

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sperart, 450 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 496,3 mg walgancyklowiru chlorowodorku, co odpowiada 450 mg walgancyklowiru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Różowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach około 16,83 x 7,95 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Produkt leczniczy Sperart 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 miąższowy od dawcy zakażonego CMV.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Podany doustnie walgancyklowir jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru. Dawka doustna walgancyklowiru 900 mg podawana dwa razy na dobę jest równoważna dawce dożylniej 5 mg/kg mc. gancyklowiru podawanej 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 Sperart, 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 dawka walgancyklowiru wynosi 900 mg (2 tabletki Sperart, 450 mg) raz na dobę, w miarę możliwości podczas posiłków. U pacjentów, u których nasili się zapalenie siatkówki, można powtórzyć leczenie początkowe; należy jednak brać pod uwagę możliwość oporności wirusa na lek.

Czas trwania leczenia podtrzymującego powinien być ustalony indywidualnie.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność walgancyklowiru w leczeniu cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki nie zostało przebadane u dzieci i młodzieży w odpowiednich i dobrze kontrolowanych badaniach klinicznych.

Zapobieganie chorobie CMV po przeszczepieniu narządu mięszonego

Dorośli

Zalecaną dawką dla biorców przeszczepu nerki jest 900 mg (2 tabletki Sperart, 450 mg) raz na dobę. Stosowanie należy rozpocząć w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuować 100 dni po transplantacji. 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 Sperart, 450 mg) raz na dobę. Stosowanie należy rozpocząć w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuować do 100 dni po transplantacji.

Jeśli to możliwe, tabletki należy przyjmować podczas posiłków.

Dzieci i młodzież

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

Dawka dla dziecka [mg] = $7 \times BSA$ (wg wzoru Mostellera) $\times Cl_{krS}$ (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:

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

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

Gdzie $k = 0,45^*$ dla pacjentów w wieku <2 lat, 0,55 dla chłopców w wieku od 2 do 13 lat i dziewczynek 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, podawanie raz na dobę zalecanej dawki ($7 \times BSA \times Cl_{krS}$) należy rozpocząć w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i stosować do 200 dni po przeszczepieniu.

U dzieci po przeszczepieniu narządu mięszonego innego niż nerka, podawanie raz na dobę zalecanej dawki ($7 \times \text{BSA} \times \text{Cl}_{\text{kr}}\text{S}$) należy rozpocząć 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, ale stosowanie walgancyklowiru w tabletkach powlekanych jest możliwe, jeżeli wyliczona dawka różni się nie więcej niż o 10% od dawki możliwej do podania za pomocą tabletek oraz jeśli pacjent jest w stanie połknąć tabletkę. Przykładowo, jeśli wyliczona dawka mieści się w przedziale między 405 mg a 495 mg, można podać 1 tabletkę 450 mg.

Zaleca się regularne kontrolowanie stężenia kreatyniny w surowicy, uwzględnienie zmian wzrostu pacjenta i jego masy ciała oraz odpowiednie dostosowanie dawki w okresie profilaktycznego stosowania walgancyklowiru.

Szczególne zalecenia dotyczące dawkowania

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u dzieci po przeszczepieniu narządu mięszonego jest ustalane indywidualnie, w zależności od czynności nerek oraz powierzchni ciała pacjenta.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego w tej grupie pacjentów. Nie przeprowadzono badań klinicznych wśród osób dorosłych w wieku powyżej 65. roku życia. Ponieważ klirens nerkowy zmniejsza się wraz z wiekiem, produkt leczniczy Sperart należy stosować u pacjentów w podeszłym wieku ze szczególnym uwzględnieniem stanu nerek (patrz tabela poniżej) (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Należy dokładnie kontrolować stężenie kreatyniny w surowicy lub szacowany klirens kreatyniny. Konieczne jest dostosowanie dawki w zależności od klirensu kreatyniny, 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:

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

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

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 tabletki) 2 razy na dobę	450 mg (1 tabletki) raz na dobę
25-39	450 mg (1 tabletki) 1 raz na dobę	450 mg (1 tabletki) co 2 doby
10-24	450 mg (1 tabletki) co 2 doby	450 mg (1 tabletki) 2 razy w tygodniu
<10	Niezalecana	Niezalecana

