gancyklowir mogą spowodować wystąpienie neutropenii i leukopenii, dlatego należy kontrolować, czy u pacjentów nie występują nasilone objawy toksyczności.

Stawudyna

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

Trimetoprym

Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych po równoczesnym podaniu trimetoprymu i doustnej postaci gancyklowiru. Pomimo to istnieje możliwość nasilenia toksyczności, ponieważ obie substancje hamują czynność szpiku kostnego. Dlatego równocześnie stosować te substancje można tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają istniejące ryzyko.

Inne przeciwwretrowirusowe produkty lecznicze

Jest mało prawdopodobne aby walgancyklowir w stężeniach leczniczych działał antagonistycznie lub synergicznie na hamowanie zarówno HIV – podczas jednoczesnego stosowania z gancyklowirem, jak i CMV – podczas jednoczesnego stosowania z różnymi przeciwwretrowirusowymi produktami leczniczymi. Interakcje metaboliczne, np. z inhibitorami proteazy i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (ang. non nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTI) są mało prawdopodobne, ponieważ cytochrom P450 nie bierze udziału ani w metabolizmie walgancyklowiru, ani gancyklowiru.

Inne możliwe interakcje z produktami leczniczymi

Działanie toksyczne może się nasilić, jeśli walgancyklowir jest podawany równocześnie lub bezpośrednio przed przyjęciem czy po przyjęciu innych produktów leczniczych hamujących replikację w populacjach szybko dzielących się komórek, takich jak występujące w szpiku kostnym, jądrach, warstwie rozrodczej skóry i błonie śluzowej przewodu pokarmowego. Do tych produktów leczniczych należą dapson, pentamidyna, flucytozyna, winkrystyna, winblastyna, adriamycyna, amfoterycyna B, połączenie trimetoprymu i sulfonamidu, analogi nukleozydów i hydroksymocznik.

Ponieważ gancyklowir jest wydalany przez nerki (patrz punkt 5.2), jego toksyczność może się nasilać podczas równoczesnego stosowania walgancyklowiru z lekami, które zmniejszają klirens nerkowy gancyklowiru, powodując zwiększenie jego stężenia w organizmie. Klirens nerkowy gancyklowiru może być zmniejszony w dwóch mechanizmach: (a) nefrotoksyczność spowodowana takimi substancjami, jak cydofowir i foskarnet, oraz (b) kompetycyjne hamowanie aktywnego wydzielania kanalikowego w nerkach, np. przez inne analogi nukleozydów.

Dlatego też wszystkie takie produkty lecznicze można stosować równocześnie z walgancyklowirem jedynie wówczas, jeżeli spodziewana korzyść przewyższa ryzyko (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania walgancyklowiru u kobiet w ciąży. Jego aktywny metabolit, gancyklowir, szybko przenika przez łożysko ludzkie. Biorąc pod uwagę farmakologiczny mechanizm działania i toksyczny wpływ gancyklowiru na reprodukcję obserwowany w doświadczeniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3), można spodziewać się działania teratogennego u ludzi.

Produktu leczniczego Valganciclovir Teva nie należy podawać kobietom w ciąży, chyba że korzyść terapeutyczna dla matki przewyższa potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy gancyklowir przenika do mleka, jednak nie można wykluczyć możliwości wydzielania gancyklowiru z mlekiem i wywoływania ciężkich działań niepożądanych u karmionego niemowlęcia. Dlatego konieczne jest przerwanie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania w okresie leczenia skutecznych metod antykoncepcji. Mężczyzn należy poinformować, aby w okresie leczenia i przez co najmniej 90 dni później, stosowali mechaniczne metody antykoncepcji, chyba że jest pewne, że partnerka nie zajdzie w ciążę (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

W czasie leczenia produktem leczniczym Valganciclovir Teva i (lub) gancyklowirem mogą wystąpić drgawki, nadmierne uspokojenie, zawroty głowy, bezład i (lub) stany splątania. Jeśli wystąpią takie objawy, mogą one zaburzać zdolność wykonywania zadań wymagających uwagi, takich jak prowadzenie pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Walgancyklowir jest prolekiem gancyklowiru, który po podaniu doustnym jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru. Można się spodziewać, że wszelkie działania niepożądane związane z przyjmowaniem gancyklowiru będą również występować w przypadku walgancyklowiru. Wszystkie działania niepożądane zaobserwowane w związku z podawaniem walgancyklowiru w badaniach klinicznych obserwowano uprzednio podczas podawania gancyklowiru. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas stosowania walgancyklowiru były neutropenia, niedokrwistość oraz biegunka.

Podawanie walgancyklowiru związane jest z większym ryzykiem występowania biegunki niż podanie dożylnie gancyklowiru. Dodatkowo stosowanie walgancyklowiru jest związane z większym ryzykiem wystąpienia neutropenii i leukopenii niż podanie doustne gancyklowiru.

