

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valdamin, 450 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 496,3 mg chlorowodoru walgancyklowiru, co odpowiada 450 mg walgancyklowiru (w postaci wolnej zasady).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Okolo 16,7 x 7,8 mm, różowe, owalne, dwuwypukłe tabletkę powlekane, z wytłoczonym „J” po jednej stronie i „156” po drugiej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Valdamin wskazany jest do początkowego i podtrzymującego leczenia cytomegalowirusowego (CMV) zapalenia siatkówki u pacjentów z nabytym zespołem niedoboru odporności (AIDS).

Valdamin wskazany jest w zapobieganiu chorobie CMV u pacjentów niezakażonych wirusem cytomegalii, 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 dwa razy na dobę jest równoważna dawce dożylną 5 mg/kg mc. gancyklowiru dwa razy na dobę.

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

##### Dorośli

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

U pacjentów z czynnym cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki zalecana jest dawka walgancyklowiru 900 mg (2 tabletkę leku Valdamin 450 mg) podawana dwa razy na dobę przez

okres 21 dni, w miarę możliwości podczas posiłków. Dłuższe leczenie początkowe może zwiększać ryzyko toksycznego działania na szpik kostny (patrz punkt 4.4).

#### *Leczenie podtrzymujące cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki*

Po leczeniu początkowym lub u pacjentów z nieczynnym cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki zalecana jest dawka walgancyklowiru 900 mg (2 tabletki leku Valdamin 450 mg) podawana raz na dobę, w miarę możliwości podczas posiłków. Pacjenci, u których zapalenie siatkówki nasili się, mogą powtórzyć leczenie początkowe; należy jednak brać pod uwagę możliwość oporności wirusa na lek.

#### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność działania walgancyklowiru w leczeniu cytomegalowirusowego (CMV) zapalenia siatkówki nie zostały określone w odpowiednich i dobrze kontrolowanych badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży.

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

#### *Dorośli*

Zalecaną dawką dla biorców przeszczepu nerki jest 900 mg (2 tabletki leku Valdamin 450 mg) raz na dobę. Dawkowanie należy rozpocząć w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuować 100 dni po transplantacji. Leczenie zapobiegawcze może być kontynuowane do 200 dni po przeszczepieniu (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Dla pacjentów, którzy otrzymali przeszczep narządu mięszonego innego niż nerki, zalecaną dawką jest 900 mg (2 tabletki leku Valdamin 450 mg) 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*

U pacjentów pediatrycznych po przeszczepieniach narządów mięszonego, w wieku od urodzenia, którzy są zagrożeni rozwojem choroby CMV, zalecana dawka walgancyklowiru podawana jeden raz na dobę jest wyliczana na podstawie pola powierzchni ciała (BSA) oraz klirensu kreatyniny (CrCl) według wzoru Schwartza (CrCLS) i obliczana za pomocą poniższego równania:

Dawka pediatryczna (mg) = 7 x BSA x CrCLS (patrz wzór Mostellera na BSA i wzór Schwartza na klirens kreatyniny poniżej).

Jeśli klirens kreatyniny obliczony na podstawie wzoru Schwartza jest większy niż 150 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, wówczas w równaniu należy zastosować wartość maksymalną 150 ml/min/1,73m<sup>2</sup>:

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

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

gdzie  $k = 0,45^*$  dla pacjentów  $< 2$  lat,  $0,55$  dla chłopców w wieku od 2 do  $< 13$  lat i dziewczynek w wieku od 2 do 16 lat i  $0,7$  dla chłopców w wieku od 13 do 16 lat. Pacjenci starsi niż 16 lat: patrz dawkowanie u dorosłych.

Podane wartości  $k$  są wyliczane metodą Jaffe'go pomiaru stężenia kreatyniny w surowicy krwi i mogą wymagać poprawki przy stosowaniu metod enzymatycznych.

\*Dla odpowiednich subpopulacji może również konieczne być zmniejszenie wartości  $k$  (np. u dzieci z małą masą urodzeniową).

U dzieci po przeszczepieniu nerki, podawanie zalecanej dawki walgancyklowiru jeden raz na dobę w mg ( $7 \times \text{BSA} \times \text{CrCLS}$ ) należy rozpoczynać w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuować do 200 dni po przeszczepieniu.

U dzieci po przeszczepieniu narządów mięszzowych innych niż nerka, podawanie zalecanej dawki walgancyklowiru jeden raz na dobę w mg ( $7 \times \text{BSA} \times \text{CrCLS}$ ) należy rozpoczynać w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuować do 100 dni po przeszczepieniu.

