

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ceglar, 450 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 450 mg walgancyklowiru (*Valganciclovirum*) w postaci walgancyklowiru chlorowodoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Różowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane (16,7 x 7,8 mm) z wytłoczonym symbolem „J” na jednej stronie i „156” na drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

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

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

##### **Leczenie cytomegalowirusowego (CMV) zapalenia siatkówki**

###### Dorośli

###### *Leczenie początkowe cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki*

U pacjentów z czynnym cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki zalecana dawka walgancyklowiru wynosi 900 mg (2 tabletki produktu Ceglar, 450 mg), dwa razy na dobę przez 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 nieaktywnym cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki zalecana dawka walgancyklowiru wynosi 900 mg (2 tabletki produktu Ceglar, 450 mg), raz

na dobę, w miarę możliwości podczas posiłku. U pacjentów, u których nasili się zapalenie siatkówki, można powtórzyć leczenie początkowe, ale należy brać pod uwagę możliwość oporności wirusa na lek.

Czas trwania leczenia podtrzymującego należy ustalać indywidualnie dla danego pacjenta.

#### Dzieci i młodzież

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

### **Zapobieganie chorobie wywołanej przez CMV po przeszczepieniu narządu mięszonego**

#### Dorośli

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

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

Jeśli to tylko możliwe, tabletki należy przyjmować podczas posiłku.

#### Dzieci i młodzież

U pediatrycznych biorców narządu mięszonego (w wieku od urodzenia), z ryzykiem rozwoju cytomegalii, zalecaną dawkę walgancyklowiru podawaną raz na dobę ustala się na podstawie powierzchni ciała pacjenta (ang. *body surface area*, BSA) i klirensu kreatyniny ( $Cl_{kr}$ ) wyliczonego ze wzoru Schwartza ( $Cl_{krS}$ ) i oblicza się następująco:

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

Jeśli klirens kreatyniny obliczony wg wzoru Schwartza jest większy niż 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, do równania należy wstawić maksymalną wartość 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

$$BSA \text{ wg wzoru Mostellera (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{wzrost (cm)} \times \text{masa ciała (kg)}}{3600}}$$

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

gdzie k=

0,45\* dla pacjentów w wieku <2 lat

0,55 dla chłopców w wieku od 2 do <13 lat i dziewcząt od 2 do 16 lat

0,7 dla chłopców w wieku od 13 do 16 lat

U pacjentów w wieku powyżej 16 lat należy stosować dawkowanie dla dorosłych.

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

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

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

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

Wszystkie obliczone dawki należy zaokrąglić do najbliższych 25 mg powyżej dawki możliwej do podania. Jeśli obliczona dawka jest większa niż 900 mg, należy podać maksymalną dawkę 900 mg. Preferowaną postacią produktu leczniczego jest roztwór doustny, gdyż umożliwia podawanie dawki obliczonej w wyżej opisany sposób, ale stosowanie walgancyklowiru w tabletkach powlekanych jest możliwe, jeśli obliczone dawki mieszczą się w zakresie 10% dawek możliwych do podania w postaci dostępnych tabletek i pacjent jest w stanie połknąć tabletkę. Przykładowo, jeśli obliczona dawka wynosi między 405 mg i 495 mg, można podać jedną tabletkę 450 mg.

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

### Szczególne zalecenia dotyczące dawkowania

#### *Dzieci i młodzież*

Dawkowanie u pediatrycznych biorców narządów mięszkowych ustala się na podstawie czynności nerek i powierzchni ciała pacjenta.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego w tej grupie pacjentów.

Nie przeprowadzono badań u osób w wieku powyżej 65 lat. Ze względu na zmniejszanie się klirensu nerkowego z wiekiem, Ceglar należy podawać pacjentom w podeszłym wieku ze szczególnym uwzględnieniem sprawności ich nerek (patrz tabela niżej). Patrz punkt 5.2.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Należy uważnie kontrolować stężenie kreatyniny w surowicy lub szacowany klirens kreatyniny. Konieczne jest dostosowanie dawki w zależności od klirensu kreatyniny ( $\text{Cl}_{\text{kr}}$ ), jak pokazano w poniższej tabeli (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

u mężczyzn:

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

u kobiet:

$$\text{Cl}_{\text{kr}} = 0,85 \times \text{Cl}_{\text{kr}} \text{ u mężczyzn}$$

$\text{Cl}_{\text{kr}}$ (ml/min)	Początkowa dawka walgancyklowiru	Dawka podtrzymująca i zapobiegawcza walgancyklowiru
$\geq 60$	900 mg (2 tabletki) dwa razy na dobę	900 mg (2 tabletki) raz na dobę
40 – 59	450 mg (1 tabletki) dwa razy na dobę	450 mg (1 tabletki) raz na dobę
25 – 39	450 mg (1 tabletki) raz na dobę	450 mg (1 tabletki) co 2 dni
10 – 24	450 mg (1 tabletki) co 2 dni	450 mg (1 tabletki) dwa razy w tygodniu
<10	stosowanie niezalecane	stosowanie niezalecane

#### *Pacjenci poddawani hemodializie*

Nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania dla pacjentów poddawanych hemodializie ( $\text{Cl}_{\text{kr}} < 10$  ml/min). Dlatego produktu Ceglar nie należy stosować u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

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

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

Przed rozpoczęciem leczenia - patrz punkt 4.4.

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

#### Sposób podawania

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

U pacjentów pediatrycznych, którzy nie są w stanie połknąć tabletek powlekanych, można zastosować produkt leczniczy w innej postaci farmaceutycznej, np. proszku do sporządzania roztworu doustnego.

#### *Środki ostrożności przed przygotowaniem lub podaniem produktu leczniczego*

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Stosowanie produktu Ceglar 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 budowy chemicznej gancyklowiru, acyklowiru i pencyklowiru, możliwa jest krzyżowa nadwrażliwość na te leki. Dlatego należy zachować ostrożność przepisując Ceglar pacjentom z nadwrażliwością na acyklowir lub pencyklowir (albo ich proleki, odpowiednio walacyklowir lub famcyklowir).

#### Działanie mutagenne, teratogenne, rakotwórcze, płodność i antykoncepcja

Przed rozpoczęciem leczenia walgancyklowirem pacjentów należy poinformować o możliwości szkodliwego działania na płód. W badaniach na zwierzętach wykazano, że gancyklowir ma działanie mutagenne, teratogenne, aspermatogenne i rakotwórcze, a także zmniejsza płodność samic. Dlatego Ceglar należy traktować jako lek potencjalnie teratogeny i rakotwórczy dla ludzi, który może również powodować wady rozwojowe i nowotwory (patrz punkt 5.3). Uważa się także, że Ceglar może spowodować przemijające lub trwałe zahamowanie spermatogenezy. 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 metody antykoncepcji, chyba że nie ma ryzyka zajścia partnerki w ciążę (patrz punkty 4.6, 4.8 i 5.3).

Walgancyklowir może mieć odległe działanie rakotwórcze i toksyczne na rozrodczość.

#### Zahamowanie czynności szpiku kostnego

U pacjentów otrzymujących walgancyklowir (i gancyklowir) obserwowano ciężką leukopenię, neutropenię, niedokrwistość, małopłytkowość, pancytopenię, niewydolność szpiku i niedokrwistość

aplastyczną. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli bezwzględna liczba neutrofilów jest mniejsza niż 500 komórek/ $\mu$ l lub liczba płytek krwi jest mniejsza niż 25 000/ $\mu$ l, lub stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 8 g/dl (patrz punkty 4.2 i 4.8).

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

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

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

#### Różnica w biodostępności w porównaniu z doustnym gancyklowirem

Biodostępność gancyklowiru po podaniu pojedynczej dawki 900 mg walgancyklowiru wynosi około 60% w porównaniu z około 6% po podaniu doustnym 1000 mg gancyklowiru (w kapsułkach).

Nadmierna ekspozycja na gancyklowir może wiązać się z zagrażającymi życiu reakcjami niepożądanymi. Dlatego zaleca się ściśle przestrzeganie ustalonego dawkowania podczas rozpoczynania leczenia, zmiany leczenia początkowego na podtrzymujące i podczas zmiany leczenia doustnego gancyklowirem na walgancyklowir, gdyż gancyklowiru w kapsułkach nie można zastępować tabletkami Ceglar w stosunku 1:1. Pacjentów zmieniających gancyklowir w kapsułkach na walgancyklowir należy ostrzec przed ryzykiem przedawkowania, jeśli przyjmą większą niż zalecona liczbę tabletek produktu Ceglar (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 Ceglar 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 drgawek. Walgancyklowiru nie należy stosować jednocześnie z imipenem i cylastatyną, chyba że możliwe korzyści przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

Należy uważnie kontrolować, czy u pacjentów otrzymujących walgancyklowir z (a) dydanozyną, (b) lekami o znanym działaniu mielosupresyjnym (tj. 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* interakcji leków z produktem Ceglar. Ponieważ walgancyklowir jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru, można spodziewać się, że interakcje gancyklowiru z innymi lekami będą dotyczyły również walgancyklowiru.