Ciężka neutropenia (<500 komórek/ μ l) była obserwowana częściej u pacjentów z zapaleniem siatkówki wywołanym przez wirus CMV, leczonych walgancyklowirem, niż u pacjentów po przeszczepieniu narządów miąższowych, otrzymujących walgancyklowir.

Częstość występowania działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych dotyczących walgancyklowiru i gancyklowiru w postaci doustnej lub dożylnej przedstawiono w poniższej tabeli. Wymienione działania niepożądane obserwowano w badaniach klinicznych u pacjentów z AIDS w leczeniu początkowym lub podtrzymującym zapalenia siatkówki wywołanego wirusem CMV lub u pacjentów z przeszczepami wątroby, nerek lub serca w zapobieganiu chorobie wywołanej przez CMV. Określenie (ciężki) umieszczane w nawiasach w tabeli oznacza, że dane działanie niepożądane obserwowano ze wskazaną częstością zarówno w nasileniu lekkim (umiarkowanym), jak i ciężkim (zagrożającym życiu).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		kandydoza jamy ustnej, posocznica (bakteriemia lub wiremia), zapalenie tkanki łącznej, zakażenie układu moczowego		

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	(ciężka) neutropenia, niedokrwistość	ciężka niedokrwistość, (ciężka) trombocytopenia, (ciężka) leukopenia, (ciężka) pancytopenia	uszkodzenie czynności szpiku kostnego	anemia aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje anafilaktyczne	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zmniejszenie łaknienia, jadłowstręt		
Zaburzenia psychiczne		depresja, lęk, splątanie, zaburzenia logicznego myślenia	pobudzenie, zaburzenia psychotyczne, halucynacje	
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy, bezsenność, zaburzenia odczuwania smaku, osłabienie czucia smaku, parestezja, hipostezja, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, drgawki	drzenie	
Zaburzenia oka		obrzęk płamki żółtej, odklejenie siatkówki, zmętnienia w ciele szklistym, ból oka	zaburzenia widzenia, zapalenie spojówek	
Zaburzenia ucha i błędnika		ból ucha	głuchota	
Zaburzenia serca			arytmia	
Zaburzenia naczyniowe			niedociśnienie tętnicze	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność	kaszel		
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	nudności, wymioty, ból brzucha, ból nadbrzusza, niestrawność, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, utrudnione połykanie	rozdęcie brzucha, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie trzustki	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		(ciężkie) zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie we krwi aktywności fosfatazy alkalicznej i (lub) aminotransferazy asparaginianowej	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		zapalenie skóry, nocne poty, świąd	łysienie, pokrzywka, sucha skóra	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle pleców, bóle mięśni, bóle stawów, skurcze mięśni		

Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zmniejszenie klirensu kreatyniny, zaburzenie czynności nerek	krwiomocz, niewydolność nerek	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			bezpłodność u mężczyzn	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie, gorączka, dreszcze, ból, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, osłabienie		
Badania diagnostyczne		zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi		

Ciężka trombocytopenia może być związana z krwawieniem zagrażającym życiu.

Odwarstwienie siatkówki odnotowano jedynie u chorych na AIDS leczonych walgancyklowirem na cytomegalowirusowe (CMV) zapalenie siatkówki.

Dzieci i młodzież

Badania nad walgancyklowirem przeprowadzono w grupie 179 dzieci po przeszczepieniu narządu mięszowego, z ryzykiem rozwoju choroby CMV (w wieku od 3 tygodni do 16 lat), oraz u 133 noworodków z objawową wrodzoną chorobą CMV (w wieku od 2 do 31 dni); okres narażenia na działanie gancyklowiru mieścił się w przedziale od 2 do 200 dni.

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

Ogólny profil bezpieczeństwa po przeszczepieniu narządu mięszowego u dzieci był podobny jak u dorosłych. Jednak niektóre działania niepożądane, takie jak: zakażenia górnych dróg oddechowych, gorączka, ból brzucha i bezmocz, które mogą być charakterystyczne dla populacji dzieci i młodzieży, zgłaszano częściej u dzieci niż u dorosłych. Neutropenię również zgłaszano nieco częściej w dwóch badaniach klinicznych u dzieci po przeszczepieniu narządu mięszowego, niż u dorosłych, jednak u dzieci i młodzieży nie było związku między występowaniem neutropenii a częstością zdarzeń niepożądanych związanych z zakażeniami.

U dzieci po przeszczepieniu nerki, wydłużenie stosowania walgancyklowiru zapobiegawczego do 200 dni nie było związane z ogólnym zwiększeniem się częstości zdarzeń niepożądanych. Częstość ciężkiej neutropenii (<500 neutrofilii/ μ l) była większa u dzieci po przeszczepieniu nerki leczonych do 200. dnia niż u dzieci leczonych do 100. dnia oraz w porównaniu do dorosłych biorców nerki leczonych do 100. dnia lub do 200. dnia (patrz punkt 4.4).

