

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valcyte, 50 mg/ml, proszek do sporządzania roztworu doustnego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda butelka zawiera 5,5 g chlorowodoru walgancyklowiru w 12 g proszku do sporządzania roztworu doustnego.

Każdy ml sporządzonego roztworu zawiera 50 mg walgancyklowiru (*Valganciclovirum*) w postaci chlorowodoru.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

1 ml sporządzonego roztworu zawiera 1 mg benzoesu sodu oraz 0,188 mg sodu (w postaci benzoesu sodu i sacharyny sodowej), co oznacza, że produkt jest zasadniczo „wolny od sodu”.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu doustnego

Proszek jest granulatem o barwie białej do lekko żółtej.

Po rozpuszczeniu proszku powstaje roztwór przezroczysty, bezbarwny do brązowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

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

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

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Walgancyklowir po podaniu doustnym jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru. Dawka doustna walgancyklowiru 900 mg podawana dwa razy na dobę jest równoważna dawce dożylniej 5 mg/kg mc. gancyklowiru podawanej dwa razy na dobę. Ogólny wpływ gancyklowiru na organizm po podaniu 900 mg walgancyklowiru w postaci roztworu doustnego jest taki, jak po podaniu 900 mg walgancyklowiru w postaci tabletek.

Leczenie cytomegalowirusowego (CMV) zapalenia siatkówki

Dorośli

Leczenie początkowe cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki

U pacjentów z czynnym cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki zaleca się podawanie 900 mg walgancyklowiru dwa razy na dobę przez okres 21 dni. Dłuższe leczenie początkowe może zwiększać ryzyko toksycznego działania na szpik kostny (patrz punkt 4.4).

Leczenie podtrzymujące cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki

Po leczeniu początkowym lub u pacjentów z nieczynnym cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki zaleca się podawanie 900 mg walgancyklowiru raz na dobę. Jeśli u pacjenta nasili się zapalenie siatkówki, można powtórzyć leczenie początkowe; należy jednak brać pod uwagę możliwość oporności wirusa na lek.

Czas trwania leczenia podtrzymującego powinien być ustalany indywidualnie.

Dzieci i młodzież

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

Zapobieganie chorobie CMV po przeszczepieniu narządu mięszonego

Dorośli

Zalecaną dawką dla biorców przeszczepu nerki jest 900 mg raz na dobę. Dawkowanie należy rozpocząć w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuować 100 dni po transplantacji. Stosowanie zapobiegawcze można kontynuować do 200 dni po przeszczepieniu (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Jeśli pacjent otrzymał przeszczep narządu mięszonego innego niż nerki, zalecaną dawką jest 900 mg raz na dobę. Dawkowanie należy rozpocząć w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuować przez 100 dni po przeszczepieniu.

Dzieci i młodzież

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Każdą wyliczoną dawkę należy zaokrąglić w górę do najbliższej wielokrotności 25 mg. Dozownik do dawkowania doustnego ma podziałkę w ml. Dawka 50 mg jest równoważna 1 ml:

Dawka walgancyklowiru	Ilość roztworu doustnego produktu Valcyte do podania
50 mg	1 ml
75 mg	1,5 ml
100 mg	2 ml
500 mg	10 ml

Jeśli wyliczona dawka przekracza 900 mg (2×9 ml), należy podać dawkę maksymalną 900 mg (2×9 ml). Zalecaną postacią farmaceutyczną jest zawiesina doustna, gdyż umożliwia podawanie produktu leczniczego w dawce wyliczonej wg powyżej podanego wzoru. Jednak można stosować również tabletki powlekane Valcyte, jeżeli wyliczona dawka różni się nie więcej niż o 10% od dawki możliwej do podania za pomocą tabletek oraz jeśli pacjent może połknąć tabletkę. Na przykład, jeśli wyliczona dawka mieści się w przedziale między 405 mg a 495 mg, można podać 1 tabletkę 450 mg.