Wszystkie obliczane dawki powinny być zaokrąglane do najbliższego przyrostu o 25 mg dla faktycznej możliwej do podania dawki. Jeżeli obliczona dawka jest większa niż 900 mg, należy podawać maksymalną dawkę 900 mg. Roztwór doustny jest preferowaną postacią leku, ponieważ zapewnia możliwość podawania dawki obliczonej według powyższego wzoru; jednak można stosować walgancyklowir tabletki powlekane, jeśli obliczone dawki są w zakresie 10% dostępnych dawek w tabletkach, a pacjent jest w stanie połykać tabletki. Na przykład, jeżeli obliczona dawka wynosi od 405 mg do 495 mg, można podać jedną tabletkę 450 mg.

Zalecane jest regularne monitorowanie stężenia kreatyniny w surowicy i uwzględnianie zmian wzrostu i masy ciała oraz odpowiednie dostosowanie dawki w okresie zapobiegania.

#### Szczególne zalecenia dotyczące dawkowania

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

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

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

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

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

Cl <sub>kr</sub> (ml/min)	Dawka początkowa walgancyklowiru	Dawka podtrzymująca lub zapobiegawcza walgancyklowiru
≥ 60	900 mg (2 tabletki) 2 razy na dobę	900 mg (2 tabletki) raz na dobę
40-59	450 mg (1 tabletki) 2 razy na	450 mg (1 tabletki) raz na

	dobę	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 tym pacjentom nie należy podawać walgancyklowiru (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Pacjenci z niewydolnością wątroby*

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

#### *Dzieci i młodzież*

Dawkowanie u pacjentów pediatrycznych po przeszczepieniu narządów mięszzowych (SOT) jest ustalane indywidualnie na podstawie czynności nerek pacjenta, oraz wzrostu i masy ciała.

#### *Stosowanie u osób w podeszłym wieku*

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

*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

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

Dzieciom, które nie są w stanie połykać leku Valdamin, można podawać walgancyklowir roztwór doustny.

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

Tabletek nie należy przełamywać lub kruszyć. Valgancyklowir uważany jest za lek potencjalnie teratogeny i rakotwórczy dla ludzi, dlatego należy szczególnie ostrożnie obchodzić się z uszkodzonymi tabletkami (patrz punkt 4.4). Należy unikać bezpośredniego kontaktu skóry i błon śluzowych z uszkodzonymi lub pokruszonymi tabletkami. Jeśli taki kontakt nastąpi, należy umyć dokładnie miejsce kontaktu wodą i mydłem, przemyć dokładnie oczy jałową wodą lub w razie jej braku, zwykłą wodą.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Ponieważ budowa chemiczna walgancyklowiru (substancji czynnej leku Valdamin) jest podobna do acyklowiru i walacyklowiru, istnieje możliwość nadwrażliwości krzyżowej na te substancje. Dlatego też Valdamin jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na acyklowir i walacyklowir.

Valdamin jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Przed rozpoczęciem leczenia walgancyklowirem konieczne jest poinformowanie pacjenta o możliwym działaniu szkodliwym na płód. W badaniach na zwierzętach gancyklowir wykazywał działanie mutagenne, teratogenne, aspermatogenne, rakotwórcze oraz zmniejszał płodność samic. Należy zatem wziąć pod uwagę, że 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 powodować przemijające lub trwałe zahamowanie spermatogenezy. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie w okresie leczenia skutecznych metod antykoncepcji. Mężczyznom należy doradzić, aby w okresie leczenia i przez co najmniej 90 dni po jego zakończeniu, stosowali mechaniczne środki antykoncepcyjne, chyba że jest pewne, że partnerka nie zajdzie w ciążę (patrz punkty 4.6, 4.8 i 5.3).

Walgancyklowir może wykazywać odległe działania rakotwórcze i toksyczne na rozrodczość.

U pacjentów stosujących walgancyklowir (i gancyklowir) obserwowano ciężką leukopenię, neutropenię, niedokrwistość, trombocytopenię, pancytopenię, zahamowanie czynności szpiku i niedokrwistość aplastyczną. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli bezwzględna liczba neutrofilów jest mniejsza niż 500 komórek/ $\mu$ 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 powyżej 100 dni, należy wziąć pod uwagę ryzyko rozwoju leukopenii i neutropenii (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.1).

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

W czasie leczenia zaleca się ścisłą kontrolę wzoru odsetkowego krwinek i liczby płytek. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek wskazana może być dokładniejsza kontrola parametrów hematologicznych. Jeśli rozwinie się ciężka leukopenia, neutropenia, niedokrwistość i (lub) małopłytkowość, zaleca się zastosowanie krwiotwórczych czynników i (lub) przerwanie podawania leku (patrz punkt 4.2).

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 działaniami 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 lekiem Valdamin w stosunku 1:1. Należy ostrzec pacjentów, którzy poprzednio leczeni byli gancyklowirem, przed niebezpieczeństwem przedawkowania, jeśli przyjmą więcej niż zalecono tabletek leku Valdamin (patrz punkty 4.2 i 4.9).