## Interakcje leków z gancyklowirem

### *Interakcje farmakokinetyczne*

#### *Probenecyd*

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

#### *Dydanozyna*

Stwierdzono, że stężenie dydanozyny w osoczu zwiększało się podczas jednoczesnego dożylnego podawania gancyklowiru. Po dożylnym podaniu gancyklowiru w dawkach dobowych 5 i 10 mg/kg mc. wartość AUC dydanozyny zwiększała się o 38 do 67%, co potwierdza interakcję farmakokinetyczną podczas jednoczesnego stosowania obu leków. Nie odnotowano 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 przeciwretrowirusowe*

Izoenzymy cytochromu P450 nie odgrywają żadnej roli w farmakokinetyce gancyklowiru, dlatego interakcje farmakokinetyczne z inhibitorami proteazy i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy nie są spodziewane.

### *Interakcje farmakodynamiczne*

#### *Imipenem z cylastatyną*

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

#### *Zydowudyna*

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

## Możliwe interakcje lekowe

Możliwe jest nasilenie działania toksycznego, jeśli gancyklowir/walgancyklowir jest podawany jednocześnie z innymi lekami o działaniu hamującym czynność szpiku kostnego lub działaniu wiążącym się z zaburzeniami czynności nerek. Do takich leków należą nukleozydy (np. zydowudyna, dydanozyna, stawudyna) i analogi nukleotydu (np. tenofowir, adefowir), leki immunosupresyjne (np. cyklosporyna, takrolimus, mykofenolanu mofetyl), leki przeciwnowotworowe (np. doksorubicyna, winblastyna, winkrystyna, hydroksymocznik) oraz leki przeciwwzakaźne (trimetoprym z sulfonamidem, dapson, amfoterycyna B, flucytozyna, pentamidyna). Dlatego jednoczesne stosowanie walgancyklowiru z którymkolwiek z tych leków należy rozważać tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem (patrz punkt 4.4).

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Antykoncepcja kobiet i mężczyzn

Ze względu na możliwość toksycznego wpływu na reprodukcję oraz działania teratogennego kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 30 dni po jego zakończeniu. Mężczyznom należy doradzić stosowanie mechanicznych metod antykoncepcji w czasie leczenia i przez co najmniej 90 dni po jego zakończeniu, chyba że nie istnieje ryzyko zajścia partnerki w ciążę (patrz punkty 4.4 i 5.3).

### Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania walgancyklowiru u kobiet w ciąży. Jego czynny metabolit, gancyklowir, łatwo przenika przez łożysko ludzkie. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania i toksycznego wpływu gancyklowiru na reprodukcję obserwowanego w doświadczeniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3), istnieje teoretyczne ryzyko teratogenicznego działania u ludzi. Produktu Ceglar nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba że korzyść terapeutyczna dla matki przewyższa potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy gancyklowir przenika do mleka kobiecego, ale nie można wykluczyć takiej możliwości ani ryzyka wywołania ciężkich reakcji niepożądanych u karmionego piersią niemowlęcia. Badania na zwierzętach wskazują, że gancyklowir przenika do mleka samic szczura w okresie laktacji. Dlatego na czas leczenia walgancyklowirem konieczne jest przerwanie karmienia piersią (patrz punkty 4.3 i 5.3).

### Płodność

W niewielkim badaniu klinicznym z udziałem pacjentów po przeszczepieniu nerki otrzymujących walgancyklowir w profilaktyce zakażenia CMV przez okres do 200 dni wykazano wpływ walgancyklowiru na spermatogenezę ze zmniejszeniem gęstości nasienia i ruchliwości plemników, które oceniano po zakończeniu leczenia. Wydaje się, że działanie to jest odwracalne i po około 6 miesiącach od przerwania stosowania walgancyklowiru średnia gęstości nasienia i ruchliwość plemników powracały do wartości porównywalnych z uzyskanymi w nieleczonej grupie kontrolnej.

W badaniach na zwierzętach gancyklowir zmniejszał płodność u samców i samic myszy i wykazano, że w dawkach istotnych klinicznie hamuje spermatogenezę oraz pobudza atrofię jąder u myszy, szczurów i psów.