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące noworodków i niemowląt z objawowym wrodzonym zakażeniem CMV leczonych walgancyklowirem, jednak bezpieczeństwo stosowania wydaje się być spójne ze znanym profilem 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, PL-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 zejściem śmiertelnym, zahamowanie czynności szpiku kostnego (aplazja szpiku) po kilku dniach podawania dawek co najmniej dziesięciokrotnie większych niż zalecane u tego pacjenta stosownie do stopnia zaburzenia czynności nerek (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 nawodnienie mogą wpływać korzystnie na zmniejszenie stężenia leku w osoczu u pacjentów, którym podano zbyt dużą dawkę walgancyklowiru (patrz punkt 5.2).

Doświadczenie związane z przedawkowaniem dożyłnej postaci gancyklowiru

Notowano przedawkowanie gancyklowiru podawanego dożylnie podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. W niektórych przypadkach nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych. U większości pacjentów wystąpiły jedno lub kilka z poniższych zdarzeń niepożądanych:

- toksyczny wpływ na układ krwiotwórczy: pancytopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, aplazja szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia, granulocytopenia;
- toksyczny wpływ na wątrobę: zapalenie wątroby, zaburzenie czynności wątroby;
- toksyczny wpływ na nerki: nasilenie krwimoczu u pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek, ostra niewydolność nerek, podwyższenie 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: nukleozydy i nukleotydy (bez inhibitorów odwrotnej transkryptazy); kod ATC: J05A B14.

Mechanizm działania

Walgancyklowir jest L-walilowym estrem gancyklowiru (prolekiem). Po podaniu doustnym, walgancyklowir jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru przez jelitowe i wątrobowe esterazy. Gancyklowir jest syntetycznym analogiem 2'-deoksyganozyny i hamuje replikację herpeswirusów *in vitro* i *in vivo*. Wrażliwe na walgancyklowir wirusy wywołujące zakażenia u ludzi, to wirus cytomegalii (ang. human cytomegalovirus, HCMV), wirus opryszczki pospolitej typu 1 i 2 (ang. herpes simplex virus, HSV: HSV-1 i HSV-2), ludzki wirus opryszczki typu 6, 7 i 8 (ang. human herpes virus, HHV: HHV-6, HHV-7 i HHV-8), wirus Epsteina i Barr (EBV), wirus ospy wietrznej i półpaśca (ang. varicella zoster virus, VZV) i wirus zapalenia wątroby typu B (ang. hepatitis B virus, HBV).

W komórkach zakażonych wirusem CMV gancyklowir jest początkowo fosforylowany przez wirusową kinazę białkową pUL97 do monofosforanu gancyklowiru. Dalsza fosforylacja, zachodząca z udziałem kilku komórkowych kinaz, prowadzi do wytworzenia trifosforanu gancyklowiru, który jest następnie powoli metabolizowany wewnątrzkomórkowo. Wykazano, że dochodzi do tego w komórkach zakażonych wirusami HSV i HCMV, w których okres półtrwania leku, po usunięciu zewnątrzkomórkowego gancyklowiru, wynosi odpowiednio 18 oraz od 6 do 24 godzin. Ponieważ

fosforylacja zależy w znacznym stopniu od kinazy wirusowej, fosforylacja gancyklowiru następuje przede wszystkim w komórkach zakażonych wirusem.

Działanie wirusostatyczne gancyklowiru wynika z hamowania syntezy DNA wirusa w dwóch mechanizmach: (a) kompetycyjnego zahamowania wbudowywania trifosforanu deoksyguanozyny do łańcucha DNA wirusa z udziałem polimerazy DNA oraz (b) wbudowywania trifosforanu gancyklowiru do DNA wirusa, powodujące zahamowanie lub znaczne ograniczenie wydłużania łańcucha wirusowego DNA.

Działanie przeciwwirusowe

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*, mierzone jako IC₅₀ gancyklowiru w odniesieniu do CMV, mieści się w zakresie od 0,08 µM (0,02 µg/ml) do 14 µM (3,5 µg/ml).

Kliniczne działanie przeciwwirusowe walgancyklowiru wykazano podczas leczenia pacjentów z AIDS ze świeżo rozpoznany cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki (badanie kliniczne WV15376). Zaobserwowano zmniejszenie odsetka pacjentów wydalających CMV w moczu z 46% (32/69) na początku badania do 7% (4/55) wśród leczonych produktem leczniczym Valganciclovir Teva przez 4 tygodnie.

Skuteczność kliniczna

Dorośli

Leczenie cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki

W jednym z badań, pacjentów ze świeżo rozpoznany cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki przydzielano losowo do grup otrzymujących dawki początkowe 900 mg 2 razy na dobę walgancyklowiru lub dożylnie gancyklowir podawany 2 razy na dobę w dawkach 5 mg/kg mc. Odsetki pacjentów z udokumentowaną fotograficznie progresją cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki w 4. tygodniu leczenia były porównywalne w obu grupach terapeutycznych: 7/70 i 7/71 pacjentów z progresją odpowiednio w grupie leczonej gancyklowirem i walgancyklowirem.