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

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

Notowano występowanie drgawek u pacjentów, którym podawano równocześnie imipenem z cylastatyną i gancyklowir. Nie należy stosować walgancyklowiru jednocześnie z imipenem i cylastatyną, chyba że potencjalne 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 gancyklowirem

###### *Imipenem z cylastatyną*

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

###### *Probenecyd*

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

###### *Trimetoprym*

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

###### *Mykofenolan mofetylu*

Zarówno Mykofenolan mofetylu (MMF) jak i gancyklowir mogą spowodować wystąpienie neutropenii i leukopenii, dlatego należy kontrolować, czy u pacjentów nie występują nasilone objawy toksyczności.

#### *Stawudyna*

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

#### *Zydowudyna*

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

#### *Dydanozyna*

Równoczesne stosowanie gancyklowiru (zarówno dożylnie, jak i doustnie) oraz dydanozyny powodowało zwiększenie stężeń dydanozyny w osoczu. Po doustnym zastosowaniu gancyklowiru w dawkach 3 i 6 g/dobę obserwowano zwiększenie wartości AUC dydanozyny o 84 do 124%. Podobnie, po dożylnym podaniu dawek 5 i 10 mg/kg mc./dobę obserwowano zwiększenie wartości AUC dydanozyny o 38 do 67%. Nie odnotowano klinicznie istotnych zmian stężenia gancyklowiru. Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy toksycznego działania dydanozyny (patrz punkt 4.4).

#### *Inne leki przeciwretrowirusowe (w tym leczenie zakażeń HIV, HBV/HCV)*

Przy stężeniach gancyklowiru i innych leków przeciwwirusowych w osoczu krwi mających znaczenie kliniczne dla hamowania wirusa ludzkiego zespołu niedoboru odporności (HV) oraz wirusów HBV/HCV mało prawdopodobne jest występowanie synergicznego lub antagonistycznego wpływu na aktywność gancyklowiru lub innych leków przeciwwirusowych.

Możliwość metabolicznych interakcji walgancyklowiru oraz gancyklowiru jest mała, ponieważ cytochrom P450 nie bierze udziału w metabolizmie walgancyklowiru i gancyklowiru. Ponadto gancyklowir nie jest substratem dla glikoproteiny P, oraz nie ma wpływu na UDP-glukuronylotransferazę (enzym UGT). Dlatego interakcje metabolizmu i transportu leków walgancyklowiru oraz gancyklowiru z następującymi klasami leków przeciwwirusowych są uważane za mało prawdopodobne:

- Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI), np rylpiwiryna, etrawiryna, efawirenz
- Inhibitory proteaz (PI), na przykład darunawir, boceprewir i telaprewir
- Inhibitory wejścia (inhibitor fuzji i antagonistą współreceptora CCR5), np enfuwirytid i marawirok
- Inhibitor przeniesienia łańcucha integrazy HIV (INSTI), np raltegrawir

Ponieważ gancyklowir jest wydalany przez nerki drogą przesączania kłębuszkowego i czynnego wydzielania kanalikowego (punkt 5.2), jednoczesne stosowanie walgancyklowiru z lekami przeciwwirusowymi o takim samym szlaku wydzielania kanalikowego może zmieniać stężenie w osoczu walgancyklowiru i (lub) jednocześnie podawanych leków. Niektóre z przykładów obejmują nukleozydowe (nukleotydydowe) inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI) (w tym te stosowane w leczeniu zakażenia HBV), takie jak lamiwudyna, emtrycytabina, tenofowir, adefowir i entekawir. Klirens nerkowy gancyklowiru może być także zmniejszony z powodu działania toksycznego na nerki takich leków jak cydofowir, foskarnet, NRTI (np. tenofowir, adefowir).

Jednoczesne stosowanie walgancyklowiru z którymkolwiek z tych leków należy rozważyć tylko wówczas, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne zagrożenia (patrz punkt 4.4).

#### *Inne potencjalne interakcje z lekami*

Działanie toksyczne może być nasilone, jeśli walgancyklowir jest podawany równocześnie lub bezpośrednio przed, lub po podaniu innych leków hamujących replikację szybko dzielących się populacji komórkowych, takich jakie występują w szpiku kostnym, jądrach oraz warstwie rozrodczej skóry i błony śluzowej przewodu pokarmowego. Przykładami takich leków są dapson, pentamidyna, flucytozyna, winkrystyna, winblastyna, adriamycyna, amfoterycyna B, połączenia trimetoprym i sulfonamidy, analogi nukleozydów i hydroksymocznik oraz pegylowane interferony i rybawiryne (z, lub bez boceprewiru lub telaprewiru).

Jednoczesne stosowanie walgancyklowiru ze wszystkimi tymi lekami należy rozważyć tylko wówczas, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne zagrożenia (patrz punkt 4.4).

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

### Ciąża

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

Leku Valdamin nie należy podawać kobietom w ciąży, chyba że korzyść terapeutyczna dla matki przewyższa potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu.