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

Szczególne zalecenia dotyczące dawkowania

Dzieci i młodzież

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

Stosowanie u osób w podeszłym wieku:

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie pacjentów. Nie przeprowadzono badań u dorosłych w wieku powyżej 65 lat. Ponieważ klirens nerkowy zmniejsza się z wiekiem, produkt Valcyte należy podawać pacjentom w podeszłym wieku ze szczególnym uwzględnieniem czynności nerek (patrz tabela niżej).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

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

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

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

Cl_{kr} [ml/min]	Dawka początkowa walgancyklowiru	Dawka podtrzymująca lub zapobiegawcza walgancyklowiru
≥ 60	900 mg 2 razy na dobę	900 mg raz na dobę
40–59	450 mg 2 razy na dobę	450 mg raz na dobę
25–39	450 mg 1 raz na dobę	225 mg raz na dobę
10–24	225 mg raz na dobę	125 mg raz na dobę
< 10	200 mg trzy razy w tygodniu po dializie	100 mg trzy razy w tygodniu po dializie

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

Dawka walgancyklowiru	Ilość roztworu doustnego produktu Valcyte do podania
125 mg	2,5 ml
225 mg	4,5 ml
450 mg	9 ml

Pacjenci poddawani hemodializie

Dostosowanie dawki jest konieczne u pacjentów dializowanych ($Cl_{kr} < 10$ ml/min) (patrz punkt 4.4 i 5.2). Zalecenia dotyczące właściwego dawkowania są podane w tabeli powyżej.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Valcyte w grupie pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2).

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

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

Sposób podawania

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

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

Valcyte, proszek do sporządzania roztworu doustnego, należy rozpuścić przed doustnym podaniem. Załączone są dwa dozowniki do dawkowania doustnego, z podziałką co 0,5 ml (25 mg), na której maksymalna wartość to 10 ml (500 mg). Zaleca się, aby pacjent używał dozownika. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 4.4 i 6.6.

4.3. Przeciwwskazania

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

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

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość krzyżowa

Ponieważ budowa chemiczna gancyklowiru jest podobna do acyklowiru i pencyklowiru, może wystąpić nadwrażliwość krzyżowa na te substancje. Dlatego należy zachować ostrożność przepisując produkt Valcyte pacjentom ze znaną nadwrażliwością na acyklowir lub pencyklowir (lub ich proleki, odpowiednio walacyklowir lub famcyklowir).

Środki ostrożności, które należy podjąć

Ze względu na właściwości teratogenne, należy obchodzić się ostrożnie z proszkiem i sporządzonym roztworem produktu Valcyte. Należy unikać inhalacji. Jeśli nastąpi bezpośredni kontakt proszku lub roztworu ze skórą, należy ją dokładnie umyć wodą z mydłem. Jeśli roztwór dostanie się do oczu, należy natychmiast starannie przemyć oczy wodą (patrz punkt 6.6).

Działanie mutagenne, teratogenne, rakotwórczość, płodność i antykoncepcja

Przed rozpoczęciem leczenia walgancyklowirem konieczne jest poinformowanie pacjenta o możliwym działaniu szkodliwym na płód. W badaniach na zwierzętach gancyklowir wykazywał działanie mutagenne, teratogenne, rakotwórcze oraz zmniejszał płodność. Należy zatem wziąć pod uwagę, że produkt Valcyte może być teratogeny i karcinogeny dla człowieka i może powodować wady wrodzone i nowotwory (patrz punkt 5.3). Na podstawie badań klinicznych i nieklinicznych uważa się także, że produkt Valcyte może przemijająco lub trwale hamować spermatogenezę. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w okresie leczenia oraz przez co najmniej 30 dni po jego zakończeniu. Mężczyznom należy doradzić, aby w okresie leczenia i przez co najmniej 90 dni po jego zakończeniu, stosowali mechaniczne środki antykoncepcyjne, chyba że jest pewne, że partnerka nie zajdzie w ciążę (patrz punkty 4.6, 4.8 i 5.3).

Walgancyklowir może wykazywać odległe działania rakotwórcze i toksyczne na rozrodczość.