Jak wskazują badania kliniczne i niekliniczne, istnieje prawdopodobieństwo, że gancyklowir (i walgancyklowir) może czasowo lub trwale hamować spermatogenezę 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 takich działań niepożądanych, jak napady drgawkowe, zawroty głowy i (lub) splątanie. Wymienione objawy mogą zaburzać zdolność wykonywania zadań wymagających skupienia uwagi, w tym prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

### **a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

Walgancyklowir jest prolekiem gancyklowiru, podlegającym po podaniu doustnym szybkiemu i znacznemu metabolizmowi do gancyklowiru. Można się spodziewać, że działania niepożądane związane ze stosowaniem gancyklowiru będą również występować po podaniu walgancyklowiru. Wszystkie działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych z zastosowaniem walgancyklowiru notowano uprzednio po podaniu gancyklowiru. Dlatego w poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłaszane po podaniu gancyklowiru drogą dożylną lub doustną (w tej postaci farmaceutycznej nie jest już dostępny) lub walgancyklowiru. U pacjentów leczonych walgancyklowirem/gancyklowirem najcięższymi i częstymi działaniami niepożądanymi były powikłania hematologiczne, w tym neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość (patrz punkt 4.4).

Częstości przedstawionych w tabeli działań niepożądanych ustalono na podstawie danych od łącznie 1704 pacjentów otrzymujących gancyklowir lub walgancyklowir w leczeniu podtrzymującym. Wyjątek stanowią: reakcja anafilaktyczna, agranulocytoza i granulocytopenia, których częstość

określono na podstawie danych po wprowadzeniu gancyklowiru/walgancyklowiru do obrotu. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstości określono następująco: 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 u pacjentów z zakażeniem HIV i u biorców przeszczepów jest podobne, z wyjątkiem odwarstwienia siatkówki, które odnotowano tylko u pacjentów z zapaleniem siatkówki wywołanym przez CMV. Istnieją jednak pewne różnice w częstości poszczególnych reakcji. Podawanie walgancyklowiru wiąże się z większym ryzykiem biegunki niż podanie dożylnie gancyklowiru. U pacjentów z zakażeniem HIV częściej występują: gorączka, zakażenia drożdżakowe, depresja, poważna neutropenia (ANC  $< 500$  komórek/ $\mu\text{l}$ ) i reakcje skórne. U pacjentów po przeszczepieniu narządu miąższowego częściej zgłaszano zaburzenia czynności nerek i wątroby.

**b) Tabela zestawienie polekowych działań niepożądanych**

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	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 $< 1/1000$ )
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie drożdżakowe, w tym kandydoza jamy ustnej, zakażenie górnych dróg oddechowych	Posocznica, grypa, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie dróg moczowych		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia, niedokrwistość	Małopłytkowość, leukopenia, pancytopenia	Niewydolność szpiku kostnego	Niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza*, granulocytopenia*
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość		Reakcja anafilaktyczna*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	Zmniejszenie masy ciała		
Zaburzenia psychiczne		Depresja, stan splątania, niepokój	Pobudzenie, zaburzenia psychiatryczne, omamy, zaburzenia myślenia	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bezsensowność, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezje, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, drgawki	Drżenie	
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia, odwarstwienie siatkówki**, męty ciała szklonego,		



		ból oka, zapalenie spojówek, obrzęk plamki żółtej		
Zaburzenia ucha i błędnika		Ból ucha	Głuchota	
Zaburzenia serca			Zaburzenia rytmu serca	
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, zaparcie, wzdęcia, zaburzenia połykania, owrzodzenie jamy ustnej, rozdęcie brzucha, zapalenie trzustki		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zapalenie skóry	Poty nocne, świąd, wysypka, łysienie	Pokrzywka, suchość skóry	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból pleców, ból mięśni, ból stawów, skurcze mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zmniejszenie klirensu kreatyniny, zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Krwiomocz, niewydolność nerek	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Niepłodność mężczyzn	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, zmęczenie	Bóle, dreszcze, złe samopoczucie, astenia,	Ból w klatce piersiowej	

\* Częstość tych działań niepożądanych określono na podstawie danych po wprowadzeniu

gancyklowiru/walgancyklowiru do obrotu.

- \*\* Odwarstwienie siatkówki zgłaszano tylko u pacjentów z zakażeniem HIV leczonych z powodu cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki.

## **Opis wybranych działań niepożądanych**

### *Neutropenia*

Ryzyka neutropenii nie można przewidzieć na podstawie liczby neutrofilów przed rozpoczęciem leczenia. Neutropenia występuje zazwyczaj w pierwszym lub drugim tygodniu leczenia początkowego. Liczba komórek powraca na ogół do normy w ciągu 2 do 5 dni od odstawienia leku lub zmniejszenie jego dawki (patrz punkt 4.4).

