

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valhit, 450 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Różowe, wypukłe owalne tabletki powlekane o wymiarach 16,7 × 7,8 mm, z napisem „J” wytłoczonym z jednej strony i „156” z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

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

Produkt Valhit 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).

Walgancyklowir po podaniu doustnym 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 jest dawka walgancyklowiru 900 mg (2 tabletki Valhit 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 zaleca się podawanie 900 mg walgancyklowiru (2 tabletki Valhit 450 mg) raz na dobę, w miarę możliwości podczas posiłków. Jeśli u pacjenta nasili się zapalenie siatkówki, można powtórzyć leczenie początkowe; należy jednak brać pod uwagę możliwość oporności wirusa na lek.

Czas trwania leczenia podtrzymującego należy ustalać indywidualnie u każdego pacjenta.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Valhit 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 450 mg produktu Valhit) raz na dobę. Dawkowanie należy rozpocząć w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuować 100 dni po transplantacji. Stosowanie zapobiegawcze można kontynuować do 200 dni po przeszczepieniu (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Jeśli pacjent otrzymał przeszczep narządu mięszonego innego niż nerki, zalecaną dawką jest 900 mg (2 tabletki 450 mg produktu Valhit) raz na dobę. Dawkowanie należy rozpocząć w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuować do 100 dnia 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 walgancyklowiru oblicza się według poniższego wzoru, uwzględniającego powierzchnię ciała (BSA) oraz klirens kreatyniny (Cl_{cr}) wyliczony według wzoru Schwartza.

Dawka dla dziecka [mg] = 7 × BSA (wg wzoru Mostellera) × Cl_{cr} (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:

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

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

gdzie k* = 0,45 dla pacjentów w wieku <2 lat, 0,55 dla chłopców w wieku od 2 do 13 lat i 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.

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

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

U dzieci po przeszczepieniu nerki zalecaną, podawaną raz na dobę dawkę ($7 \times \text{BSA} \times \text{Clcr}$) należy zastosować w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i stosować do 200 dni po przeszczepieniu.

U dzieci po przeszczepieniu narządu mięszowego innego niż nerka, zalecaną, podawaną raz na dobę dawkę ($7 \times \text{BSA} \times \text{Clcr}$) 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 walgancyklowir w postaci tabletek powlekanych, jeżeli wyliczona dawka różni się nie więcej niż o 10% od dawki możliwej do podania za pomocą tabletek oraz jeśli pacjent może połknąć tabletkę. 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

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u dzieci po przeszczepieniu narządu mięszowego jest dobierane indywidualnie, w zależności od czynności nerek i powierzchni ciała.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie pacjentów. Nie przeprowadzono badań z udziałem osób dorosłych w wieku powyżej 65 lat. Ponieważ klirens nerkowy zmniejsza się wraz z wiekiem, produkt Valhit należy podawać pacjentom w podeszłym wieku ze szczególnym uwzględnieniem ich czynności nerek (patrz tabela poniżej). (Patrz punkt 5.2.)

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Należy dokładnie kontrolować stężenie kreatyniny w surowicy lub oszacowany 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:

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

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

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

Pacjenci poddawani hemodializie

Dla pacjentów dializowanych ($Cl_{kr} < 10$ ml/min) nie można podać zaleceń dotyczących właściwego dawkowania. Dlatego też pacjentom tym nie należy podawać walgancyklowiru w postaci tabletek powlekanych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności walgancyklowiru w postaci tabletek w grupie pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2).

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

Przed rozpoczęciem leczenia - patrz punkt 4.4.

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

Sposób podawania

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

U dzieci, które nie mogą połknąć tabletek powlekanych Valhit, można podać produkt walgancyklowiru w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej.

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

Tabletek nie należy przełamywać lub kruszyć. Uważa się, że walgancyklowir może być 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 Valhit jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na walgancyklowir, gancyklowir lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość krzyżowa

Ponieważ budowa chemiczna gancyklowiru jest podobna do acyklowiru i pencyklowiru, może wystąpić krzyżowa reakcja nadwrażliwości pomiędzy tymi lekami. Dlatego należy zachować ostrożność, przepisując produkt Valhit pacjentom ze stwierdzoną nadwrażliwością na acyklowir lub pencyklowir (bądź na ich proleki – odpowiednio walacyklowir lub famcyklowir).