Pacjenci poddawani hemodializie

Dla pacjentów dializowanych ($\text{Cl}_{\text{kr}} < 10$ ml/min) nie można podać zaleceń dotyczących właściwego dawkowania. Dlatego też pacjentom tym nie należy podawać tabletek powlekanych Sperart (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Sperart w grupie pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

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

Przed rozpoczęciem leczenia - patrz punkt 4.4. Jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Sperart nastąpi znaczne zmniejszenie liczby krwinek, należy rozważyć podawanie czynników krwiotwórczych i (lub) przerwanie podawania produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

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

Walgancyklowir jest również dostępny w formie zawiesiny doustnej dla pacjentów, którzy nie są w stanie połykać tabletek (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla zawiesiny doustnej zawierającej walgancyklowir).

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

Tabletek nie należy przełamywać lub kruszyć. Produkt leczniczy Sperart uważany jest za lek 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

Stosowanie produktu leczniczego Sperart jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na walgancyklowir, gancyklowir lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość krzyżowa

Ze względu na podobieństwo struktury chemicznej gancyklowiru, acyklowiru i pencyklowiru, może wystąpić nadwrażliwość krzyżowa między tymi lekami. Należy zachować ostrożność w trakcie przepisywania leku Sperart pacjentom ze znaną nadwrażliwością na acyklowir lub pencyklowir (lub na ich proleki odpowiednio walacyklowir lub famcyklowir).

Mutagenność, teratogenność, karcynogenność, płodność i antykoncepcja

Przed rozpoczęciem leczenia walgancyklowirem, należy poinformować pacjenta o możliwości szkodliwego działania na płód. W badaniach na zwierzętach gancyklowir wykazywał działanie mutagenne, teratogenne, rakotwórcze oraz zmniejszał płodność. Należy zatem wziąć pod uwagę, że produkt leczniczy Sperart może być teratogeny i kancerogeny dla człowieka i może powodować wady wrodzone i nowotwory (patrz punkt 5.3). Na podstawie badań klinicznych i nieklinicznych uważa się także, że produkt leczniczy Sperart może przemijająco lub trwale hamować spermatogenezę. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w okresie leczenia i przez co najmniej 30 dni po jego zakończeniu. 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.

Zahamowanie czynności szpiku

U pacjentów stosujących produkt leczniczy Sperart (i gancyklowir) obserwowano ciężką leukopenię, neutropenię, niedokrwistość, trombocytopenię, pancytopenię, niewydolność 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 powyżej 100 dni, należy wziąć pod uwagę ryzyko rozwoju leukopenii i neutropenii (patrz punkt 4.2, 4.8 i 5.1).

Sperart należy stosować ostrożnie u pacjentów z uprzednio występującym niedoborem krwinek lub przeżytym w przeszłości polekowym niedoborem krwinek oraz u pacjentów poddawanych radioterapii. Zaleca się regularną, ścisłą kontrolę liczby krwinek i płytek krwi w czasie leczenia. 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 punkt 4.2).

Różnice w biodostępności gancyklowiru podanego doustnie

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 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 Sperart w stosunku 1:1. Należy ostrzec pacjentów, którzy poprzednio leczeni byli gancyklowirem, przed niebezpieczeństwem przedawkowania, jeśli przyjmą więcej niż zaleconą liczbę tabletek produktu Sperart (patrz punkty 4.2 i 4.9).

Zaburzenia czynności nerek

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

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

Stosowanie z innymi produktami leczniczymi

U pacjentów otrzymujących imipenem z cylastatyną i gancyklowir notowano występowanie napadów drgawkowych. Produktu leczniczego Sperart 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 produkt leczniczy Sperart z (a) dydanozyną, (b) lekami o znanym działaniu mielosupresyjnym (np. zydowudyna) 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* dotyczących interakcji leków z produktem leczniczym Sperart. 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 leków z gancyklowirem

Interakcje farmakokinetyczne

Probenecyd

Jednoczesne stosowanie probenecydu i doustnej postaci gancyklowiru prowadziło do istotnego statystycznie zmniejszenia wartości klirensu nerkowego gancyklowiru (o 20%), a tym samym – do istotnego statystycznie zwiększenia całkowitego wpływu leku na organizm (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 walgancyklowir nie występują objawy toksyczności gancyklowiru.