### *Małopłytkowość*

U pacjentów z małą wyjściową liczbą płytek krwi (<100 000 komórek/ $\mu$ l) istnieje zwiększone ryzyko małopłytkowości. Ryzyko małopłytkowości jest większe u pacjentów z jatrogenną immunosupresją na skutek działania leków immunosupresyjnych niż u pacjentów z AIDS (patrz punkt 4.4). Poważna małopłytkowość może spowodować zagrażające życiu krwawienie.

### *Wpływ czasu trwania leczenia lub wskazania na działania niepożądane*

Poważną neutropenię (ANC <500 komórek/ $\mu$ l) obserwowano częściej u pacjentów z zapaleniem siatkówki wywołanym przez CMV (14%) leczonych walgancyklowirem albo dożylnym lub doustnym gancyklowirem niż u pacjentów otrzymujących walgancyklowir albo doustny gancyklowir po przeszczepieniu narządu miąższowego. U pacjentów otrzymujących walgancyklowir lub doustny gancyklowir do 100 dni po przeszczepieniu narządu częstość poważnej neutropenii wynosiła odpowiednio 5% i 3%, zaś u pacjentów otrzymujących walgancyklowir do 200 dni po przeszczepieniu narządu częstość ta wynosiła 10%.

U biorców narządów miąższowych otrzymujących zarówno walgancyklowir, jak i doustny gancyklowir do 100 lub 200 dni po przeszczepieniu odnotowano większy wzrost stężenia kreatyniny w surowicy niż u pacjentów z cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki. Jednak u pacjentów po przeszczepieniu narządu miąższowego często stwierdza się zaburzenia czynności nerek. Ogólny profil bezpieczeństwa walgancyklowiru u biorców nerki z dużym ryzykiem rozwoju choroby cytomegalowirusowej nie zmienił się po wydłużeniu profilaktyki do 200 dni. Leukopenię zgłaszano nieznacznie częściej u pacjentów otrzymujących walgancyklowir przez 200 dni, zaś częstość neutropenii, niedokrwistości i małopłytkowości była podobna w obu badanych grupach.

### **c) Dzieci i młodzież**

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

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

Ogólny profil bezpieczeństwa u pediatrycznych i dorosłych biorców narządu miąższowego był podobny. Neutropenię zgłaszano nieco częściej w dwóch badaniach z udziałem dzieci i młodzieży po przeszczepieniu narządu miąższowego niż u dorosłych, ale nie znaleziono korelacji między neutropenią a działaniami niepożądanymi związanymi z zakażeniem u dzieci i młodzieży. Większe ryzyko cytopenii u noworodków i niemowląt wymaga uważnego kontrolowania u nich morfologii krwi (patrz punkt 4.4).

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

Dostępna jest tylko ograniczona liczba danych dotyczących leczonych walgancyklowirem noworodków i niemowląt z objawami wrodzonego zakażenia cytomegalowirusem, ale wydaje się, że

bezpieczeństwo stosowania leku w tej grupie pacjentów odpowiada znanemu profilowi bezpieczeństwa walgancyklowiru i gancyklowiru.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9 Przedawkowanie**

Doświadczenie związane z przedawkowaniem walgancyklowiru i podawanego dożylnie gancyklowiru  
Spodziewanym skutkiem przedawkowania walgancyklowiru może być zwiększenie toksycznego wpływu na nerki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Doniesienia dotyczące przedawkowania gancyklowiru podawanego dożylnie (niekiedy zakończonego zgonem) 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 kostnego, 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.

U pacjentów, którzy otrzymali za dużą dawkę walgancyklowiru, hemodializa i nawodnienie mogą wpływać korzystnie na zmniejszenie stężenia leku w osoczu (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 (prolekiem) gancyklowiru. Podany doustnie jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany z udziałem esteraz jelitowych i wątrobowych do gancyklowiru. Gancyklowir jest syntetycznym analogiem 2'-deoksyguanozyny i w warunkach *in vitro* i *in vivo* hamuje replikację herpeswirusów. Do wrażliwych na walgancyklowir wirusów wywołujących zakażenia u ludzi należą: wirus cytomegalii (HCMV), wirus opryszczki pospolitej typu 1 i 2 (HSV-1 i HSV-2), ludzki wirus opryszczki typu 6, 7 i 8 (HHV-6, HHV-7 i HHV-8), wirus Epsteina-Barr (EBV), wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV) i wirus zapalenia wątroby typu B (HBV). W komórkach zakażonych CMV gancyklowir jest początkowo fosforylowany do monofosforanu przez wirusową kinazę białkową pUL97. Dalsza fosforylacja z udziałem kinaz komórkowych prowadzi do powstania trifosforanu gancyklowiru, który podlega następnie powolnemu metabolizmowi wewnątrzkomórkowemu. Wykazano, że metabolizm trifosforanu zachodzi w komórkach zakażonych HSV i HCMV, z okresem półtrwania po usunięciu zewnątrzkomórkowego gancyklowiru wynoszącym odpowiednio 18 i od 6 do 24 godzin. Ponieważ fosforylacja zależy