Mutagenność, teratogenność, rakotwórczość, płodność i antykoncepcja

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 zmniejsza płodność samic. Należy zatem wziąć pod uwagę, że walgancyklowir może być teratogeny i karcinogeny dla człowieka i może powodować wady wrodzone i nowotwory (patrz punkt 5.3). Uważa się także, że walgancyklowir może przemijająco lub trwale hamować spermatogenezę. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w okresie leczenia oraz przez co najmniej 30 dni po zakończeniu leczenia. 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.

Mielosupresja

U pacjentów stosujących produkt walgancyklowir (i gancyklowir) obserwowano ciężką leukopenię, neutropenię, niedokrwistość, trombocytopenię, pancytopenię, niewydolność szpiku i niedokrwistość aplastyczną. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli bezwzględna liczba neutrofilii 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).

Valhit 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 ściśle i regularną kontrolę wzoru odsetkowego krwinek i 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 leku (patrz punkt 4.2).

Różnica w biodostępności w porównaniu z doustnym gancyklowirem

Biodostępność gancyklowiru po podaniu pojedynczej dawki 900 mg walgancyklowiru wynosi około 60%, a około 6% po podaniu doustnym 1000 mg gancyklowiru (w postaci kapsułek). Nadmierny całkowity wpływ gancyklowiru na organizm 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 Valhit w stosunku 1:1. Należy ostrzec pacjentów, którzy poprzednio leczeni byli gancyklowirem, przed niebezpieczeństwem przedawkowania, jeśli przyjmą więcej niż zalecono tabletek produktu Valhit (patrz punkty 4.2 i 4.9).

Zaburzenia czynności nerek

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

Produktu Valhit tabletki powlekane nie należy stosować u pacjentów poddawanych hemodializie (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Stosowanie leku Valhit z innymi lekami

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

Pacjentów, u których walgancyklowir stosowany jest równocześnie z (a) dydanozyną, (b) lekami 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).

Kontrolowane badanie kliniczne 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.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje leków z walgancyklowirem

Nie przeprowadzono badań *in vivo* dotyczących interakcji leków z walgancyklowirem. 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 walgancyklowirem

Interakcje farmakokinetyczne

Probenecyd

Równoczesne stosowanie probenecydu i doustnej postaci gancyklowiru prowadziło do statystycznie istotnego zmniejszenia wartości klirensu nerkowego gancyklowiru (o 20%), a tym samym – do statystycznie istotnego zwiększenia ekspozycji na ten lek (o 40%). Zmiany te wynikają z mechanizmu interakcji, w której te 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 w postaci dożylniej razem z dydanozyną stale powodowało 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 potwierdza występowanie interakcji farmakokinetycznej podczas jednoczesnego stosowania tych leków. Nie odnotowano istotnego wpływu na stężenia gancyklowiru. Pacjentów należy uważnie obserwować pod kątem oznak toksycznego działania dydanozyny, np. zapalenia trzustki (patrz punkt 4.4).

Inne leki przeciwretrowirusowe

Izoenzymy cytochromu P450 nie odgrywają żadnej roli w farmakokinetyce gancyklowiru. W związku z tym nie przewiduje się interakcji farmakokinetycznych z inhibitorami proteazy ani z nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy.

Interakcje farmakodynamiczne

Imipenem z cylastatyną

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

Zydowudyna

Zarówno zydowudyna, jak i gancyklowir mogą powodować neutropenię i niedokrwistość. Może wystąpić interakcja farmakodynamiczna podczas równoczesnego podawania tych leków. Niektórzy pacjenci mogą nie tolerować skojarzonego leczenia pełnymi dawkami (patrz punkt 4.4).