Dydanozyna

Stosowanie gancyklowiru podawanego dożylnie razem z dydanozyną, powodowało konsekwentne zwiększenie stężeń dydanozyny w osoczu. Po dożylnym podaniu dawek 5 i 10 mg/kg mc. na dobę obserwowano zwiększenie wartości AUC dydanozyny o 38 do 67%, co potwierdziło interakcję farmakokinetyczną podczas jednoczesnego stosowania tych leków. Nie odnotowano klinicznie istotnych zmian stężenia gancyklowiru. Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy toksycznego działania dydanozyny np. zapalenie trzustki (patrz punkt 4.4).

Inne leki przeciwwirusowe

Izoenzymy cytochromu P450 nie biorą udziału w farmakokinetyce gancyklowiru. Dlatego też, nie przewiduje się żadnych interakcji farmakokinetycznych z inhibitorami proteazy i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy.

Interakcje farmakodynamiczne

Imipenem z cylaostatyną

Zgłaszano występowanie napadów drgawkowych u pacjentów, u których równocześnie z gancyklowirem podawano imipenem z cylaostatyną i nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej pomiędzy tymi dwoma lekami. Leków tych nie należy stosować równocześnie, chyba że potencjalne korzyści przeważają potencjalne ryzyko (patrz punkt 4.4).

Zydowudyna

Zarówno zydowudyna, jak i gancyklowir mogą powodować neutropenię i niedokrwistość. Interakcja farmakodynamiczna może wystąpić w trakcie jednoczesnego stosowania tych leków. Niektórzy pacjenci mogą nie tolerować skojarzonego leczenia pełnymi dawkami (patrz punkt 4.4).

Możliwe interakcje lekowe

Działanie toksyczne może się nasilić, jeśli gancyklowir/walgancyklowir jest podawany równocześnie z innymi lekami o znanym działaniu hamującym czynność szpiku lub związanym z zaburzeniami czynności nerek. Obejmuje to analogi nukleozydów (np. zydowudyna, dydanozyna, stawudyna) i nukleotydydów (np. tenofovir, adefowir), leki hamujące układ odpornościowy (np. cyklosporyna, takrolimus, mykofenolan mofetylu), leki przeciwnowotworowe (np. doksorubicyna, winblastyna, wikrystyna, hydroksymocznik) oraz leki przeciwwakacyjne (trimetoprim/sulfonamidy, dapson, amfoterycyna B, flucytozyna, pentamidyna). Dlatego też, walgancyklowir można stosować jednocześnie z tymi lekami jedynie wtedy, gdy spodziewana korzyść przewyższa potencjalne ryzyko (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Z powodu potencjalnego ryzyka toksyczności reprodukcyjnej oraz teratogenności pacjentki w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznych metod antykoncepcji w okresie leczenia i przez co najmniej 30 dni po jego zakończeniu. Jeśli pacjentem jest mężczyzna, należy go poinformować, że w okresie leczenia walgancyklowirem i przez co najmniej 90 dni po jego zakończeniu konieczne jest stosowanie mechanicznych metod antykoncepcji, chyba że jest pewne, że partnerka nie zajdzie w ciążę (patrz punkt 4.4 oraz 5.3)

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy gancyklowir przenika do mleka kobiecego, jednak nie można wykluczyć możliwości wydzielania leku z mlekiem i wywoływania ciężkich reakcji niepożądanych u karmionego niemowlęcia. Dane na zwierzętach wskazują, że gancyklowir jest wydzielany do mleka szczurów w okresie laktacji. Dlatego konieczne jest przerwanie karmienia piersią w trakcie leczenia walgancyklowirem (patrz punkt 4.3 oraz 5.3).

Płodność

Niewielkie badanie kliniczne z udziałem biorców przeszczepów nerki, którzy otrzymywali walgancyklowir w profilaktyce CMV przez okres do 200 dni wykazało wpływ walgancyklowiru na spermatogenezę, polegający na zmniejszeniu gęstości nasienia i ruchliwości plemników mierzonej po zakończeniu leczenia. Działanie to wydaje się przemijające; po około sześciu miesiącach od zakończenia przyjmowania produktu Valcyte średnia gęstość nasienia i ruchliwość plemników powróciły do stanu porównywalnego do analogicznych wartości obserwowanych u nieleczonych osób z grupy kontrolnej.

W badaniach na zwierzętach gancyklowir zaburzał płodność u samców i samic myszy oraz wykazywał hamowanie spermatogenezy i wywoływał atrofię jąder u myszy, szczurów i psów po zastosowaniu dawek uważanych za klinicznie istotne.