w znacznym stopniu od kinazy wirusowej, fosforylacja gancyklowiru ma miejsce przede wszystkim w komórkach zakażonych przez wirusy.

Wirusostatyczne działanie gancyklowiru jest wynikiem hamowania syntezy DNA wirusa przez:

(a) kompetycyjne zahamowanie wbudowywania trifosforanu deoksyguanozyny do łańcucha DNA wirusa z udziałem polimerazy DNA oraz

(b) wbudowywanie trifosforanu gancyklowiru do DNA wirusa, powodujące zahamowanie lub znaczne ograniczenie wydłużania łańcucha wirusowego DNA.

#### Działanie przeciwwirusowe

Przeciwwirusowe działanie *in vitro*, mierzone jako IC<sub>50</sub> gancyklowiru wobec CMV, mieści się w zakresie od 0,08 µM (0,02 µg/ml) do 14 µM (3,5 µg/ml).

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

#### Kliniczna skuteczność i bezpieczeństwo stosowania

##### Dorośli

##### *Leczenie cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki*

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

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

##### *Zapobieganie chorobie cytomegalowirusowej u biorców przeszczepu*

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

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

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

Odsetek pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których w ciągu 12 miesięcy wystąpiła choroba wywołana przez CMV<sup>†</sup> (populacja ITT po 12 miesiącach)<sup>#</sup>

	Walgancyklowir 900 mg raz na dobę 100 dni (N=163)	Walgancyklowir 900 mg raz na dobę 200 dni (N=155)	Różnica między oboma badanymi grupami
Pacjenci z potwierdzoną lub podejrzaną chorobą CMV <sup>‡</sup>	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%]

<sup>†</sup> Chorobę wywołaną przez CMV określa się jako chorobę cytomegalowirusową lub chorobę wtętową.

<sup>‡</sup> Potwierdzona choroba cytomegalowirusowa jest klinicznie potwierdzonym przypadkiem tej choroby. Podejrzana choroba cytomegalowirusowa oznacza brak oceny w 52. tygodniu i brak potwierdzenia tej choroby do tego czasu.

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

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

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

#### Oporność wirusa na lek

Długotrwałe stosowanie walgancyklowiru może spowodować rozwój oporności wirusa na gancyklowir przez wyselekcjonowanie wirusów ze zmutowanym genem kinazy wirusowej (UL97), odpowiedzialnej za monofosforylację gancyklowiru i (lub) z genem polimerazy wirusowej (UL54). 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 i 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 mutacja 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 wielojądrowych:

- (1) w 100. dniu (koniec profilaktyki z zastosowaniem badanego leku) oraz
- (2) w przypadkach podejrzewania choroby cytomegalowirusowej w okresie do 6 miesięcy po przeszczepieniu.

Spośród 245 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej walgancyklowir, u 198 pacjentów w 100. dniu nie stwierdzono mutacji powodujących oporność na gancyklowir. Natomiast w grupie porównawczej, otrzymującej doustnie gancyklowir, stwierdzono 2 przypadki oporności na gancyklowir w 103 przebadanych próbach (1,9%).

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

##### Wydłużenie badania dotyczącego profilaktyki ze 100 do 200 dni po przeszczepieniu

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

#### Dzieci i młodzież

##### *Leczenie cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki*

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

##### *Zapobieganie chorobie cytomegalowirusowej po przeszczepieniu narządów*

W badaniu II fazy oceniającym farmakokinetykę i bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży po przeszczepieniu narządów mięszszowych (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 dożylnie gancyklowir. Pozostałym 5 pacjentów podawano dożylnie gancyklowir przez większość czasu trwania badania.

W drugim badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo 6-tygodniowego i 6-miesięcznego leczenia walgancyklowirem u 109 niemowląt w wieku od 2 do 30 dni z objawową wrodzoną chorobą CMV. Wszystkie dzieci otrzymywały doustnie walgancyklowir w dawce 16 mg/kg mc dwa razy na dobę przez 6 tygodni. Po tym czasie dzieci losowo przydzielono (1:1) do grupy kontynuującej leczenie walgancyklowirem w tej samej dawce lub do grupy otrzymującej placebo do końca 6-miesięcznego okresu leczenia.