Potencjalne interakcje lekowe

Działanie toksyczne może się nasilić, jeśli gancyklowir/walgancyklowir jest podawany równocześnie z innymi lekami, o których wiadomo, że mogą wykazywać działanie mielosupresyjne lub powodować zaburzenia czynności nerek. Do leków tych należą nukleozydy (np. zydowudyna, dydanozyna, stawudyna) i analogi nukleotydów (np. tenofowir, adefowir), leki immunosupresyjne (np. cyklosporyna, takrolimus, mykofenolan mofetylu), leki przeciwnowotworowe (np. doksorubicyna, winblastyna, winkrystyna, hydroksymocznik), a także leki przeciwzakaźne (trimetoprim/sulfonamidy, dapson, amfoterycyna B, flucytozyna, pentamidyna). Dlatego zastosowanie tych leków jednocześnie z walgancyklowirem należy rozważać wyłącznie w przypadku, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne zagrożenia (patrz punkt 4.4).

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Ze względu na możliwość toksyczności reprodukcyjnej oraz działania teratogennego kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 30 dni po zakończeniu leczenia. Pacjentom płci męskiej należy doradzić stosowanie antykoncepcji mechanicznej w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 90 dni po zakończeniu leczenia walgancyklowirem, chyba że istnieje pewność, że partnerka nie może zajść w ciążę (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Ciąża

Nie określono 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 Valhit nie należy podawać kobietom w ciąży, chyba że korzyść terapeutyczna dla matki przewyższa ryzyko uszkodzenia płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy gancyklowir przenika do mleka u ludzi, jednak nie można wykluczyć możliwości wydzielania leku z mlekiem i wywoływania ciężkich reakcji niepożądanych u karmionego niemowlęcia. Wyniki badań prowadzonych na zwierzętach wskazują na to, że gancyklowir przenika do mleka karmiących samic szczura. Dlatego należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia walgancyklowirem (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Płodność

Nie są dostępne dane dotyczące wpływu walgancyklowiru na płodność u ludzi. Badania dotyczące wpływu walgancyklowiru na płodność nie były powtarzane, ponieważ walgancyklowir szybko i w znacznym stopniu ulega w organizmie przekształceniu w gancyklowir. W badaniach na zwierzętach gancyklowir wiąże się z zaburzeniem płodności (patrz punkt 5.3).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

W czasie leczenia walgancyklowirem i (lub) gancyklowirem mogą wystąpić drgawki, zawroty głowy i stany splątania. Jeśli wystąpią takie objawy, mogą one zaburzać zdolność wykonywania zadań wymagających uwagi, takich jak prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

a. 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 w badaniach klinicznych walgancyklowiru obserwowano uprzednio podczas podawania gancyklowiru.

Dlatego w poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zaobserwowane po zastosowaniu gancyklowiru w postaci preparatu dożylnego lub doustnego (który nie jest już dostępny) lub po zastosowaniu walgancyklowiru.

U pacjentów leczonych walgancyklowirem/gancyklowirem najpoważniejszymi i najczęstszymi działaniami niepożądanymi są reakcje hematologiczne, takie jak neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość – patrz punkt 4.4.

Częstości występowania przedstawione w tabeli działań niepożądanych określono w połączonej populacji pacjentów (n=1704) otrzymujących leczenie podtrzymujące gancyklowirem lub walgancyklowirem. Wyjątek stanowią reakcje anafilaktyczne, agranulocytoza i granulocytopenia, których częstość występowania określono na podstawie danych porejestacyjnych. Działania niepożądane są wymienione według klasy układów narządów MedDRA. Kategorie częstości występowania zdefiniowano przy użyciu następującej konwencji: 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 $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Ogólny profil bezpieczeństwa gancyklowiru/walgancyklowiru jest stały w populacjach pacjentów zakażonych wirusem HIV oraz pacjentów po przeszczepieniu narządów, z takim wyjątkiem, że odwarstwienie siatkówki obserwowano tylko u pacjentów z zapaleniem siatkówki wywołanym przez wirusa CMV. Istnieją jednak pewne różnice w częstości występowania niektórych reakcji. Walgancyklowir jest związany z większym ryzykiem biegunki w porównaniu z podawanym dożylnie gancyklowirem. Gorączka, zakażenia drożdżakowe, depresja, ciężka neutropenia (ANC $< 500/\mu\text{l}$) i reakcje skórne obserwowano częściej u pacjentów z zakażeniem HIV. Zaburzenia czynności nerek i wątroby obserwowano częściej u pacjentów po przeszczepieniu narządów.

b Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych leku

Działanie niepożądane (MedDRA) Klasa układów narządów	Kategoria częstości występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:	
Zakażenia wywołane przez drożdżaki, w tym kandydoza jamy ustnej.	Bardzo często
Zakażenie górnych dróg oddechowych	
Posocznica (Sepsa)	Często
Grypa	
Zakażenie układu moczowego	
Zapalenie tkanki podskórnej	

Działanie niepożądane (MedDRA) Klasa układów narządów	Kategoria częstości występowania
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>	
Neutropenia	Bardzo często
Niedokrwistość	
Małopłytkowość	Często
Leukopenia	
Pancytopenia	
Niewydolność szpiku kostnego	Niezbyt często
Niedokrwistość aplastyczna	Rzadko
Agranulocytoza*	
Granulocytopenia*	
<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>	
Reakcje nadwrażliwości	Często
Reakcja anafilaktyczna*	Rzadko
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	
Zmniejszenie łaknienia	Bardzo często
Spadek masy ciała	Często
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	
Depresja	Często
Stan splątania	
Niepokój	
Pobudzenie	Niezbyt często
Zaburzenia psychotyczne	
Zaburzenia myślenia	
Omamy	
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	
Bóle głowy	Bardzo często
Bezsенność	Często
Neuropatia obwodowa	
Zawroty głowy	
Parestezje	
Niedoczulica	
Drgawki	
Zaburzenia smaku	
Drżenia	Niezbyt często
<i>Zaburzenia oka:</i>	
Zaburzenia widzenia	Często
Odwarstwienie siatkówki**	

Działanie niepożądane (MedDRA) Klasa układów narządów	Kategoria częstości występowania
Męty ciała szklistego	
Ból oka	
Zapalenie spojówek	
Obrzęk płamki	
Zaburzenia ucha i błędnika:	
Ból ucha	Często
Głuchota	Niezbyt często
Zaburzenia serca:	
Zaburzenia rytmu serca	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe:	
Obniżenie ciśnienia tętniczego	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:	
Kaszel	Bardzo często
Duszność	
Zaburzenia żołądka i jelit:	
Biegunka	Bardzo często
Nudności	
Wymioty	
Bóle brzucha	
Niestrawność	Często
Wzdęcia	
Bóle w nadbrzuszu	
Zaparcia	
Owrzodzenie w jamie ustnej	
Zaburzenia połykania	
Powiększenie obwodu brzucha	
Zapalenie trzustki	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:	
Podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi	Często
Zaburzenia czynności wątroby	
Podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	
Podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	
Zapalenie skóry	Bardzo często
Poty nocne	Często
Świąd	
Wysypka	

Działanie niepożądane (MedDRA) Klasa układów narządów	Kategoria częstości występowania
Łysienie	
Suchość skóry	Niezbyst często
Pokrzywka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	
Bóle pleców	Często
Bóle mięśni	
Bóle stawów	
Skurcze mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych:	
Zaburzenia czynności nerek	Często
Obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny	
Podwyższony poziom kreatyniny we krwi	
Niewydolność nerek	Niezbyst często
Krwimocz	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:	
Niepłodność u mężczyzn	Niezbyst często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	
Gorączka	Bardzo często
Uczucie zmęczenia	
Ból	Często
Dreszcze	
Złe samopoczucie	
Oslabienie	
Ból w klatce piersiowej	
	Niezbyst często

**Częstość występowania tych działań niepożądanych określono na podstawie doświadczeń porejestracyjnych.*

***Odwarstwienie siatkówki obserwowano tylko u pacjentów z AIDS leczonych z powodu zapalenia siatkówki wywołanego przez wirusa CMV.*

Opis wybranych działań niepożądanych

Neutropenia

Ryzyko wystąpienia neutropenii nie można przewidzieć na podstawie liczby neutrofilów przed leczeniem. Neutropenia zazwyczaj pojawia się w pierwszym lub drugim tygodniu leczenia indukcyjnego. Liczba komórek zwykle ulega normalizacji w ciągu 2 do 5 dni po odstawieniu leku lub zmniejszeniu jego dawki (patrz punkt 4.4).