Na podstawie badań klinicznych i nieklinicznych, uważa się za prawdopodobne, że gancyklowir (i walgancyklowir) może powodować przejściowe lub stałe zahamowanie spermatogenezy u ludzi (patrz punkty 4.4 i 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 napadów drgawkowych, zawrotów głowy i splątania. Jeśli wystąpią takie objawy, mogą one zaburzać zdolność wykonywania zadań wymagających skupienia uwagi, w tym prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Walgancyklowir jest prolekiem gancyklowiru, który po podaniu doustnym jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru. Można się spodziewać, że podczas stosowania walgancyklowiru będą występować takie działania niepożądane, jakie są związane z przyjmowaniem

gancyklowiru. Wszystkie działania niepożądane zaobserwowane w związku z podawaniem walgancyklowiru w badaniach klinicznych obserwowano uprzednio podczas podawania gancyklowiru. Dlatego też, działania niepożądane zaobserwowane po podaniu dożylnym lub doustnym gancyklowiru (postać leku już niedostępna) lub walgancyklowiru są zawarte w tabeli działań niepożądanych znajdującej się poniżej.

U pacjentów leczonych walgancyklowirem/gancyklowirem najcięższymi i najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są reakcje hematologiczne, w tym neutropenia, niedokrwistość oraz trombocytopenia – patrz punkt 4.4.

Częstości działań niepożądanych przedstawione w tabeli pochodzą z zebranej populacji pacjentów (n=1704) otrzymującej leczenie podtrzymujące gancyklowirem lub walgancyklowirem. Wyjątek stanowią reakcja anafilaktyczna, agranulocytoza oraz granulocytopenia, których częstości występowania pochodzą z obserwacji z okresu po wprowadzeniu do obrotu. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Kategorie częstości są określone zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$) i bardzo rzadko ($<1/10\ 000$).

Ogólny profil bezpieczeństwa gancyklowiru/walgancyklowiru jest stały w populacjach pacjentów z HIV i po przeszczepie, z wyjątkiem faktu, iż odwarstwienie siatkówki było zaobserwowane tylko u pacjentów z zapaleniem siatkówki CMV. Istnieją jednak pewne różnice w częstości występowania niektórych reakcji. Walgancyklowir jest związany z większym ryzykiem biegunki w porównaniu do dożylnie podanego gancyklowiru. U pacjentów z HIV zaobserwowano większą częstość występowania gorączki, zakażeń Candida, depresji, ciężkiej neutropenii (<500 neutrofilii/ μL) i reakcji skórnych. U biorców przeszczepów zaobserwowano większą częstość występowania dysfunkcji nerek i wątroby.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	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	Zakażenia Candida, w tym kandydoza jamy ustnej, zakażenia górnych dróg oddechowych	Sepsa, grypa, zakażenie dróg moczowych, zapalenie tkanki łącznej		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia, niedokrwistość	Trombocytopenia, leukopenia, pancytopenia	Niewydolność szpiku kostnego	Niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza*, granulocytopenia*
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość		Reakcje anafilaktyczne*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia	Zmniejszenie masy ciała		
Zaburzenia psychiczne		Depresja, niepokój, stan splątania	Pobudzenie, zaburzenia psychotyczne, omamy, zaburzenia myślenia	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bezsennaść, zaburzenia	Drżenie	

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)
		odczuwania smaku, osłabienie czucia, parestezje, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, napady drgawkowe		
Zaburzenia oka		Obrzęk płamki żółtej, odwarstwienie 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 w nadbrzuszu, niestrawność, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, utrudnione połykanie, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie trzustki, rozdęcie brzucha		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie we krwi aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej		

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zapalenie skóry	Nocne poty, świąd, wysypka, 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, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zaburzenie czynności nerek	Krwiomocz, niewydolność nerek	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Bezpłodność u mężczyzn	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, zmęczenie	Dreszcze, ból, złe samopoczucie, osłabienie	Ból w klatce piersiowej	

* Częstości działań niepożądanych pochodzą z doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu

** Odwarstwienie siatkówki opisywano tylko u pacjentów z HIV leczonych walgancyklowirem z powodu cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki.