Zahamowanie czynności szpiku

U pacjentów stosujących produkt Valcyte (i gancyklowir) obserwowano ciężką leukopenię, neutropenię, niedokrwistość, trombocytopenię, pancytopenię, niewydolność szpiku kostnego i niedokrwistość aplastyczną. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli bezwzględna liczba neutrofilów jest mniejsza niż 500 komórek/ μl lub liczba płytek krwi jest mniejsza niż 25 000/ μl , lub stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 8 g/dl (patrz punkty 4.2 i 4.8).

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

Valcyte 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 i regularną kontrolę wzoru odsetkowego krwinek i liczby płytek. Dokładniejsza kontrola parametrów hematologicznych może być wskazana u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i dzieci, nie rzadziej niż przy każdej wizycie w ośrodku transplantacyjnym. Jeśli u pacjenta rozwinie się ciężka leukopenia, neutropenia, niedokrwistość i (lub) małopłytkowość, zaleca się podanie czynników krwiotwórczych i (lub) przerwanie podawania produktu leczniczego (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Zaburzenia czynności nerek

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

Stosowanie z innymi lekami

Notowano występowanie napadów drgawkowych u pacjentów, którym podawano równocześnie imipenem z cylastatyną i gancyklowir. Nie należy stosować produktu Valcyte jednocześnie z imipenemem i cylastatyną, chyba że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

Pacjentów, u których produkt Valcyte 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.

Pacjenci przestrzegający diety

Informacja dla pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie: 1 ml sporządzonego roztworu zawiera 0,188 mg sodu, co oznacza, że produkt jest zasadniczo „wolny od sodu”.

Kwas benzoesowy i benzoesany (benzoesan sodu)

Jedna butelka produktu leczniczego o zawartości 12 g zawiera 100 mg benzoesanu sodu, co jest równoważne 1 mg/ml sporządzonego roztworu. Sól benzoesanowa może nasilać żółtaczkę (zażółcenie skóry i oczu) u noworodków (do ukończenia 4. tygodnia życia).

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje leków z walgancyklowirem

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

Interakcje leków z gancyklowirem

Interakcje farmakokinetyczne

Probenecyd

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

Dydanozyna

Stosowanie gancyklowiru w postaci dożylniej razem z dydanozyną powodowało zwiększenie stężeń dydanozyny w osoczu. Po dożylnym podaniu dawek 5 i 10 mg/kg mc. na dobę obserwowano zwiększenie wartości AUC dydanozyny o 38 do 67%, co potwierdza występowanie interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego podawania tych 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

Izoenzym cytochrom P450 nie bierze udziału w metabolizmie gancyklowiru. Dlatego uważa się, że mało prawdopodobne są interakcje farmakokinetyczne z inhibitorami proteazy oraz nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy.

Interakcje farmakodynamiczne

Imipenem z cylastatyną

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

Zydowudyna

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

Możliwe interakcje lekowe

Działanie toksyczne może się nasilić, jeśli gancyklowir/walgancyklowir jest podawany jednocześnie z innymi lekami o znanym działaniu mielosupresyjnym lub związanymi z zaburzeniami czynności nerek. Do leków tych należą analogi nukleozydów (np. zydowudyna, dydanozyna, stawudyna) i analogi nukleotydów (np. tenofowir, adefowir), leki immunosupresyjne (np. cyklosporyna, takrolimus, mykofenolan mofetylu), leki przeciwnowotworowe (np. doksorubicyna, winblastyna, winkrystyna, hydroksymocznik) i leki przeciwzakazne (trymetoprym/sulfonamidy, dapson, amfoterycyna B, flucytozyna, pentamidyna). Dlatego stosowanie tych leków jednocześnie z walgancyklowirem można rozważyć jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko (patrz punkt 4.4).