### Karmienie piersią

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

### Płodność

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

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów 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, nadmierne uspokojenie, zawroty głowy, bezład i (lub) stany splątania. Jeśli wystąpią takie objawy, mogą one zaburzać zdolność wykonywania zadań wymagających uwagi, takich jak prowadzenie pojazdów 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 wszelkie działania niepożądane związane z przyjmowaniem gancyklowiru będą również występować w przypadku walgancyklowiru. Wszystkie działania niepożądane zaobserwowane w związku z podawaniem walgancyklowiru w badaniach klinicznych obserwowano uprzednio podczas podawania gancyklowiru.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas stosowania walgancyklowiru u dorosłych były neutropenia, niedokrwistość oraz biegunka.

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

Ciężka neutropenia (<500 komórek/ $\mu$ l) jest obserwowana częściej u pacjentów z zapaleniem siatkówki wywołanym przez wirus CMV, leczonych walgancyklowirem, niż u pacjentów po przeszczepach narządów mięszowych, otrzymujących walgancyklowir (patrz punkt 4.4).

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

Ogólny profil bezpieczeństwa walgancyklowiru nie zmienił się przy wydłużeniu leczenia zapobiegawczego do 200 dni u dorosłych pacjentów po przeszczepieniu nerki z wysokim ryzykiem choroby CMV (D +/R-). Stwierdzono nieco większą częstość występowania leukopenii w grupie pacjentów leczonych do 200 dni, podczas gdy częstość występowania neutropenii, niedokrwistości i małopłytkowości była podobna w obu grupach.

#### *b) Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych*

Działania niepożądane w każdej grupie częstości są przedstawione w kolejności malejącej ciężkości.

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	(Ciężka) neutropenia, niedokrwistość	Ciężka niedokrwistość, (ciężka) trombocytopenia, (ciężka) leukopenia, (ciężka) pancytopenia	Uszkodzenie czynności szpiku kostnego	Anemia aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje anafilaktyczne	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia, jadłowstręt		
Zaburzenia psychiczne		Depresja, niepokój, splątanie, zaburzenia logicznego myślenia	Pobudzenie, zaburzenia psychotyczne, omamy	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, bezsensacja, zaburzenia odczuwania smaku, osłabienie czucia, Drżenie parestezje, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, drgawki		
Zaburzenia oka		Obrzęk płamki żółtej, odklejenie siatkówki, zmętnienia w ciele szklistym, ból oka	Zaburzenia widzenia, zapalenie spojówek	
Zaburzenia ucha i błędnika		Ból ucha	Głuchota	
Zaburzenia serca			Arytmia	
Zaburzenia naczyniowe			Niedociśnienie tętnicze	

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Kaszel		
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Nudności, wymioty, ból brzucha, ból nadbrzusza, niestrawność, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, utrudnione połykanie	Rozdęcie brzucha, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie trzustki	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		(Ciężkie) zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie we krwi aktywności fosfatazy alkalicznej i (lub) aminotransferazy asparaginianowej	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zapalenie skóry, nocne poty, świąd	Łysienie, pokrzywka, sucha skóra	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle pleców, bóle mięśni, bóle stawów, skurcze mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zmniejszenie klirensu kreatyniny, zaburzenie czynności nerek	Krwiomocz, niewydolność nerek	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Bezpłodność u mężczyzn	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, gorączka, dreszcze, ból, ból w klatce		

		piersiowej, złe samopoczucie, osłabienie		
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi		

Ciężka trombocytopenia może być związana z krwawieniem zagrażającym życiu.

Odklejenie siatkówki zgłaszano wyłącznie u pacjentów z AIDS leczonych walgancyklowirem z powodu zakażenia CMV.

### *c) Dzieci i młodzież*

Walgancyklowir był badany u 179 pacjentów pediatrycznych po przeszczepieniach narządów mięszkowych zagrożonych rozwojem choroby CMV (w wieku od 3 tygodni do 16 lat) oraz u 133 noworodków z objawową wrodzoną chorobą CMV (w wieku 2 do 31 dni), z czasem stosowania gancyklowiru od 2 do 200 dni.

Najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi na leczenie w pediatrycznych badaniach klinicznych u dzieci były biegunka, nudności, neutropenia, leukopenia i niedokrwistość.

U pacjentów po przeszczepieniach narządów mięszkowych, ogólny profil bezpieczeństwa u pacjentów pediatrycznych był podobny w porównaniu z dorosłymi. Jednak częstość występowania niektórych zdarzeń niepożądanych, takich jak zakażenia górnych dróg oddechowych, gorączka, bóle brzucha i trudności w oddawaniu moczu, które mogą być charakterystyczne dla populacji pediatrycznej, była większa u dzieci, niż u osób dorosłych. Neutropenia występowała również z nieco większą częstotliwością w dwóch badaniach przeprowadzonych wśród pacjentów pediatrycznych po przeszczepieniach narządów litych w porównaniu z osobami dorosłymi, natomiast nie było korelacji między neutropenią i zakaźnymi zdarzeniami niepożądanymi w populacji pediatrycznej.