Po zakończeniu leczenia początkowego u wszystkich pacjentów wdrożono leczenie podtrzymujące walgancyklowirem podawanym w dawce 900 mg na dobę. Średni czas (mediana) od momentu randomizacji do wystąpienia progresji cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki w grupie otrzymującej dawkę początkową i podtrzymującą walgancyklowiru wyniósł 226 (160) dni, a w grupie otrzymującej dożylnie dawkę początkową gancyklowiru i dawkę podtrzymującą walgancyklowiru - 219 (125) dni.

Zapobieganie chorobie wywołanej przez CMV u pacjentów po przeszczepieniu narządu

W badaniu z podwójnie ślełą próbą, z podwójnym symulowaniem i aktywną substancją porównawczą, uczestniczyli pacjenci po przeszczepieniu serca, wątroby i nerek (pacjenci po przeszczepieniu płuca i po przeszczepieniu żołądka lub jelita nie uczestniczyli w badaniu), z dużym ryzykiem wystąpienia choroby wywołanej przez CMV (D+/R-), którzy otrzymywali albo walgancyklowir (900 mg, raz na dobę) lub doustnie gancyklowir (1000 mg trzy razy na dobę). Badanie rozpoczęto w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuowano przez do 100 dni po transplantacji. Częstość występowania choroby wywołanej przez CMV (zespół CMV wraz z inwazyjnym zakażeniem tkanek) badana przez 6 pierwszych miesięcy po przeszczepieniu wyniosła odpowiednio 12,1% u pacjentów stosujących walgancyklowir (n=239) i 15,2% u pacjentów (n=125) stosujących doustnie gancyklowir. Znacząca większość przypadków wystąpiła po zaprzestaniu profilaktyki (po dniu 100.) i notowano je znacznie później w grupie pacjentów otrzymujących walgancyklowir niż w grupie pacjentów otrzymujących doustnie gancyklowir. Częstość wystąpienia ostrego odrzucenia przeszczepu w ciągu pierwszych 6 miesięcy wynosiła 29,7% u pacjentów z grupy otrzymującej walgancyklowir i 36,0% u pacjentów otrzymujących doustnie gancyklowir. Częstość utraty przeszczepów w obu grupach była podobna i wynosiła 0,8% pacjentów.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa wydłużenia okresu stosowania zapobiegawczego walgancyklowiru ze 100 do 200 dni po przeszczepieniu, u 326 pacjentów po przeszczepieniu nerki z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia choroby wywołanej przez CMV (D+/B-) przeprowadzono badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą, z grupą kontrolną placebo. Pacjenci byli przydzieleni losowo (w stosunku 1:1) do ramion badania i rozpoczęli przyjmowanie tabletek walgancyklowiru (900 mg raz na dobę) w ciągu 10 dni po przeszczepieniu, po czym kontynuowali stosowanie zapobiegawcze albo do 200. dnia po przeszczepieniu, albo do 100. dnia po przeszczepieniu, a przez kolejne 100 dni otrzymywali placebo.

Odsetek pacjentów, u których rozwinęła się choroba wywołana przez CMV w czasie pierwszych 12 miesięcy po przeszczepieniu przedstawia poniższa tabela.

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

	Walgancyklowir 900 mg raz na dobę 100 dni (N = 163)	Walgancyklowir 900 mg raz na dobę 200 dni (N = 155)	Różnice między badanymi grupami
Pacjenci z potwierdzoną lub podejrzaną chorobą wywołaną przez 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 wywołaną przez CMV	60 (36,8%) [29,4%; 44,7%]	25 (16,1%) [10,7%; 22,9%]	20,7% [10,9%; 30,4%]

¹ Choroba wywołana przez CMV jest określana jako zespół CMV lub inwazyjna choroba wywołana przez CMV.

² Potwierdzona choroba wywołana przez CMV oznacza klinicznie potwierdzony przypadek choroby wywołanej przez CMV. Podejrzewana choroba wywołana przez CMV oznacza brak oceny w 52 tygodniu i brak potwierdzenia choroby wywołanej przez CMV do tego czasu.

^A Wyniki badania po 24 miesiącach są spójne z wynikami po 12 miesiącach: częstość przypadków potwierdzonej lub podejrzananej choroby wywołanej przez CMV wynosiła 48,5% w ramieniu 100-dniowej profilaktyki w porównaniu do 34,2% w ramieniu 200-dniowej profilaktyki; różnica pomiędzy badanymi grupami wynosiła 14,3% [3,2 %; 25,3%]. ITT oznacza „według zamierzonego leczenia” (ang. intention-to-treat).