Opis wybranych działań niepożądanych

Neutropenia

Ryzyko wystąpienia neutropenii nie jest przewidywalne na podstawie liczby neutrofilii przed leczeniem. Neutropenia zwykle pojawia się podczas pierwszego lub drugiego tygodnia początkowej terapii. Liczba komórek zwykle normalizuje się w ciągu 2 do 5 dni po zakończeniu leczenia lub zmniejszeniu dawki (patrz punkt 4.4).

Trombocytopenia

Pacjenci z niską wyjściową liczbą płytek krwi (<100 000 / μ L) mają zwiększone ryzyko wystąpienia trombocytopenii. Pacjenci z jatrogenną immunosupresją spowodowaną leczeniem lekami immunosupresyjnymi są bardziej narażeni na wystąpienie trombocytopenii niż pacjenci z AIDS (patrz punkt 4.4). Ciężka trombocytopenia może być związana z krwawieniem potencjalnie zagrażającym życiu.

Wpływ długości leczenia lub wskazania na działania niepożądane

Ciężka neutropenia (<500 neutrofilii/ μ l) jest obserwowana częściej u pacjentów z zapaleniem siatkówki wywołanym przez wirus CMV (14%) leczonych walgancyklowirem, podanym dożylnie lub doustnie gancyklowirem, niż u pacjentów otrzymujących walgancyklowir lub doustny gancyklowir po przeszczepieniu narządu miąższowego. U pacjentów otrzymujących walgancyklowir lub doustny gancyklowir do dnia 100 po przeszczepie, częstość występowania ciężkiej neutropenii wynosiła odpowiednio 5% i 3%, podczas gdy u pacjentów otrzymujących walgancyklowir do dnia 200 po przeszczepie częstość występowania ciężkiej neutropenii wynosiła 10%.

Obserwowano większy wzrost stężenia kreatyniny w surowicy u pacjentów po przeszczepieniu narządu miąższowego leczonych do dnia 100 lub dnia 200 po przeszczepieniu zarówno walgancyklowirem, jak i doustnym gancyklowirem w porównaniu z pacjentami z zapaleniem

siatkówki CMV. Jednakże, zaburzenia czynności nerek są częste u pacjentów po transplantacji narządu mięszonego.

Ogólny profil bezpieczeństwa walgancyklowiru nie zmienił się wraz z przedłużeniem profilaktyki do 200 dni u pacjentów wysokiego ryzyka po przeszczepieniu nerki. Zaobserwowano leukopenię z nieco większą częstością w ramieniu 200 dni, podczas gdy częstość występowania neutropenii, niedokrwistości i trombocytopenii była podobna w obu ramionach.

Dzieci i młodzież

Działanie walgancyklowiru badano u 179 pediatrycznych biorców 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 działaniami niepożądanymi w trakcie badań klinicznych u dzieci była biegunka, nudności, neutropenia, leukopenia i niedokrwistość.

Ogólny profil bezpieczeństwa po przeszczepieniu narządu mięszonego u dzieci był podobny jak u dorosłych. Neutropenię zgłaszano nieco częściej w dwóch badaniach klinicznych u dzieci po przeszczepieniu narządu mięszonego, niż u dorosłych, jednak u dzieci i młodzieży nie było związku między występowaniem neutropenii a częstością zdarzeń niepożądanych związanych z zakażeniami. Większe ryzyko wystąpienia cytopenii u noworodków i niemowląt uzasadnia konieczność starannego monitorowania morfologii krwi w tych grupach wiekowych (patrz punkt 4.4).

U dzieci po przeszczepieniu nerki, wydłużenie stosowania 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 dotyczących leczonych walgancyklowirem noworodków i niemowląt z objawowym wrodzonym zakażeniem CMV, 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, 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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie związane z przedawkowaniem walgancyklowiru i gancyklowiru w postaci dożyłnej

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

Doniesienia dotyczące przedawkowania gancyklowiru podawanego dożylnie, niektóre ze śmiertelnym skutkiem, 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:* zahamowanie czynności szpiku w tym pancytopenia, niewydolność 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, ostre uszkodzenie nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny;
- *Toksyczny wpływ na układ pokarmowy*: ból brzucha, biegunka, wymioty;
- *Toksyczny wpływ na układ nerwowy*: uogólnione drżenia, napady drgawkowe.

Hemodializa i nawadnianie mogą wpływać korzystnie na zmniejszenie stężenia leku w osoczu u pacjentów, którzy otrzymali za dużą dawkę walgancyklowiru (patrz punkt 5.2).