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

W związku z możliwym działaniem toksycznym leku na rozrodczość oraz teratogennością należy poinformować pacjentki w wieku rozrodczym o konieczności stosowania skutecznych metod antykoncepcji w okresie leczenia i przez co najmniej 30 dni po zakończeniu leczenia. Mężczyzn należy poinformować o konieczności używania mechanicznych metod antykoncepcji w okresie leczenia i przez co najmniej 90 dni od zakończenia leczenia walgancyklowirem, chyba że jest pewne, że partnerka nie zajdzie w ciążę (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Niewielkie badanie kliniczne z udziałem biorców przeszczepów nerki, którzy otrzymywali produkt Valcyte w profilaktyce CMV przez okres do 200 dni wykazało wpływ walgancyklowiru na spermatogenezę, polegający na zmniejszeniu gęstości nasienia i ruchliwości plemników mierzonej po zakończeniu leczenia. Działanie to wydaje się przemijające; po około sześciu miesiącach od

zakończenia przyjmowania produktu Valcyte średnia gęstość nasienia i ruchliwość plemników powróciły do stanu porównywalnego do analogicznych wartości obserwowanych u nieleczonych osób z grupy kontrolnej.

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

Na podstawie badań klinicznych i nieklinicznych, uważa się za prawdopodobne, że gancyklowir (i walgancyklowir) może powodować przejściowe lub stałe zahamowanie spermatogenezy u ludzi (patrz punkty 4.4 i 5.3).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

4.8. Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Walgancyklowir jest prolekiem gancyklowiru, który po podaniu doustnym jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru. Można się spodziewać, że podczas stosowania walgancyklowiru będą występować takie działania niepożądane, jakie są związane z przyjmowaniem gancyklowiru. Wszystkie działania niepożądane leku zaobserwowane w związku z podawaniem walgancyklowiru w badaniach klinicznych obserwowano uprzednio podczas podawania gancyklowiru. Dlatego w poniższej tabeli z działaniami niepożądanymi leku uwzględniono działania niepożądane zgłaszane po dożylnym lub doustnym podaniu gancyklowiru (postać leku obecnie niedostępna) lub po podaniu walgancyklowiru.

U pacjentów leczonych walgancyklowirem/gancyklowirem najcięższymi i najczęstszymi działaniami niepożądanymi są działania hematologiczne i obejmują one neutropenię, niedokrwistość i małopłytkowość - patrz punkt 4.4.

Częstości występowania podane w tabeli działań niepożądanych pochodzą ze zbiorczej populacji pacjentów (n=1704) otrzymujących w badaniach leczenie podtrzymujące gancyklowirem lub walgancyklowirem. Wyjątek stanowi reakcja anafilaktyczna, agranulocytoza i granulocytopenia, których częstości występowania pochodzą z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu. Działania niepożądane są wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Częstości przedstawiono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania gancyklowiru/walgancyklowiru jest spójny w populacjach pacjentów z HIV i pacjentów po transplantacji, z wyjątkiem odwarstwienia siatkówki, które było zgłaszane wyłącznie u pacjentów z cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki. Istnieją jednak pewne różnice w częstości występowania niektórych działań niepożądanych. Stosowanie walgancyklowiru wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia biegunki w porównaniu z dożylnym podaniem gancyklowiru. Gorączka, zakażenia drożdżakowe, depresja, ciężka neutropenia (ANC $< 500/\mu\text{l}$) i reakcje skórne są zgłaszane częściej u pacjentów z HIV. Zaburzenia czynności nerek i wątroby są zgłaszane częściej u biorców przeszczepów narządów miękkich.

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych leku

Działanie niepożądane wg klasyfikacji organów i narządów (MedDRA)	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:	
Zakażenie drożdżakowe w tym kandydoza jamy ustnej.	Bardzo często
Zakażenie górnych dróg oddechowych	
Posocznica	Często
Grypa	
Zakażenie układu moczowego	
Zapalenie tkanki łącznej	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego:	
Neutropenia	Bardzo często
Niedokrwistość	
Małopłytkowość	Często
Leukopenia	
Pancytopenia	
Niewydolność szpiku kostnego	Niezbyt często
Niedokrwistość aplastyczna	Rzadko
Agranulocytoza*	
Granulocytopenia*	
Zaburzenia układu immunologicznego:	
Nadwrażliwość	Często
Reakcja anafilaktyczna*	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:	
Zmniejszony apetyt	Bardzo często
Zmniejszenie masy ciała	Często
Zaburzenia psychiczne:	
Depresja	Często
Stan splątania	
Lęk	
Pobudzenie	Niezbyt często
Zaburzenia psychotyczne	
Zaburzenia myślenia	
Omamy	
Zaburzenia układu nerwowego:	
Ból głowy	Bardzo często
Bezsенność	Często
Neuropatia obwodowa	
Zawroty głowy	
Parestezje	
Oslabienie czucia	
Napady drgawkowe	
Zaburzenia smaku	
Drżenie	Niezbyt często