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

Przeżycie przeszczepu, jak również częstość ostrego odrzucania potwierdzonego biopsją były podobne w obydwu grupach badanych. Dwunastomiesięczne przeżycie przeszczepu wynosiło 98,2% (160/163) w 100-dniowym schemacie dawkowania leku i 98,1% (152/155) w schemacie 200-dniowym. Do 24. miesiąca po przeszczepieniu zgłoszono 4 dodatkowe przypadki odrzucania przeszczepu, wszystkie w 100-dniowym schemacie dawkowania. Częstość ostrego odrzucania potwierdzonego biopsją w ciągu 12 miesięcy po przeszczepieniu była na poziomie 17,2% (28/163) w 100-dniowym schemacie dawkowania i 11,0% (17/155) w schemacie 200-dniowym. Do 24. miesiąca po przeszczepieniu zgłoszono 1 dodatkowy przypadek w 200-dniowym schemacie dawkowania.

Oporność wirusa na lek

W wyniku przedłużonego stosowania walgancyklowiru może dojść do rozwoju oporności CMV na gancyklowir w mechanizmie selekcji wirusów ze zmutowanym genem kinazy białka wirusowego (UL97), warunkującej monofosforylację gancyklowiru i (lub) genem polimerazy wirusowej (UL54). Wirusy z mutacją UL97 są odporne wyłącznie na gancyklowir, podczas gdy wirusy z mutacją genu UL54 mogą wykazywać krzyżową oporność na inne leki przeciwwirusowe działające również na polimerazę wirusa.

Leczenie cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki

Genotypowa analiza CMV w leukocytach wielojądrzastych (ang. polymorphonuclear leukocytes, PMNL) wyizolowanych od 148 pacjentów z zapaleniem siatkówki wywołanym przez CMV, biorących udział w jednym z badań klinicznych wykazała, że 2,2%, 6,5%, 12,8% i 15,3% zawiera mutacje UL97

odpowiednio po 3, 6, 12 i 18 miesiącach leczenia walgancyklowirem.

Zapobieganie chorobie wywołanej przez CMV po przeszczepieniu narządów

Badanie z produktem leczniczym, zawierającym aktywną substancję czynną

Oporność na gancyklowir zbadano za pomocą analizy genotypu wirusa CMV w uzyskanych próbkach PMNL (1) w 100. dniu (koniec profilaktycznego podawania leku) oraz (2) w przypadkach, w których podejrzewa się chorobę CMV w okresie 6 miesięcy po przeszczepieniu. Spośród 245 pacjentów włączonych do grupy otrzymującej walgancyklowir, w 100. dniu w dostępnych do badania próbkach pochodzących od 198 pacjentów nie stwierdzono mutacji wywołujących oporność na gancyklowir. Natomiast w grupie pacjentów otrzymujących doustnie gancyklowir, stwierdzono 2 przypadki oporności na gancyklowir w 103 przebadanych próbach (1,9%).

W grupie 245 pacjentów przyporządkowanych losowo do grupy otrzymującej walgancyklowir przebadano próbki od 50 pacjentów z podejrzeniem choroby CMV i nie stwierdzono wystąpienia mutacji oporności na lek. Wśród 127 pacjentów przyporządkowanych losowo do grupy otrzymującej gancyklowir przebadano próbki od 29 pacjentów z podejrzeniem choroby CMV, wśród nich stwierdzono 2 przypadki mutacji oporności na lek, z czego wynika, że częstość występowania oporności wynosi 6,9%.

Badanie wydłużenia czasu podawania zapobiegawczego 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, u których potwierdzono chorobę CMV do 12 miesiąca (52 tygodni) po przeszczepieniu. U 3 pacjentów w każdej z badanych grup stwierdzono mutację skutkującą opornością na gancyklowir.

Dzieci i młodzież

Leczenie zapalenia siatkówki

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przeprowadzania badań walgancyklowiru we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażenia CMV u pacjentów z niedoborem odporności (informacje o stosowaniu u dzieci – patrz punkt 4.2).

Zapobieganie chorobie CMV po przeszczepieniu narządu

W badaniu II fazy z oceną w właściwości farmakokinetycznych i bezpieczeństwa stosowania u dzieci po przeszczepieniu narządów mięszowych (w wieku od 4 miesięcy do 16 lat, n = 63), otrzymujących walgancyklowir raz na dobę do 100 dni zgodnie z wzorem określającym dawkę, wykazano, że całkowity wpływ leku na organizm jest podobny do obserwowanego u dorosłych (patrz punkt 5.2). Okres obserwacji po leczeniu trwał 12 tygodni. Na początku status serologiczny CMV u dawców i biorców przedstawiał się następująco: D+ i R- u 40%, D+ i R+ u 38%, D- i R+ u 19% i D- i R- u 3% pacjentów. Wiremię CMV stwierdzono u 7 pacjentów. Obserwowane działania niepożądane były podobne do stwierdzonych u dorosłych (patrz punkt 4.8).