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 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'-deoksyguanozyny i hamuje replikację herpeswirusów *in vitro* i *in vivo*. Wrażliwe na walgancyklowir wirusy wywołujące zakażenia u ludzi, to 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 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 wyniku: (a) kompetycyjnego zahamowania wbudowywania trifosforanu deoksyguanozyny do łańcucha DNA wirusa z udziałem polimerazy DNA oraz (b) wbudowywania trifosforanu gancyklowiru do DNA wirusa, co powoduje 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).

Działanie przeciwwirusowe walgancyklowiru w warunkach klinicznych wykazano podczas leczenia pacjentów z AIDS ze świeżo rozpoznany cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki. Zaobserwowano zmniejszenie odsetka pacjentów wydalających CMV w moczu z 46% (32/69) na początku badania do 7% (4/55) po 4 tygodniach stosowania walgancyklowiru.

Skuteczność kliniczna 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

W podwójnie ślepy, podwójnie maskowanym badaniu z użyciem porównawczej substancji czynnej, 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), albo doustnie gancyklowir (1000 mg trzy razy na dobę). Badanie rozpoczęto w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuowano do 100. dnia po tym zabiegu. Częstość występowania choroby CMV (zespół CMV wraz z inwazyjnym zakażeniem tkanek) badana przez 6 pierwszych miesięcy po przeszczepieniu wyniosła odpowiednio 12,1% u pacjentów przyjmujących walgancyklowir (n=239) i 15,2% u pacjentów przyjmujących doustnie gancyklowir (n=125). Znacząca większość przypadków wystąpiła po zaprzestaniu zapobiegawczego podawania leku (po dniu 100.) i notowano je znacznie później w grupie pacjentów otrzymujących walgancyklowir niż w grupie pacjentów otrzymujących doustnie gancyklowir. Częstość ostrego odrzucania przeszczepu w ciągu pierwszych 6 miesięcy wynosiła 29,7% u pacjentów z grupy otrzymującej walgancyklowir i 36% u pacjentów otrzymujących doustnie gancyklowir. Częstość utraty przeszczepów w obu grupach pacjentów była podobna i wynosiła 0,8%. 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 CMV (D+ i R-) przeprowadzono podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie kliniczne. 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.

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)	Różnice między 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%]

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

² Potwierdzona choroba CMV oznacza klinicznie potwierdzony przypadek choroby CMV.

Podejrzewana choroba CMV oznacza brak oceny w 52 tygodniu i brak potwierdzenia choroby CMV do tego czasu.

^A Wyniki badania po 24 miesiącach są spójne z wynikami po 12 miesiącach: częstość przypadków potwierdzonej lub podejrzananej choroby 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%].

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 badanych grupach. 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). Wśród wirusów wyodrębnionych w warunkach klinicznych, spośród siedmiu klasycznych substytucji w obrębie UL97, najczęściej notowanymi mutacjami związanymi z opornością na gancyklowir, były M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W. 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 dwóch 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 mięszzowych (w wieku od 4 miesięcy do 16 lat, n=63) podawanie pacjentom walgancyklowiru raz na dobę do 100 dni zgodnie z algorytmem dawkowania u pacjentów pediatrycznych (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 gancyklowir. Pozostałym 5 pacjentom 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 potwierdzonymi serologicznie zakażeniami HIV i CMV, u pacjentów z AIDS i cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki oraz u pacjentów po przeszczepieniu narządów mięszowych.

Proporcjonalną zależność wartości AUC gancyklowiru od dawki po podaniu walgancyklowiru w zakresie dawek od 450 do 2625 mg wykazano tylko podczas podawania z pokarmem.