U pacjentów pediatrycznych po przeszczepieniu nerki, wydłużenie czasu stosowania walgancyklowiru do 200 dni, nie wiązało się z ogólnym zwiększeniem częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Częstość występowania ciężkiej neutropenii (ANC <500/ $\square$ l) była większa u pediatrycznych biorców nerek leczonych do 200. dnia w porównaniu z pacjentami pediatrycznymi leczonymi do 100. dnia, oraz w porównaniu z dorosłymi pacjentami po przeszczepieniu nerki leczonymi do 100. lub 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 zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa walgancyklowiru i gancyklowiru.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka

stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

#### **4.9 Przedawkowanie**

##### Doświadczenie związane z przedawkowaniem walgancyklowiru

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

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

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

##### Doświadczenie związane z przedawkowaniem dożyłnej postaci gancyklowiru

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

*toksyczny wpływ na układ krwiotwórczy*: pancytopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia, granulocytopenia;

*toksyczny wpływ na wątrobę*: zapalenie wątroby, zaburzenie czynności wątroby;

*toksyczny wpływ na nerki*: nasilenie krwimoczu u pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek, ostra niewydolność nerek, podwyższenie stężenia kreatyniny;

*toksyczny wpływ na układ pokarmowy*: ból brzucha, biegunka, wymioty;

*toksyczny wpływ na układ nerwowy*: uogólnione drżenia, drgawki.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego nukleozydy i nukleotydy (bez inhibitorów odwrotnej transkryptazy), kod ATC: J05AB14

#### Mechanizm działania

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

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

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

#### Działanie przeciwwirusowe

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*, mierzone jako IC<sub>50</sub> 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 dawki początkowe 900 mg 2 razy na dobę walgancyklowiru lub dożylnie gancyklowir podawany 2 razy na dobę w dawkach 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 walgancyklowirem 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 badaniu porównawczym z podwójnie ślepą próbą, uczestniczyli pacjenci po przeszczepieniu serca, wątroby i nerek (pacjenci po przeszczepieniu płuca i po przeszczepieniu żołądka lub jelita nie uczestniczyli w badaniu), z dużym ryzykiem wystąpienia choroby wywołanej przez CMV (D+/R-), którzy otrzymywali albo walgancyklowir (900 mg, raz na dobę) lub doustnie gancyklowir (1000 mg trzy razy na dobę). Badanie rozpoczęto w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuowano przez kolejne 100 dni. Częstość występowania choroby CMV (zespół CMV wraz z inwazyjnym zakażeniem tkanek) badana przez 6 pierwszych miesięcy po przeszczepieniu wyniosła odpowiednio 12,1% u pacjentów stosujących walgancyklowir (n=239) i 15,2% u

pacjentów (n=125) stosujących doustnie gancyklowir. Znacząca większość przypadków wystąpiła po zaprzestaniu leczenia zapobiegawczego (po dniu 100.) i notowano je znacznie później w grupie pacjentów otrzymujących walgancyklowir niż w grupie pacjentów otrzymujących doustnie gancyklowir. Częstość wystąpienia ostrego odrzucenia przeszczepu w ciągu pierwszych 6 miesięcy wynosiła 29,7% u pacjentów z grupy otrzymującej walgancyklowir i 36% u pacjentów otrzymujących doustnie gancyklowir. Częstość utraty przeszczepów w obu grupach była podobna i wynosiła 0,8% pacjentów.

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

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

*Odsetek pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których w ciągu 12 miesięcy wystąpiła choroba CMV (populacja ITT)<sup>A</sup>*

	<b><i>Walgancyklowir 900 mg raz na dobę 100 dni (N=163)</i></b>	<b><i>Walgancyklowir 900 mg raz na dobę 200 dni (N=155)</i></b>	<b><i>Różnice między badanymi grupami</i></b>
Pacjenci z potwierdzoną lub podejrzaną chorobą CMV2	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>1</sup> Choroba CMV jest określana jako zespół CMV lub inwazyjna choroba CMV.

<sup>2</sup> 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.

<sup>A</sup> 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-dniowego leczenia zapobiegawczego w porównaniu do 34,2% w ramieniu 200-dniowego leczenia zapobiegawczego ; 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 zastosowaniu leczenia zapobiegawczego CMV walgancyklowirem do 200. dnia po przeszczepieniu, w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali leczenia zapobiegawczego walgancyklowirem do 100. dnia po przeszczepieniu.