W badaniu IV fazy, dotyczącym tolerancji u dzieci po przeszczepieniu nerki (w wieku od 1 do 16 lat, n=57), otrzymujących walgancyklowir raz na dobę do 200 dni zgodnie z opisanym algorytmem (patrz punkt 4.2), wykazano małą częstość CMV. Obserwacja po zakończeniu leczenia trwała przez 24 tygodnie. Na początku badania status serologiczny D/R przedstawiał się następująco: D+/R+ u 45%, D+/R- u 39%, D-/R+ u 7%, D-/R- u 7% i ND/R+ u 2% pacjentów. Występowanie CMV we krwi stwierdzono u 3 pacjentów, a u jednego pacjenta podejrzewano zespół CMV, niepotwierdzony w badaniu CMV PCR w laboratorium centralnym. Obserwowane działania niepożądane były zbliżone do występujących u dorosłych (patrz punkt 4.8).

Dane te są podstawą zarówno ekstrapolacji na populację dzieci wyników skuteczności uzyskanych u dorosłych, jak i dawkowania zalecanego u dzieci.

W badaniu fazy I, dotyczącym farmakokinetyki i bezpieczeństwa u pacjentów po przeszczepieniu serca (w wieku od 3 tygodni do 125 dni, n=14), którzy otrzymywali raz na dobę przez 2 kolejne dni dawkę walgancyklowiru zgodnie z opisanym algorytmem u dzieci (patrz punkt 4.2), wykazano, że 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 na populacji 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 2 badaniach u 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.) badano u 24 noworodków (w wieku od 8 do 34 dni) z objawową wrodzoną chorobą cytomegalowirusową (patrz punkt 5.2). Noworodki były przez 6 tygodni leczone przeciwwirusowo, przy czym 19 pacjentom z 24 podawano do 4 tygodni walgancyklowir doustnie, a przez pozostałe 2 tygodnie – gancyklowir dożylnie. Pozostałym 5 pacjentom podawano dożylnie gancyklowir przez dłuższy czas trwania badania. W drugim badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania walgancyklowiru podawanego przez 6 tygodni i przez 6 miesięcy; badanie przeprowadzono u 109 dzieci w wieku od 2 do 30 dni z objawową wrodzoną chorobą CMV. Wszystkie dzieci otrzymały doustnie walgancyklowir w dawce 16 mg/kg mc. dwa razy na dobę przez 6 tygodni. Po 6 tygodniach leczenia, 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.

W tym wskazaniu terapeutycznym nie zaleca się obecnie stosowania walgancyklowiru. Zakres badań i otrzymane wyniki są zbyt ograniczone, aby umożliwić wyciągnięcie właściwych wniosków dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania walgancyklowiru.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne walgancyklowiru oceniano u pacjentów z potwierdzonymi serologicznie zakażeniami HIV i CMV, u pacjentów z AIDS i cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki oraz u pacjentów po przeszczepieniu narządów mięszowych.

Wchłanianie

Walgancyklowir jest prolekiem gancyklowiru. Dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego, szybko i w znacznym stopniu jest metabolizowany do gancyklowiru w ścianie jelit i wątrobie. Ogólne narażenie na walgancyklowir jest przemijające i małe. Bezwzględna biodostępność gancyklowiru powstałego z walgancyklowiru wynosi ok. 60%, a uzyskane tą drogą działanie gancyklowiru na organizm jest podobne do działania uzyskiwanego po podaniu dożylnym (patrz tabela poniżej). Dla porównania, biodostępność gancyklowiru po doustnym podaniu 1000 mg gancyklowiru (w postaci kapsułek) wynosi 6%–8%.

Walgancyklowir u pacjentów zakażonych HIV i CMV

Ekspozycja ogólnoustrojowa na działanie gancyklowiru i walgancyklowiru u pacjentów HIV(+) i CMV(+) po podawaniu gancyklowiru i walgancyklowiru 2 razy na dobę przez jeden tydzień przedstawia się następująco:

Parametr	Gancyklowir (5 mg/kg mc., iv.) n = 18	Walgancyklowir (900 mg, doustnie) n = 25	
		Gancyklowir	Walgancyklowir
AUC(0-12 godz.) (µg.godz./ml)	28,6 ± 9,0	32,8 ± 10,1	0,37 ± 0,22

C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$10,4 \pm 4,9$	$6,7 \pm 2,1$	$0,18 \pm 0,06$
--------------------------------	----------------	---------------	-----------------

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

Walgancyklowir u pacjentów po przeszczepieniu narządu miąższowego

Stan stacjonarny ekspozycji ogólnoustrojowej na gancyklowir po codziennym doustnym przyjmowaniu gancyklowiru lub walgancyklowiru przez pacjentów po przeszczepieniu narządu miąższowego wynosi:

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

Podczas stosowania schematu dawkowania uwzględniającego czynność nerek, ekspozycja układowa gancyklowiru u pacjentów, którym przeszczepiono serce, nerkę lub wątrobę, była podobna, jak po doustnym podaniu walgancyklowiru.