Działanie niepożądane wg klasyfikacji organów i narządów (MedDRA)	Kategoria częstości
Zaburzenia oka:	
Zaburzenia widzenia	Często
Odwarstwienie siatkówki**	
Zmętnienia w ciele szklistym	
Ból oka	
Zapalenie spojówek	
Obrzęk płamki	
Zaburzenia ucha i błędnika:	
Ból ucha	Często
Głuchota	Niezbyt często
Zaburzenia serca:	
Arytmie	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe:	
Niedociśnienie tętnicze	Często
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:	
Kaszel	Bardzo często
Duszność	
Zaburzenia żołądka i jelit:	
Biegunka	Bardzo często
Nudności	
Wymioty	
Ból brzucha	
Niestrawność	Często
Wzdęcia z oddawaniem gazów	
Ból w nadbrzuszu	
Zaparcia	
Owrzodzenie jamy ustnej	
Utrudnione połykanie	
Rozdęcie brzucha	
Zapalenie trzustki	
Zapalenie wątroby i dróg żółciowych:	
Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Często
Nieprawidłowa czynność wątroby	
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	
Zapalenie skóry	Bardzo często
Nocne poty	Często
Świąd	
Wysypka	
Łysienie	
Suchość skóry	Niezbyt często
Pokrzywka	

Działanie niepożądane wg klasyfikacji organów i narządów (MedDRA)	Kategoria częstości
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	
Ból pleców	Często
Ból mięśni	
Ból stawów	
Skurcze mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych:	
Zaburzenia czynności nerek	Często
Zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny	
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	
Niewydolność nerek	Niezbędnie często
Krwiomocz	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:	
Bezpłodność u mężczyzn	Niezbędnie często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	
Gorączka	Bardzo często
Uczucie zmęczenia	
Ból	Często
Dreszcze	
Złe samopoczucie	
Oslabienie	
Ból w klatce piersiowej	Niezbędnie często

*Częstości występowania tych działań niepożądanych pochodzą z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu

**Odwarstwienie siatkówki było zgłaszane tylko u pacjentów z HIV leczonych z powodu cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki

Opis wybranych działań niepożądanych

Neutropenia

Ryzyko neutropenii nie może być przewidziane na podstawie liczby neutrofilów przed leczeniem. Neutropenia zazwyczaj występuje w pierwszym lub drugim tygodniu leczenia indukcyjnego. Liczba komórek zwykle normalizuje się w ciągu 2 do 5 dni po odstawieniu leku lub zmniejszeniu dawki (patrz punkt 4.4).

Małopłytkowość

Pacjenci z małą liczbą płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia (< 100 000/ μ l) podlegają zwiększonemu ryzyku wystąpienia małopłytkowości. Pacjenci z jatrogenną immunosupresją w wyniku stosowania leków immunosupresyjnych podlegają większemu ryzyku małopłytkowości niż pacjenci z AIDS (patrz punkt 4.4). Ciężka małopłytkowość może być związana z potencjalnie zagrażającym życiu krwawieniem.

Wpływ czasu trwania leczenia lub wskazania na działania niepożądane

Ciężką neutropenię (ANC <500/ μ l) obserwuje się częściej u pacjentów z cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki (14%) poddanych leczeniu walgancyklowirem, dożylnym lub doustnym gancyklowirem niż u biorców przeszczepów narządów mięsnych otrzymujących walgancyklowir lub doustny gancyklowir. U pacjentów otrzymujących walgancyklowir lub doustny gancyklowir do 100. dnia po transplantacji częstość występowania ciężkiej neutropenii wyniosła odpowiednio 5% i 3%, natomiast u pacjentów otrzymujących walgancyklowir do 200. dnia po transplantacji częstość występowania ciężkiej neutropenii wyniosła 10%.

Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy było większe u biorców przeszczepów narządów mięsaszowych leczonych do 100. dnia lub do 200. dnia po transplantacji zarówno walgancyklowirem, jak i doustnym gancyklowirem niż u pacjentów z cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki. Jednak zaburzenia czynności nerek są częstą cechą występującą u biorców przeszczepów narządów mięsaszowych.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu Valcyte nie zmieniał się wraz z wydłużeniem profilaktyki do 200 dni u pacjentów po transplantacji nerki z grupy wysokiego ryzyka. Leukopenię zgłaszano nieznacznie częściej w grupie leczenia trwającego 200 dni, natomiast częstości występowania neutropenii, niedokrwistości i małopłytkowości były podobne w obu grupach.

c. Dzieci i młodzież

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

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

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

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

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące noworodków i niemowląt z objawowym wrodzonym zakażeniem CMV leczonych produktem Valcyte, jednak bezpieczeństwo stosowania wydaje się być spójne ze znanym profilem bezpieczeństwa walgancyklowiru i gancyklowiru.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Doświadczenie związane z przedawkowaniem walgancyklowiru i dożylnego gancyklowiru

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

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

- *toksyczny wpływ na układ krwiotwórczy*: mielosupresja, w tym pancytopenia, niewydolność 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, ostre uszkodzenie nerek, podwyższenie stężenia kreatyniny;
- *toksyczny wpływ na układ pokarmowy*: ból brzucha, biegunka, wymioty;
- *toksyczny wpływ na układ nerwowy*: uogólnione drżenia, napady drgawkowe.

Hemodializa i nawodnienie pacjenta mogą mieć korzystny wpływ na zmniejszenie stężenia produktu leczniczego w osoczu krwi u pacjentów po przedawkowaniu walgancyklowiru (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, nukleozydy i nukleotydy (bez inhibitorów odwrotnej transkryptazy); kod ATC: J05A B14.

Mechanizm działania

Walgancyklowir jest L-walilowym estrem gancyklowiru (prolekiem). Po podaniu doustnym, walgancyklowir jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru przez jelitowe i wątrobowe esterazy. Gancyklowir jest syntetycznym analogiem 2'-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 pólpaśca (VZV) i wirus zapalenia wątroby typu B (HBV).

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

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

Działanie przeciwwirusowe

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

Działanie przeciwwirusowe produktu Valcyte wykazano podczas leczenia pacjentów z AIDS ze świeżo rozpoznanym cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki. Zaobserwowano zmniejszenie

odsetka pacjentów wydalających CMV w moczu z 46% (32/69) na początku badania do 7% (4/55) wśród leczonych produktem Valcyte przez 4 tygodnie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dorośli

Leczenie cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki

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

Po zakończeniu leczenia początkowego u wszystkich pacjentów wdrożono leczenie podtrzymujące produktem Valcyte 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 produktu Valcyte wyniósł 226 (160) dni, a w grupie otrzymującej dożylnie dawkę początkową gancyklowiru i dawkę podtrzymującą produktu Valcyte - 219 (125) dni.

Zapobieganie chorobie CMV u pacjentów po przeszczepieniu narządu

W podwójnie ślepych, podwójnie maskowanym badaniu z użyciem porównawczej substancji czynnej, uczestniczyli pacjenci po przeszczepieniu serca, wątroby i nerek (pacjenci po przeszczepieniu płuca i po przeszczepieniu żołądka lub jelita nie uczestniczyli w badaniu), z dużym ryzykiem wystąpienia choroby wywołanej przez CMV (D+/R-), którzy otrzymywali albo produkt Valcyte (900 mg raz na dobę), albo doustnie gancyklowir (1000 mg trzy razy na dobę). Badanie rozpoczęto w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuowano do 100. dnia po tym zabiegu. Częstość występowania choroby CMV (zespół CMV wraz z inwazyjnym zakażeniem tkanek) badana przez 6 pierwszych miesięcy po przeszczepieniu wyniosła odpowiednio 12,1% u pacjentów przyjmujących Valcyte (n=239) i 15,2% u pacjentów przyjmujących doustnie gancyklowir (n=125). Znacząca większość przypadków wystąpiła po zaprzestaniu zapobiegawczego podawania leku (po dniu 100.) i notowano je znacznie później w grupie pacjentów otrzymujących walgancyklowir niż w grupie pacjentów otrzymujących doustnie gancyklowir. Częstość ostrego odrzucania przeszczepu w ciągu pierwszych 6 miesięcy wyniosła 29,7% u pacjentów z grupy otrzymującej walgancyklowir i 36% u pacjentów otrzymujących doustnie gancyklowir. Częstość utraty przeszczepów w obu grupach pacjentów była podobna i wyniosła 0,8%.