Przeżycie przeszczepu jak również częstość ostrego odrzucania potwierdzonego biopsją były podobne w obydwu grupach badanych. 12-miesięczne przeżycie przeszczepu wynosiło 98,2%

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

#### Oporność wirusa na lek

W wyniku przedłużonego 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). 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) 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. Spośród 245 pacjentów włączonych do grupy otrzymującej walgancyklowir, w 100. dniu w dostępnych do badania próbkach pochodzących od 198 pacjentów nie stwierdzono mutacji wywołujących oporność na gancyklowir. Natomiast w grupie pacjentów otrzymujących doustnie gancyklowir, stwierdzono 2 przypadki oporności na gancyklowir w 103 przebadanych próbkach (1,9%).

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

Badanie wydłużenia czasu podawania zapobiegawczego ze 100 do 200 dni po przeszczepieniu. Przeprowadzono analizę genotypową genów UL54 i UL97, otrzymanych z wirusa pobranego od 72 pacjentów, którzy spełnili kryteria oporności: pacjenci z wiremiami (> 600 kopii/ml) po zakończeniu leczenia zapobiegawczego i (lub) pacjenci, u których potwierdzono chorobę CMV do 12 miesięcy (52 tygodni) po przeszczepieniu. U 3 pacjentów w każdej z badanych grup stwierdzono mutację skutkującą opornością na gancyklowir.

#### Dzieci i młodzież

##### *Leczenie cytomegalowirusowego 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 mięsznego (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. Wiremię CMV stwierdzono u 7 pacjentów. Obserwowane działania niepożądane były podobne do występujących u dorosłych (patrz punkt 4.8).

Badanie fazy IV tolerancji u pediatrycznych biorców przeszczepu nerki (w wieku od 1 roku do 16 lat, n = 57) otrzymujących walgancyklowir raz na dobę do 200 dni zgodnie z algorytmem dawkowania (patrz punkt 4.2) wykazało małą częstość występowania CMV. Okres obserwacji po leczeniu wynosił 24 tygodnie. Początkowy status serologiczny CMV D/R przedstawiał się następująco D+/R+ w 45%, D+/R- w 39%, D-/R+ w 7%, D-/R- w 7% i ND/R+ w 2% przypadków. Wiremię CMV stwierdzono u 3 pacjentów, a przypadek zespołu CMV podejrzewano u jednego pacjenta, ale nie potwierdzono w badaniu PCR CMV w centralnym laboratorium. Obserwowane działania niepożądane leku były podobne do obserwowanych u dorosłych (patrz punkt 4.8).

Dane te potwierdzają ekstrapolację danych dotyczących skuteczności dla osób dorosłych na dzieci i stanowią podstawę zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów pediatrycznych. W fazie I badań farmakokinetycznych i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów po przeszczepieniu serca (w wieku od 3 tygodni do 125 dni, n = 14), którzy otrzymywali pojedynczą dawkę dobową walgancyklowiru zgodnie z algorytmem dawkowania u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2) przez 2 kolejne dni uzyskiwano wpływ leku podobny do występującego u osób dorosłych (patrz punkt 5.2). Okres obserwacji po zakończeniu leczenia wynosił 7 dni. Profil bezpieczeństwa był zgodny z wynikami innych badań u dzieci i osób dorosłych, chociaż liczba pacjentów i wpływ walgancyklowiru były w tym badaniu ograniczone.

#### *Wrodzone zakażenie CMV*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania gancyklowiru i (lub) walgancyklowiru oceniano w dwóch badaniach wśród noworodków i niemowląt z wrodzonym objawowym zakażeniem CMV. W pierwszym badaniu, właściwości farmakokinetyczne i bezpieczeństwo stosowania pojedynczej dawki walgancyklowiru (zakres dawek 14-16-20 mg/kg m.c./dawkę) oceniano u 24 noworodków (w wieku od 8 do 34 dni) z objawową wrodzoną chorobą CMV (patrz punkt 5.2). Noworodki były leczone przeciwwirusowo przez okres 6 tygodni, przy czym 19 z 24 pacjentów otrzymywało leczenie doustne walgancyklowirem przez okres do 4 tygodni, w ciągu pozostałych 2 tygodni otrzymywali oni gancyklowir dożylnie. Pozostałych 5 pacjentów otrzymywało gancyklowir dożylnie przez większość okresu trwania badania. W drugim badaniu, skuteczność i bezpieczeństwo leczenia walgancyklowirem w okresie 6 tygodni w porównaniu z 6 miesiącami oceniano u 109 niemowląt w wieku od 2 do 30 dni z objawową wrodzoną chorobą CMV. Wszystkie niemowlęta otrzymywały walgancyklowir doustnie w dawce 16 mg/kg dwa razy na dobę przez 6 tygodni. Po 6 tygodniach leczenia przeprowadzano rozdział losowy niemowląt w stosunku 1: 1 w celu kontynuacji leczenia walgancyklowirem w tej samej dawce lub podawania dobranej placebo do ukończenia 6 miesięcznego okresu leczenia.