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 pożywieniem. Kiedy walgancyklowir w zalecanej dawce 900 mg podawano z pożywieniem, obserwowano większe zarówno średnie wartości AUC gancyklowiru (ok. 30%), jak i średnie wartości C_{max} (ok. 14%) niż podczas przyjmowania na czczo. Zmniejszają się również różnice osobnicze ekspozycji na gancyklowir, jeśli walgancyklowir przyjmowany jest z pożywieniem. W badaniach klinicznych walgancyklowir podawany był tylko w czasie posiłków. Dlatego zaleca się podawanie produktu leczniczego Valganciclovir Teva razem z pożywieniem (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Z powodu szybkiej przemiany walgancyklowiru do gancyklowiru, nie ustalono danych dotyczących wiązania walgancyklowiru z białkami. Wiązanie gancyklowiru z białkami osocza wynosiło 1% do 2% w zakresie stężeń od 0,5 do 51 $\mu\text{g/ml}$. Objętość dystrybucji gancyklowiru w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym wynosiła $0,680 \pm 0,161$ l/kg (n = 114).

Metabolizm

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

Eliminacja

Po podaniu walgancyklowiru główną drogą eliminacji jego metabolitu – gancyklowiru - jest wydalanie przez nerki w wyniku przesączania kłębuszkowego i aktywnego wydzielenia kanalikowego. Klirens nerkowy stanowi $81,5\% \pm 22\%$ (n = 70) ogólnoustrojowego klirensu gancyklowiru. Okres półtrwania gancyklowiru powstałego z walgancyklowiru wynosi $4,1 \pm 0,9$ godziny u pacjentów zakażonych HIV i CMV.

Właściwości farmakokinetyczne w szczególnych populacjach pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenie czynności nerek powodowało zmniejszenie klirensu gancyklowiru powstałego z walgancyklowiru i odpowiednie wydłużenie końcowego okresu półtrwania. Dlatego u pacjentów z osłabioną czynnością nerek, konieczna jest modyfikacja dawkowania (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Hemodializa

Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania produktu leczniczego Valganciclovir Teva 450 mg tabletki powlekane u pacjentów poddawanych hemodializie, ponieważ indywidualnie dobrane dawki produktu leczniczego dla tych pacjentów są mniejsze niż dawka podawana w tabletkach 450 mg. Dlatego u tych pacjentów nie należy stosować produktu leczniczego Valganciclovir Teva (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności walgancyklowiru u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby. Zaburzenia czynności wątroby nie powinny wpływać na farmakokinetykę gancyklowiru, ponieważ jest on wydalany przez nerki, i z tego względu nie sformułowano szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

W badaniu II fazy z oceną właściwości farmakokinetycznych i bezpieczeństwa stosowania u dzieci po przeszczepieniu narządów mięszowych (w wieku od 4 miesięcy do 16 lat, n = 63) walgancyklowir podawano raz na dobę do 100 dni. Parametry farmakokinetyczne były zbliżone u dzieci w grupach różnych pod względem przeszczepionych narządów i wieku oraz porównywalne do parametrów u dorosłych. Populacyjny model farmakokinetyczny wskazuje, że biodostępność wynosi około 60%. Na wartość klirensu wpływa dodatnio pole powierzchni ciała 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. Na podstawie farmakokinetycznych danych populacyjnych oszacowano, że średnia biodostępność wynosi 64%.

Porównanie wyników tych dwóch badań i danych farmakokinetycznych otrzymanych podczas stosowania u dorosłych wykazało, że zakres $AUC_{0-24\text{ h}}$ był bardzo zbliżony we wszystkich grupach wiekowych, w tym u dorosłych. Średnia wartość $AUC_{0-24\text{ h}}$ i C_{max} była również podobna w grupach dzieci w wieku poniżej 12 lat, jednak była tendencja do zmniejszania się średniej wartości $AUC_{0-24\text{ h}}$ 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 było to spodziewane, ponieważ, jak wskazuje populacyjny model farmakokinetyczny, na klirens wpływają zmiany masy ciała, wzrostu i czynności nerek, związane ze wzrastaniem pacjenta.

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

Parametr farmakokinetyczny	Dorośli*	Dzieci			
	≥18 lat (n=160)	<4 miesięcy (n = 14)	4 mies. do ≤2 lat (n=17)	>2 do <12 lat (n=21)	≥12 lat do 16 lat (n=25)
$AUC_{0-24\text{ h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	46.3 ± 15.2	68.1 ± 19.8	64.3 ± 29.2	59.2 ± 15.1	50.3 ± 15.0
Zakres $AUC_{0-24\text{ h}}$	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

*Uzyskane z raportu badania PV 16000

Podawaną raz na dobę dawkę walgancyklowiru, stosowaną w dwóch opisanych powyżej badaniach, ustalono w zależności od powierzchni ciała (BSA) oraz klirensu kreatyniny Cl_{kr}, wyliczonego według zmodyfikowanego wzoru Schwartza, i obliczono zgodnie z algorytmem dawkowania opisanym w punkcie 4.2.