Małopłytkowość

Ryzyko wystąpienia małopłytkowości jest większe u pacjentów z wyjściowo obniżoną liczbą płytek krwi (<100 000/ μ l). Pacjenci z jatrogenną immunosupresją związaną ze stosowaniem leków immunosupresyjnych są bardziej narażeni na wystąpienie małopłytkowości niż pacjenci z AIDS (patrz

punkt 4.4). Ciężka małopłytkowość może być związana z krwawieniem potencjalnie zagrażającym życiu.

Wpływ czasu trwania leczenia lub wskazania na działania niepożądane

Ciężka neutropenia (ANC <500/ μ l) występuje częściej u pacjentów z zapaleniem siatkówki wywołanym przez wirusa CMV (14%) poddawanych leczeniu walgancyklowirem bądź gancyklowirem w postaci dożylniej lub doustnej niż u pacjentów po przeszczepieniu narządu miąższowego otrzymujących walgancyklowir lub doustny preparat gancyklowiru. U pacjentów otrzymujących walgancyklowir lub doustną postać gancyklowiru do 100. dnia po przeszczepieniu częstość występowania ciężkiej neutropenii wynosiła odpowiednio 5% i 3%, podczas gdy u pacjentów otrzymujących walgancyklowir do 200. dnia po przeszczepieniu częstość występowania ciężkiej neutropenii wynosiła 10%.

Zaobserwowano większy wzrost poziomu kreatyniny w surowicy u pacjentów po przeszczepieniu narządu miąższowego leczonych do 100. dnia lub 200. dnia po transplantacji, zarówno z użyciem walgancyklowiru, jak i doustnej postaci gancyklowiru, w porównaniu z pacjentami z zapaleniem siatkówki wywołanym przez wirusa CMV. Jednak zaburzenia czynności nerek występują często u pacjentów po przeszczepieniu narządu miąższowego.

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Valhit nie zmienił się wraz z przedłużeniem profilaktyki do 200 dni u pacjentów wysokiego ryzyka po przeszczepieniu nerki. Leukopenię obserwowano z nieznacznie większą częstością w grupie 200 dni, podczas gdy częstość występowania neutropenii, niedokrwistości i małopłytkowości była podobna w obu grupach.

c. Dzieci i młodzież

Badania nad walgancyklowirem przeprowadzono w grupie 179 dzieci po przeszczepieniu narządu miąższowego, 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 miąższowego u dzieci był podobny jak u dorosłych. Neutropenię zgłaszano nieco częściej w dwóch badaniach klinicznych u dzieci po przeszczepieniu narządu miąższowego, 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 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 bezpośrednio do 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 oraz podawanego dożylnie gancyklowiru

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

Notowano przedawkowanie gancyklowiru podawanego dożylnie podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu, w niektórych przypadkach ze skutkiem śmiertelnym. W niektórych przypadkach nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych. U większości pacjentów wystąpiło jedno lub kilka z poniższych zdarzeń niepożądanych:

- *toksyczny wpływ na układ krwiotwórczy*: mielosupresja, w tym pancytopenia, aplazja szpiku, 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.

Hemodializa i nawodnienie mogą korzystnie wpływać na zmniejszenie poziomu leku w osoczu krwi u pacjentów, którzy przedawkowali walgancyklowir (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: 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 (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 deoksygwanozyny 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 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) wśród leczonych walgancyklowirem przez 4 tygodnie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dorośli

Leczenie cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki

W jednym z badań, pacjentów ze świeżo rozpoznany cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki przydzielano losowo do grup otrzymujących w leczeniu początkowym walgancyklowirem 2 razy na dobę w dawce 900 mg lub gancyklowir podawany dożylnie 2 razy na dobę w dawce 5 mg/kg mc. Proporcje 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 produktem Valhit podawanym w dawce 900 mg raz 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 CMV u pacjentów po przeszczepieniu narządu

W podwójnie ślepych, 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 walgancyklowiru w postaci tabletek (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 CMV w czasie pierwszych 12 miesięcy po przeszczepieniu przedstawia poniższa tabela.