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

Proporcjonalną zależność AUC gancyklowiru od dawki po podaniu od 450 mg do 2625 mg walgancyklowiru wykazano tylko w warunkach po spożyciu posiłku.

#### Wełnianie

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. Biodostępność gancyklowiru powstałego z podanego doustnie 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, po.) n=25	
		Gancyklowir	Walgancyklowir
AUC <sub>0-12 h</sub> (µg·h/ml)	28,6 ± 9,0	32,8 ± 10,1	0,37 ± 0,22
C <sub>max</sub> (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 mięszonego*

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

Parametr	Gancyklowir (1000 mg trzy razy na dobę) n=82	Walgancyklowir (900 mg, raz na dobę) n=161
		Gancyklowir
AUC <sub>0-12 h</sub> (µg·h/ml)	28,0 ± 10,9	46,3 ± 15,2
C <sub>max</sub> (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<sub>max</sub> 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 Ceglar 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<sub>d</sub>) po podaniu dożylnym wynosiła 0,680 ± 0,161 l/kg (n=114). W przypadku gancyklowiru w postaci dożylnej obserwowano korelację między objętością dystrybucji i masą ciała. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym mieści się w zakresie od 0,54 do 0,87 l/kg. Gancyklowir przenika do płynu rdzeniowo-mózgowego. Gancyklowir w stężeniu od 0,5 do 51 µg/ml wiązał się z białkami osocza w 1 do 2%.

#### Metabolizm

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

#### Wydalanie

Po podaniu doustnym walgancyklowir jest szybko hydrolizowany do gancyklowiru. Gancyklowir usuwany jest z krążenia ogólnego w procesie przesączania kłębuszkowego i aktywnego wydzielania kanalikowego. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek ponad 90% podanej dożylnie dawki gancyklowiru wykrywano w moczu w postaci niezmięnionej w ciągu 24 godzin. U tych pacjentów stężenie gancyklowiru powstałego po podaniu walgancyklowiru zmniejsza się po uzyskaniu maksymalnej wartości z okresem półtrwania wynoszącym od 0,4 do 2 godzin.

#### Farmakokinetyka w szczególnych sytuacjach klinicznych

##### *Dzieci i młodzież*

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

W badaniu fazy I oceniającym farmakokinetykę i bezpieczeństwo u dzieci po przeszczepieniu serca



(w wieku od 3 tygodni do 125 dni, n=14) walgancyklowir podawano raz na dobę przez 2 dni badania. Farmakokinetyczne dane populacyjne pozwalają oszacować, że średnia biodostępność wynosi 64%. Porównanie wyników tych dwóch badań i danych farmakokinetycznych otrzymanych w badaniach dorosłych wykazało, że zakres AUC<sub>0-24h</sub> był bardzo zbliżony we wszystkich grupach wiekowych, w tym u dorosłych. Średnie wartości AUC<sub>0-24h</sub> i C<sub>max</sub> były również podobne w grupach dzieci w wieku poniżej 12 lat, chociaż stwierdzono tendencję do zmniejszania się średniej wartości AUC<sub>0-24h</sub> i C<sub>max</sub> 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<sub>1/2</sub>). 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<sub>0-24h</sub> gancyklowiru z tych dwóch badań, a także średnią i odchylenie standardowe AUC<sub>0-24h</sub>, C<sub>max</sub>, CL i t<sub>1/2</sub> dla odpowiedniego wieku dziecka w porównaniu z wynikami u dorosłych.

Parametr PK	Dorośli*	Dzieci i młodzież			
		≥18 lat (n=160)	<4 miesiący (n=14)	4 miesiące do ≤2 lat (n=17)	>2 - <12 lat (n=21)
AUC <sub>0-24h</sub> (µg·h/ml)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
Zakres AUC <sub>0-24h</sub>	15,4 – 116,1	34 - 124	34 - 152	36 - 108	22 - 93
C <sub>max</sub> (µg/ml)	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
Klirens (l/h)	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
t <sub>1/2</sub> (h)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

\* dane z raportu badania PV 16000

Dawkę walgancyklowiru podawaną raz na dobę w obu opisanych wyżej badaniach ustalono na podstawie powierzchni ciała (ang. *body surface area*, BSA) i klirensu kreatyniny Cl<sub>kr</sub> wyliczonego według zmodyfikowanego wzoru Schwartz'a, 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<sub>0-12h</sub> w tym badaniu była mniejsza niż wartość AUC<sub>0-12h</sub> z badania pierwszego.