Farmakokinetykę gancyklowiru po podaniu walgancyklowiru oceniano również w dwóch badaniach przeprowadzonych u noworodków i niemowląt z objawową wrodzoną chorobą CMV. W pierwszym badaniu 24 noworodkom w wieku od 8 do 34 dni podano dożylnie gancyklowir w dawce 6 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Następnie pacjentom podawano doustnie walgancyklowir, przy czym dawka walgancyklowiru w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego mieściła się w zakresie od 14 mg/kg mc. do 20 mg/kg mc. dwa razy na dobę; całkowity czas leczenia wynosił 6 tygodni. Dawka 16 mg/kg mc. dwa razy na dobę walgancyklowiru w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego zapewniała podobny całkowity wpływ leku u noworodków jak po podaniu dożylnym gancyklowiru w dawce 6 mg/kg mc. dwa razy na dobę oraz podobny całkowity wpływ gancyklowiru jak po podaniu dożylnym u dorosłych skutecznej dawki 5 mg/kg mc.

W drugim badaniu, 109 noworodkom i niemowlętom w wieku 2 do 30 dni podawano walgancyklowir w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej dwa razy na dobę przez 6 tygodni w dawce 16 mg/kg mc., a następnie 96 z 109 uczestniczących w badaniu pacjentów losowo przydzielono do grupy kontynuującej przyjmowanie walgancyklowiru albo otrzymującej placebo przez 6 miesięcy. Jednak średnie wartości AUC_{0-12 h} były mniejsze niż średnia wartość AUC_{0-12 h} w pierwszym badaniu. W poniższej tabeli przedstawiono medianę wartości AUC, C_{max}, t_{1/2} oraz odchylenie standardowe w porównaniu do wyników u dorosłych.

Parametr farmakokinetyczny	Dorośli	Dzieci (noworodki i niemowlęta)		
	5 mg/kg mc GAN w dawce pojedynczej (n=8)	6 mg/kg mc. GAN dwa razy na dobę (n=19)	16 mg/kg mc. VAL dwa razy na dobę (n=19)	16 mg/kg mc. VAL dwa razy na dobę (n = 100)
AUC _{0-∞} (mg.h/l)	25.4 ± 4.32	-	-	-
AUC _{12h} (mg.h/l)	-	38.2 5 ± 42.7	30.1 ± 15.1	20.85 ± 5.40
C _{max} (µg/ml)	9.03 ± 1.26	12.9 ± 21.5	5.44 ± 4.04	-
t _{1/2} (h)	3.32 ± 0.47	2.52 ± 0.55	2.98 ± 1.26	2.98 ± 1.12

GAN = gancyklowir, *i.v.*

VAL = walgancyklowir, doustnie

Dane te są zbyt ograniczone, aby można było wyciągnąć wnioski dotyczące skuteczności lub zaleceń co do dawkowania u dzieci z wrodzoną chorobą CMV.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Walgancyklowir jest prolekiem gancyklowiru, więc działanie obserwowane po podaniu gancyklowiru

będzie takie samo, jak po podaniu walgancyklowiru. Toksyczność walgancyklowiru w badaniach przedklinicznych była taka sama, jak toksyczność gancyklowiru; ekspozycja na gancyklowir była porównywalna lub mniejsza od występującej u ludzi otrzymujących dawki początkowe.

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

Dalsze badania wykazały, że gancyklowir ma działanie mutagenne *in vitro* w komórkach chłoniaka myszy oraz w teście mikrojądrowym u myszy. Gancyklowir zwiększał częstość występowania guzów gruczołu napletka u samców myszy, guzów przedłożadka zarówno u samców, jak i samic myszy oraz guzów tkanek rozrodczych i wątroby u samic myszy.

Ponadto, u myszy i królików, gancyklowir zwiększał częstość resorpcji płodu oraz częstość występowania wad wrodzonych (np. rozszczep podniebienia, wrodzony brak oczu / mikroftalmia oraz wodogłowie).

Wykazano również, że gancyklowir pogarsza płodność u samców myszy oraz zaburza spermatogenezę u psów. Efekty rakotwórcze i toksyczny wpływ na reprodukcję wystąpiły po ekspozycji układowej na poziomie niższym lub tylko nieco wyższym niż oczekiwanie klinicznie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Mannitol
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon, typ A

Otoczka tabletki

Powłoka typu Opadry II 32K54870 Pink zawierająca:
Hypromelozę 15cP
Laktozę jednowodną
Tytanu dwutlenek (E 171)
Triacetynę
Tlenek żelaza czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po pierwszym otwarciu butelki: 9 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

- Blistry z folii PVC/ACLAR/PVC/Aluminium.
Wielkości opakowań: 10, 30 i 60 tabletek powlekanych.
- 60 ml biała butelka z HDPE zawierająca pojemnik z HDPE ze środkiem pochłaniającym wilgoć oraz z zamknięciem z PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci i uszczelnieniem.
Wielkości opakowań: 30 tabletek powlekanych.
- 100 ml biała butelka z HDPE zawierająca pojemnik z HDPE ze środkiem pochłaniającym wilgoć oraz z zamknięciem z PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci i uszczelnieniem.
Wielkości opakowań: 60 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nr Pozwolenia: 22136

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.10.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22.04.2016 r.