Odsetek pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których w ciągu 12 miesięcy wystąpiła choroba 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 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. Podejrzana 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 z grupy wysokiego ryzyka rozwinęła się choroba CMV po zapobiegawczym zastosowaniu walgancyklowiru do 200. dnia po przeszczepieniu, w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali zapobiegawczo walgancyklowir do 100. dnia po przeszczepieniu.

Przeżywalność przeszczepu, a także częstość ostrego odrzucania potwierdzonego biopsją były podobne w obydwu grupach badanych. Przeżywalność przeszczepu 12 miesięcy po przeszczepieniu wynosiła 98,2% (160/163) w grupie otrzymującej lek do 100. dnia i 98,1% (152/155) w grupie otrzymującej lek do 200. dnia. Do 24. miesiąca po przeszczepieniu zgłoszono 4 dodatkowe przypadki odrzucania przeszczepu, wszystkie w grupie otrzymującej lek do 100. dnia. Częstość potwierdzonego biopsją ostrego odrzucania w ciągu 12 miesięcy po przeszczepieniu wynosiła 17,2% (28/163) w grupie otrzymującej lek do 100. dnia i 11,0% (17/155) w grupie otrzymującej lek do 200. dnia. Do 24. miesiąca po przeszczepieniu zgłoszono 1 dodatkowy przypadek w grupie otrzymującej lek do 200. dnia.

Oporność wirusa na lek

W wyniku przedłużonego leczniczego lub zapobiegawczego 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). 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 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 (PMNL, ang. polymorphonuclear leucocytes) 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 CMV po przeszczepieniu narządów

Badanie z lekiem zawierającym porównawczą substancję czynną

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

Spośród 245 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej walgancyklowir przebadano próbki od 50 pacjentów z podejrzeniem choroby CMV i nie stwierdzono mutacji wywołującej oporność na lek. Spośród 127 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej gancyklowir przebadano próbki od 29 pacjentów z podejrzeniem choroby CMV i wśród nich stwierdzono 2 przypadki mutacji wywołującej oporność 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, pochodzących z wirusów pobranych od 72 pacjentów, którzy spełnili kryteria analizy oporności: pacjenci z wiremiami (>600 kopii/ml) po zakończeniu zapobiegawczego podawania leku i (lub) pacjenci, u których potwierdzono chorobę CMV do 12. miesiący (52 tygodni) po przeszczepieniu. U 3 pacjentów w każdej z badanych grup stwierdzono mutację wywołującą oporność 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, dotyczącym farmakokinetyki i bezpieczeństwa stosowania u dzieci po przeszczepieniu narządu mięszowego (w wieku od 4 miesięcy do 16 lat, n=63), otrzymujących walgancyklowir raz na dobę do 100 dni, zgodnie z algorytmem dawkowania u dzieci (patrz punkt 4.2), wykazano, że całkowity wpływ leku na organizm jest podobny do obserwowanego u dorosłych (patrz punkt 5.2). Obserwacja po leczeniu trwała 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. Wiremii CMV stwierdzono u 7 pacjentów. Obserwowane działania niepożądane były podobne do występujących 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.

Proporcjonalność dawki w odniesieniu do AUC gancyklowiru po podaniu walgancyklowiru w zakresie dawek od 450 do 2625 mg wykazano tylko w warunkach po posiłku.

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. Całkowity wpływ walgancyklowiru na organizm jest przemijający i mały. Biodostępność gancyklowiru

powstałego z przyjętego doustnie walgancyklowiru wynosi ok. 60% w całej badanej populacji, 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

Poniżej przedstawiono całkowity wpływ gancyklowiru i walgancyklowiru u pacjentów z HIV(+) i CMV(+) po podawaniu gancyklowiru i walgancyklowiru 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 _(0-12 h) [$\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$]	28,6 ± 9,0	32,8 ± 10,1	0,37 ± 0,22
C _{max} [$\mu\text{g}/\text{ml}$]	10,4 ± 4,9	6,7 ± 2,1	0,18 ± 0,06

Wykazano, że skuteczność gancyklowiru, mierzona wydłużeniem czasu do progresji cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki, jest skorelowana z całkowitym wpływem na organizm (AUC).