W poniższej tabeli przedstawiono średnie wartości AUC, C<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub> wraz z odchyleniem standardowym w porównaniu z wynikami u dorosłych:

Parametr PK	Dorośli	Dzieci (noworodki i niemowlęta)		
		Gancyklowir <i>iv.</i> dawka pojedyncza 5 mg/kg mc. (n=8)	Gancyklowir <i>iv.</i> dwa razy na dobę 6 mg/kg mc. (n=19)	Walgancyklowir <i>po.</i> dwa razy na dobę 16 mg/kg mc. (n=19)
AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/ml)	25,4 ± 4,32	-	-	-

<b>AUC<sub>12h</sub></b> <b>(µg·h/ml)</b>	-	38,25 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
<b>C<sub>max</sub></b> (µg/ml)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	-
<b>t<sub>1/2</sub></b> (h)	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0,55	2,98 ± 1,26	2,98 ± 1,12

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

#### *Osoby w podeszłym wieku*

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

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Farmakokinetykę gancyklowiru powstałego z walgancyklowiru podanego w jednorazowej dawce doustnej 900 mg oceniano u 24 osób z zaburzeniami czynności nerek, bez innych chorób.

Niżej przedstawiono parametry farmakokinetyczne gancyklowiru u tych osób z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia:

<b>Szacowany klirens kreatyniny (ml/min)</b>	<b>N</b>	<b>Pozorny klirens (ml/min) średnia ± OS</b>	<b>AUC<sub>last</sub> (µg · h/ml) średnia ± OS</b>	<b>Okres półtrwania (godziny) średnia ± OS</b>
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 produktu Ceglar u pacjentów hemodializowanych, gdyż pojedyncza dawka dla tych pacjentów jest mniejsza niż 450 mg. Dlatego produktu Ceglar nie należy stosować u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### *Pacjenci w stabilnym stanie po przeszczepieniu wątroby*

Farmakokinetykę gancyklowiru powstałego z walgancyklowiru u pacjentów w stabilnym stanie po przeszczepieniu wątroby oceniano w jednym otwartym badaniu skrzyżowanym (N=28).

Biodostępność gancyklowiru powstałego z walgancyklowiru podanego doustnie z pożywieniem w dawce 900 mg wynosiła około 60%. Wartość AUC<sub>0-24h</sub> gancyklowiru była porównywalna z wartością uzyskaną u pacjentów po przeszczepieniu wątroby po dożylnym podaniu gancyklowiru w dawce 5 mg/kg mc.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

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

#### *Pacjenci z mukowiscydozą*

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

narządów mięsnych.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Walgancyklowir jest prolekiem gancyklowiru, więc działania obserwowane po podaniu gancyklowiru i po podaniu walgancyklowiru będą takie same.

Toksyczność walgancyklowiru w badaniach nieklinicznych była taka sama, jak toksyczność gancyklowiru; działanie toksyczne występowało przy stężeniu gancyklowiru porównywalnym lub mniejszym od notowanego u ludzi otrzymujących dawki początkowe.

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

Wykazano mutagenne działanie gancyklowiru na komórkach chłoniaka mysiego oraz działanie klastogenne na komórkach ssaków. Uzyskane wyniki są zgodne z dodatnim wynikiem badania rakotwórczego działania gancyklowiru u myszy.

Gancyklowir może być czynnikiem rakotwórczym.

Dalsze badania wykazały, że gancyklowir działa teratogenicznie i embriotoksycznie, hamuje spermatogenezę (tzn. upośledza płodność samców) i hamuje płodność samic. Jak wskazują badania na zwierzętach, gancyklowir przenika do mleka samic szczura w okresie laktacji.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna (PH101)

Krospowidon (typ A)

Powidon (K-30)

Kwas stearynowy 50

Otoczka:

Opadry Pink 15B24005:

Hypromeloza (3 cP)

Hypromeloza (6 cP)

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 400

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Polisorbat 80

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 2 miesiące

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Bez specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki powlekane pakowane są w blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku lub w butelki z HDPE zawierające zwitek waty wraz z zakrętką z PP z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci i uszczelnieniem, w tekturowym pudełku.

Blistry: 10, 30, 60, 90 i 120 tabletek powlekanych.

Butelki: 60 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje i wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 22313

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.02.2015 r.

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

25.10.2018 r.