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

### Wchłanianie

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

### Walgancyklowir u pacjentów zakażonych HIV i CMV

Całkowity wpływ gancyklowiru i walgancyklowiru u pacjentów z HIV(+) i CMV(+) po podawaniu gancyklowiru i walgancyklowiru 2 razy na dobę przez jeden tydzień przedstawia się następująco:

<i>Parametr</i>	<i>Gancyklowir (5 mg/kg mc., iv.) n = 18</i>	<i>Walgancyklowir (900 mg, doustnie) n = 25</i>	
		<b>Gancyklowir</b>	<b>Walgancyklowir</b>
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, jest skorelowana z całkowitym wpływem na organizm (AUC).

### Walgancyklowir u pacjentów po przeszczepieniu narządu mięszowego

Stan stacjonarny całkowitego wpływu gancyklowiru na organizm po codziennym doustnym przyjmowaniu gancyklowiru lub walgancyklowiru przez pacjentów po przeszczepieniu narządu mięszowego, wynosi:

<i>Parametr</i>	<i>Gancyklowir (100 mg 3 razy na dobę) n = 82</i>	<i>Walgancyklowir (900 mg, raz na dobę) n = 161</i>
		<b>Gancyklowir</b>
AUC <sub>(0-24 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

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*

Proporcjonalną zależność wartości AUC gancyklowiru od dawki po podaniu walgancyklowiru w zakresie dawek od 450 do 2625 mg wykazano tylko podczas podawania z pożywieniem. Kiedy walgancyklowir w zalecanej dawce 900 mg podawano z pożywieniem, obserwowano wyższe zarówno średnie wartości AUC gancyklowiru (ok. 30%), jak i średnie wartości C<sub>max</sub> (ok. 14%) niż podczas przyjmowania leku na czczo. 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 leku Valdamin razem z pożywieniem (patrz punkt 4.2).

### Dystrybucja

Z powodu szybkiej przemiany walgancyklowiru w gancyklowir, nie ustalono danych dotyczących wiązania walgancyklowiru z białkami. Wiązanie gancyklowiru z białkami osocza wynosiło 1 do 2% w zakresie stężeń od 0,5 do 51 µg/ml. Objętość dystrybucji (V<sub>d</sub>) gancyklowiru w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym wynosiła 0,680 ± 0,161 l/kg (n = 114).

### Metabolizm

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

### Eliminacja

Po podaniu walgancyklowiru, główną drogą eliminacji jego metabolitu – gancyklowiru - jest wydalanie przez nerki w wyniku przesączania kłębuszkowego i aktywnego wydzielania kanalikowego. Klirens nerkowy stanowi 81,5% ± 22% (n = 70) ogólnoustrojowego klirensu gancyklowiru. Szacunkowo wyliczony *post-hoc* populacyjnym estymatorem bayesowskim średni pozorny klirens gancyklowiru u pacjentów z CrCl > 60 ml/min wynosi 14,05 ± 4,13 l/h. U pacjentów z niewydolnością nerek średni klirens gancyklowiru obliczony na podstawie stężeń we krwi wynosi 8,46 ± 1,67 l/h (gdy CrCl mieści się między 40 a 60 ml/min) oraz 7,00 ± 1,08 l/h (gdy CrCl mieści się między 25 a 40 ml/min). Okres półtrwania gancyklowiru powstałego z walgancyklowiru wynosi 4,1 ± 0,9 godziny u pacjentów zakażonych HIV i CMV.

### Farmakokinetyka w szczególnych populacjach pacjentów

#### *Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek*

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

#### *Pacjenci poddawani hemodializie*

Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania walgancyklowiru u pacjentów poddawanych hemodializie, ponieważ indywidualnie dobrane dawki walgancyklowiru dla tych pacjentów są mniejsze niż dawka podawana w tabletkach 450 mg. Dlatego u tych pacjentów nie należy stosować leku Valdamin (patrz punkt 4.2 oraz punkt 4.4).

#### *Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby*

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

### *Pacjenci z mukowiscydozą*

W badaniu fazy I farmakokinetyki u biorców przeszczepów płuc z, lub bez mukowiscydozy (CF), 31 pacjentów (16 z CF i 15 bez CF) otrzymywało po przeszczepieniu leczenie zapobiegawcze dawką 900 mg leku Valcyte. Badania wykazało, że mukowiscydoza nie miała statystycznie istotnego wpływu na średni całkowity wpływ gancyklowiru u biorców przeszczepów płuc. Wpływ gancyklowiru wśród biorców przeszczepów płuc był porównywalny do takiego, który okazał się skuteczny w zapobieganiu chorobie CMV u biorców przeszczepów innych narządów mięsaszowych.