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, doustnie) n = 25	
		Gancyklowir	Walgancyklowir
AUC _(0-12h) [µg·h/ml]	28,6 ± 9,0	32,8 ± 10,1	0,37 ± 0,22
C _{max} [µg/ml]	10,4 ± 4,9	6,7 ± 2,1	0,18 ± 0,06

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

Walgancyklowir u pacjentów po przeszczepieniu narządu mięszowego

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

Parametr	Gancyklowir (1000 mg 3 razy na dobę) n = 82	Walgancyklowir (900 mg raz na dobę) n = 161
		Gancyklowir
AUC _(0-24h) [µg·h/ml]	28,0 ± 10,9	46,3 ± 15,2
C _{max} [µg/ml]	1,4 ± 0,5	5,3 ± 1,5

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

Podanie walgancyklowiru w zalecanej dawce 900 mg z pożywieniem 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 międzypersonalna ekspozycji na gancyklowir, jeśli walgancyklowir podawany jest z pożywieniem. W badaniach klinicznych walgancyklowir podawano tylko w czasie posiłków. Dlatego zaleca się podawanie produktu leczniczego Sperart razem z pożywieniem (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Ze względu na szybkie przekształcenie walgancyklowiru do gancyklowiru nie określano wiązania walgancyklowiru z białkami. Objętość dystrybucji gancyklowiru w stanie stacjonarnym (V_d) po podaniu dożylnym wynosiła $0,680 \pm 0,161$ l/kg ($n=114$). Objętość dystrybucji dla dożylnej postaci gancyklowiru jest skorelowana z masą ciała z wartościami dla objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym w zakresie od 0,54-0,87 l/kg. Gancyklowir przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego. Wiązanie z białkami osocza wynosiło 1% -2% w stosunku do stężenia gancyklowiru 0,5 i 51 $\mu\text{g/ml}$.

Metabolizm

Walgancyklowir jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru. Nie wykryto żadnych innych metabolitów. Sam gancyklowir nie jest w znacznym stopniu metabolizowany.

Eliminacja

Po doustnym podaniu walgancyklowiru, lek szybko hydrolizowany jest do gancyklowiru. Gancyklowir eliminowany jest z ogólnego krążenia poprzez filtrację kłębuszkową i aktywne wydzielanie kanalikowe. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek więcej niż 90% dożylnie podanego gancyklowiru zostało odzyskanego bez metabolizmu w moczu w ciągu 24 godzin. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek stężenie gancyklowiru po podaniu walgancyklowiru stężenie maksymalne w osoczu zmniejsza się wraz z okresem półtrwania wynoszącym od 0,4 h do 2,0 h.

Farmakokinetyka w szczególnych sytuacjach klinicznych

Dzieci i młodzież

W badaniu II fazy oceniającym farmakokinetykę i bezpieczeństwo stosowania u dzieci po przeszczepieniu narządów mięszszowych (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 dwa 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} , i $t_{1/2}$ dla odpowiedniego wieku dziecka w porównaniu z wynikami u dorosłych.

Parametr farmakokinetyczny	Dorośli*	Dzieci i młodzież			
	≥ 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_{0-24h} [$\mu\text{g h/ml}$]	$46,3 \pm 15,2$	$68,1 \pm 19,8$	$64,3 \pm 29,2$	$59,2 \pm 15,1$	$50,3 \pm 15,0$
Zakres AUC_{0-24h}	15,4 – 116,1	34 – 124	34 – 152	36 – 108	22 – 93
C_{max} [$\mu\text{g/ml}$]	$5,3 \pm 1,5$	$10,5 \pm 3,36$	$10,3 \pm 3,3$	$9,4 \pm 2,7$	$8,0 \pm 2,4$
Klirens [l/h]	$12,7 \pm 4,5$	$1,25 \pm 0,473$	$2,5 \pm 2,4$	$4,5 \pm 2,9$	$6,4 \pm 2,9$

$t_{1/2}$ [h]	$6,5 \pm 1,4$	$1,97 \pm 0,185$	$3,1 \pm 1,4$	$4,1 \pm 1,3$	$5,5 \pm 1,1$
---------------	---------------	------------------	---------------	---------------	---------------

* uzyskane z raportu z 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 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)
$AUC_{0-\infty}$ [$\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$]	$25,4 \pm 4,32$	-	-	-
AUC_{0-12h} [$\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$]	-	$38,2 \pm 42,7$	$30,1 \pm 15,1$	$20,85 \pm 5,40$
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]	$3,32 \pm 0,47$	$2,52 \pm 0,55$	$2,98 \pm 1,26$	$2,98 \pm 1,12$

GAN = gancyklowir, *i.v.*

VAL = walgancyklowir, doustnie

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki walgancyklowiru lub gancyklowiru u osób w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 900 mg walgancyklowiru farmakokinetyka gancyklowiru została zbadana u 24 zdrowych ochotników z zaburzeniami czynności nerek.