Walgancyklowir u pacjentów po przeszczepieniu narządu mięszonego

Poniżej przedstawiono całkowity wpływ gancyklowiru na organizm w stanie stacjonarnym po codziennym doustnym przyjmowaniu gancyklowiru lub walgancyklowiru przez pacjentów po przeszczepieniu narządu mięszonego.

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

Podczas stosowania schematu dawkowania uwzględniającego czynność nerek, całkowity wpływ gancyklowiru na organizm u pacjentów, którym przeszczepiono serce, nerkę lub wątrobę, był podobny, jak po doustnym podaniu walgancyklowiru.

Wpływ pokarmu

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

Dystrybucja

Z powodu szybkiej przemiany walgancyklowiru w gancyklowir, nie ustalono danych dotyczących wiązania walgancyklowiru z białkami. Objętość dystrybucji (V_d) gancyklowiru w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym wynosiła 0,680 ± 0,161 l/kg (n = 114). W przypadku gancyklowiru podawanego dożylnie objętość dystrybucji jest skorelowana z masą ciała, a wartości objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym wynoszą od 0,54 do 0,87 l/kg. Gancyklowir przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego. Gancyklowir wiązał się z białkami osocza w 1%–2% w zakresie stężeń od 0,5 do 51 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Metabolizm

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

Eliminacja

Po doustnym podaniu walgancyklowiru lek ten ulega szybkiej hydrolizie do gancyklowiru. Gancyklowir jest wydalany z krążenia systemowego w mechanizmach przesączania kłębuszkowego oraz aktywnego wydzielenia cewkowego. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek ponad 90% podanego dożylnie gancyklowiru odzyskiwano w postaci niezmodyfikowanej w moczu w okresie 24 godzin. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek stężenie gancyklowiru w osoczu po podaniu walgancyklowiru zmniejsza się po osiągnięciu wartości maksymalnej z okresem półtrwania wynoszącym od 0,4 h do 2,0 h.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

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 do 100 dni. Parametry farmakokinetyczne były zbliżone u dzieci w grupach różnych pod względem przeszczepionych narządów i wieku i 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)
$AUC_{0-24\text{ h}}$ [$\mu\text{g h/ml}$]	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
Zakres $AUC_{0-24\text{ h}}$ [$\mu\text{g h/ml}$]	15,4 – 116,1	34 – 124	34 – 152	36 – 108	22 – 93
C_{max} [$\mu\text{g/ml}$]	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 z badania PV 16000

Podawaną raz na dobę dawkę, stosowaną w dwóch opisanych powyżej badaniach, ustalono w zależności od powierzchni ciała (BSA) oraz klirensu kreatyniny Cl_{kr} , wyliczonego według zmodyfikowanego wzoru Schwartz'a, 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_{0-12h} były mniejsze niż średnia wartość AUC_{0-12h} 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)
$AUC_{0-\infty}$ [$\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$]	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC_{0-12h} [$\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$]	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C_{max} [$\mu\text{g}/\text{ml}$]	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 zalecanego dawkowania u dzieci z wrodzoną chorobą CMV.

Osoby starsze

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Farmakokinetykę gancyklowiru po podaniu pojedynczej doustnej dawki 900 mg walgancyklowiru oceniano u 24 osób z zaburzeniami czynności nerek, które poza tym były ogólnie zdrowe.