### *Dzieci i młodzież*

W badaniu II fazy oceniającym farmakokinetykę i bezpieczeństwo stosowania u dzieci po przeszczepieniu narządów mięsaszowych (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  $AUC_{0-24h}$  był bardzo zbliżony we wszystkich grupach wiekowych, w tym u dorosłych. Średnia wartość  $AUC_{0-24h}$  i  $C_{max}$  była również podobna w grupach dzieci w wieku poniżej 12 lat, jednak była tendencja do zmniejszania się średniej wartości  $AUC_{0-24h}$  i  $C_{max}$  we wszystkich przedziałach wiekowych dzieci, co wydaje się korelować z rosnącym wiekiem. Ta tendencja była bardziej wyraźna dla średnich wartości klirensu i okresu półtrwania ( $t_{1/2}$ ), jednak 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 przedstawiono szacowane na modelu zakresy  $AUC_{0-24h}$  dla gancyklowiru z dwóch badań, jak również wartości średnie i odchylenia standardowe dla  $AUC_{0-24h}$ ,  $C_{max}$ , CL i  $t_{1/2}$  dla odpowiedniego wieku dziecka w porównaniu do wyników u dorosłych:

Parametr farmakokinetyczny	Dorośli*		Dzieci		
	≥ 18 lat (n=160)	< 4 miesiące (n=14)	4 miesiące ≤ 2 lata (n=17)	>2 lata <12 lat (n=21)	≥ 12 lat -16 lat (n=25)
$AUC_{0-24h}$ (µg·h/ml)	46,3 ± 15,2	68 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
Zakres $AUC_{0-24h}$	15,4 – 116,1	34 - 124	34 - 152	36 -108	22 93
$C_{max}$ (µg/ml)	5,3 ± 1,5	19,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
Klirens (l/h)	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
$t_{1/2}$ (h)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

\*uzyskane z raportu badania PV 16000

Dawka walgancyklowiru podawana jeden raz na dobę w obu opisanych powyżej badaniach była wyliczona z pola powierzchni ciała (BSA) oraz klirensu kreatyniny (CrCl) według zmodyfikowanego wzoru Schwartz'a i obliczana za pomocą algorytmu dawkowania przedstawionego w punkcie 4.2.

Farmakokinetykę gancyklowiru po podaniu walgancyklowiru oceniano również w dwóch badaniach wśród noworodków i niemowląt z objawową wrodzoną chorobą CMV. W pierwszym badaniu, 24 noworodkom w wieku od 8 do 34 dni podawano gancyklowir w dawce 6 mg/kg mc. dożylnie 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. Dawka 16 mg/kg mc. dwa razy na dobę walgancyklowiru w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego zapewniała porównywalny wpływ leku jak po podaniu dożylnym gancyklowiru w dawce 6 mg/kg mc. dwa razy na dobę u noworodków, a także dawała podobny wpływ gancyklowiru jak u osób dorosłych po podaniu dożylnym skutecznej dawki 5 mg/kg mc.

W drugim badaniu, 109 noworodkom w wieku od 2 do 30 dni podawano walgancyklowir w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego w dawce 16 mg/kg mc. dwa razy na dobę przez 6 tygodni, a następnie 96 spośród 109 pacjentów zakwalifikowanych do udziału przydzielano losowo kontynuowanie przyjmowania walgancyklowiru lub przyjmowanie placebo przez 6 miesięcy. Jednak średnia wartość  $AUC_{0-12h}$  była mniejsza w porównaniu ze średnimi wartościami  $AUC_{0-12h}$  z pierwszego badania. W poniższej tabeli przedstawiono średnie wartości  $AUC$ ,  $C_{max}$ , i  $t_{1/2}$  z odchyleniami standardowymi w porównaniu z wynikami dotyczącymi osób 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)
$AUC_{\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	25,4 ± 4,32	-	-	-
$AUC_{0-12h}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	-	38,25 ± 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 zaleceń co do dawkowania u dzieci z wrodzoną chorobą CMV.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Walgancyklowir jest prolekiem gancyklowiru, więc działanie obserwowane po podaniu gancyklowiru będzie takie samo jak po podaniu walgancyklowiru. Toksyczność walgancyklowiru w badaniach przedklinicznych była taka sama jak toksyczność gancyklowiru; całkowity wpływ

gancyklowiru był porównywalny lub mniejszy od występującego u ludzi otrzymujących dawki początkowe.

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

Dalsze badania wykazały, że gancyklowir jest środkiem mutagennym, rakotwórczym, teratogennym, embriotoksycznym, aspermatogennym (tj. zaburzającym płodność u mężczyzn) i ograniczającym płodność u kobiet.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki*

Celuloza mikrokrystaliczna (PH101)  
Krospowidon (typ A)  
Powidon (K-30)  
Kwas stearynowy

#### *Otoczka tabletki*

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.  
Po pierwszym otwarciu butelki - 2 miesiące.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku zawierającym 60 tabletek.  
Butelka z HDPE zawierająca zwitek waty wraz z zakrętką z PP z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci i uszczelnieniem, w tekturowym pudełku, zawierająca 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**

EGIS Pharmaceuticals PLC  
H-1106 Budapeszt, Keresztúri út 30-38.  
WĘGRY

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

Pozwolenie nr

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

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