Parametry farmakokinetyczne gancyklowiru po podaniu pojedynczej doustnej dawki 900 mg walgancyklowiru w tabletkach u pacjentów z różnymi stopniami niewydolności nerek:

Szacowany klirens kreatyniny (ml/min)	N	Pozorny klirens (ml/min) Średnia \pm SD	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) Średnia \pm SD	Okres półtrwania (godziny) Średnia \pm SD
---------------------------------------	---	--	--	--

51-70	6	249 ± 99	49.5 ± 22.4	4.85 ± 1.4
21-50	6	136 ± 64	91.9 ± 43.9	10.2 ± 4.4
11-20	6	45 ± 11	223 ± 46	21.8 ± 5.2
≤10	6	12.8 ± 8	366 ± 66	67.5 ± 34

Pogarszająca się czynność nerek powodowała zmniejszenie klirensu gancyklowiru powstałego z walgancyklowiru i odpowiednie wydłużenie końcowego okresu półtrwania. 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).

Stabilni pacjenci po transplantacji wątroby

Farmakokinetykę gancyklowiru po podaniu walgancyklowiru u stabilnych pacjentów po przeszczepie wątroby badano w otwartym, 4-częściowym badaniu krzyżowym (N = 28). Biodostępność gancyklowiru po podaniu walgancyklowiru, po podaniu pojedynczej dawki 900 mg walgancyklowiru w warunkach po posiłku, wynosiła około 60%. AUC_{0-24h} gancyklowiru był porównywalny z uzyskanym po podaniu dożylnym gancyklowiru w dawce 5 mg/kg u pacjentów po przeszczepie wątroby.

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 (16 z mukowiscydozą i 15 bez mukowiscydozy), którym przeszczepiono płuco, otrzymywało zapobiegawczo po zabiegu przeszczepienia walgancyklowir w dawce 900 mg na dobę. Badanie wykazało, że mukowiscydoza nie ma statystycznie znamiennego wpływu na ogólnoustrojowy wpływ gancyklowiru u biorców przeszczepionego płuca. Całkowity wpływ gancyklowiru u biorców płuca był porównywalny do występującego podczas stosowania produktu u biorców innych narządów mięsnych, w dawkach, w których stężenie gancyklowiru było skuteczne w zapobieganiu chorobie CMV.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Walgancyklowir jest prolekiem gancyklowiru, więc działania obserwowane po podaniu gancyklowiru i po podaniu walgancyklowiru będą takie same. Toksyczne działanie walgancyklowiru w przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa było takie samo, jak działanie gancyklowiru i występowało przy ekspozycji na gancyklowir porównywalnej lub mniejszej od ekspozycji u ludzi otrzymujących dawkę w leczeniu indukcyjnym.

Wyniki te obejmowały toksyczne działanie na gruczoły płciowe (utrata komórek jąder) i toksyczne działanie na nerki (mocznicza, zwyrodnienie komórek), które były nieodwracalne; toksyczne działanie na szpik (niedokrwistość, neutropenia, limfocytopenia) oraz toksyczne działanie na układ pokarmowy (martwica komórek błony śluzowej), które były przemijające.

Gancyklowir wykazywał działanie mutagenne w komórkach chłoniaka myszy i klastogenne w komórkach ssaków. Takie wyniki są zgodne z dodatnim badaniem rakotwórczości u myszy z gancyklowirem. Gancyklowir jest potencjalnym czynnikiem rakotwórczym.

Dalsze badania wykazały, że gancyklowir ma działanie teratogenne, embriotoksyczne oraz, że hamuje spermatogenezę (tj. zaburza płodność samców) i zmniejsza płodność samic.

Badania na zwierzętach wskazują, że gancyklowir przenika do mleka karmiących szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Powidon (K30)

Krospowidon (typ A)

Celuloza mikrokrystaliczna (Vivapur typ 101)

Kwas stearynowy 50

Otoczka tabletki

Otoczka Opadry Pink 15B24005:

Hypromeloza (3cP, 6 cP)

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol MW 400/PEG

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Polisorbat 80

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

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z uszczelnieniem z folii aluminiowej i z zakrętką z polipropylenu (PP) z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci. Zakrętka posiada zabezpieczone zamknięcie.

Wielkość opakowania:

Jedna butelka zawierająca 60 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne 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

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22937

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 styczeń 2016

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

11/2018