Parametry farmakokinetyczne gancyklowiru po podaniu pojedynczej doustnej dawki 900 mg produktu Valhit w tabletkach u pacjentów z różnego stopnia zaburzeniami czynności nerek:

Szacunkowy klirens kreatyniny	N	Klirens pozorny (ml/min) średnia ±SD	AUClast ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) średnia ±SD	Okres półtrwania (godziny) średnia ±SD

(ml/min)				
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

Pogorszenie czynności nerek skutkowało zmniejszeniem klirensu gancyklowiru pochodzącego z walgancyklowiru przy odpowiednim wzroście okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji. Konieczne jest zatem zmodyfikowanie dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Pacjenci poddawani hemodializie

Nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania produktu Valhit tabletki powlekane 450 mg u pacjentów hemodializowanych. Wynika to z faktu, że indywidualna dawka produktu Valhit wymagana u tych pacjentów jest mniejsza niż zawarta w tabletkach o mocy 450 mg. Dlatego nie należy stosować tabletek powlekanych Valhit u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Pacjenci w stabilnym stanie po przeszczepieniu wątroby

Farmakokinetykę gancyklowiru pochodzącego z walgancyklowiru u pacjentów w stabilnym stanie po przeszczepieniu wątroby oceniano w jednym prowadzonym metodą otwartej próby badaniu w układzie naprzemiennym w 4 częściach (N=28). Biodostępność gancyklowiru pochodzącego z walgancyklowiru po podaniu pojedynczej dawki 900 mg walgancyklowiru w warunkach po posiłku wynosiła około 60%. Wartość AUC_{0-24 h} gancyklowiru była porównywalna z uzyskaną po podaniu dożylnym gancyklowiru w dawce 5 mg/kg u pacjentów po przeszczepieniu wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie badano bezpieczeństwa ani skuteczności produktu Valhit tabletki powlekane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Zaburzenia czynności wątroby nie powinny wpływać na farmakokinetykę gancyklowiru, ponieważ lek ten jest wydalany przez nerki, a tym samym nie można przedstawić zaleceń dotyczących jego dawkowania.

Pacjenci z mukowiscydozą

W badaniu farmakokinetycznym fazy I u pacjentów po przeszczepieniu płuca z mukowiscydozą (CF) lub bez tej choroby 31 pacjentów (16 z CF/15 bez CF) otrzymało po transplantacji profilaktykę z zastosowaniem produktu Valhit w dawce 900 mg/dobę. Badanie to wykazało, że mukowiscydoza nie ma statystycznie istotnego wpływu na całkowitą średnią ogólnoustrojową ekspozycję na gancyklowir u biorców przeszczepu płuca. Ekspozycja na gancyklowir u biorców przeszczepu płuca była porównywalna z wykazaną jako skuteczna w zapobieganiu chorobie wywołanej przez wirusa CMV u innych biorców przeszczepów narządów mięszowych.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Walgancyklowir jest prolekiem gancyklowiru, więc działanie obserwowane po podaniu gancyklowiru będzie takie samo, jak po podaniu walgancyklowiru.

Gancyklowir wykazywał działanie mutagenne w komórkach chłoniaka myszy, a także działanie klastogenne w komórkach ssaków. Wyniki te są zgodne z dodatnim wynikiem badania rakotwórczości gancyklowiru u myszy. Gancyklowir jest potencjalnym czynnikiem rakotwórczym.

Gancyklowir powoduje upośledzenie płodności oraz wykazuje działania teratogenne u zwierząt. Na podstawie badań prowadzonych na zwierzętach, w których zaobserwowano aspermatogenezę po ekspozycji ogólnoustrojowej na gancyklowir poniżej poziomów terapeutycznych, uznano za prawdopodobne, że gancyklowir może hamować spermatogenezę u ludzi.

Wyniki badań prowadzonych na zwierzętach wskazują na to, że gancyklowir przenika do mleka karmiących samic szczura.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna, PH101
Krospowidon, typ A
Powidon, K30
Kwas stearynowy, 50

Otoczka Opadry Pink 15B24005:

Hypromeloza 3 cP
Hypromeloza 6 cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Tlenek żelaza czerwony (E 172)
Polisorbat 80

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku. Opakowanie zawiera 30, 60, 90 lub 120 tabletek.

Butelka z HDPE z zakrętką z PP z uszczelnieniem i zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, zawierająca zwitek waty, w tekturowym pudełku. Opakowanie zawiera 60 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23325

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.07.2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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