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

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

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

	Walgancyklowir 900 mg raz na dobę 100 dni (N=163)	Walgancyklowir 900 mg raz na dobę 200 dni (N=155)	Różnice między badanymi grupami
Pacjenci z potwierdzoną	71 (43,6%)	36 (23,2%)	20,3%

lub podejrzaną chorobą CMV ²	[35,8%; 51,5%]	[16,8%; 30,7%]	[9,9%; 30,8%]
Pacjenci z potwierdzoną chorobą CMV	60 (36,8%) [29,4%; 44,7%]	25 (16,1%) [10,7%; 22,9%]	20,7% [10,9%; 30,4%]

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

² Potwierdzona choroba CMV oznacza klinicznie potwierdzony przypadek choroby CMV.

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

^A Wyniki badania po 24 miesiącach są spójne z wynikami po 12 miesiącach: częstość przypadków potwierdzonej lub podejrzananej choroby CMV wynosiła 48,5% w ramieniu 100-dniowej profilaktyki w porównaniu do 34,2% w ramieniu 200-dniowej profilaktyki; różnica pomiędzy badanymi grupami wynosiła 14,3% [3,2%; 25,3%].

U znacząco mniejszej liczby pacjentów po przeszczepieniu nerki z grupy wysokiego ryzyka rozwinęła się choroba CMV po zapobiegawczym zastosowaniu produktu Valcyte do 200. dnia po przeszczepieniu, w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali zapobiegawczo produkt Valcyte do 100. dnia po przeszczepieniu.

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

Oporność wirusa na lek

W wyniku przedłużonego leczniczego lub zapobiegawczego stosowania walgancyklowiru może dojść do rozwoju oporności CMV na gancyklowir w mechanizmie selekcji wirusów ze zmutowanym genem kinazy białka wirusowego (UL97), warunkującej monofosforylację gancyklowiru i (lub) z genem polimerazy wirusowej (UL54). Wśród wirusów wyodrębnionych w warunkach klinicznych, spośród siedmiu klasycznych substytucji w obrębie UL97, najczęściej notowanymi mutacjami związanymi z opornością na gancyklowir, były: M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W. Wirusy z mutacją UL97 są odporne wyłącznie na gancyklowir, podczas gdy wirusy z mutacją genu UL54 mogą wykazywać krzyżową oporność na inne leki przeciwwirusowe działające również na polimerazę wirusa.

Leczenie cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki

Genotypowa analiza CMV w leukocytach wielojądrzastych (PMNL, ang. polymorphonuclear leucocytes) wyizolowanych od 148 pacjentów z zapaleniem siatkówki wywołanym przez CMV, biorących udział w jednym z badań klinicznych, wykazała, że 2,2%, 6,5%, 12,8% i 15,3% zawiera mutacje UL97 odpowiednio po 3, 6, 12 i 18 miesiącach leczenia walgancyklowirem.

Zapobieganie chorobie CMV po przeszczepieniu narządów

Badanie z lekiem, zawierającym porównawczą substancję czynną

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

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

Badanie wydłużenia czasu podawania zapobiegawczego ze 100 do 200 dni po przeszczepieniu
Przeprowadzono analizę genotypową genów UL54 i UL97, pochodzących z wirusów pobranych od 72 pacjentów, którzy spełnili kryteria analizy oporności: pacjenci z wiremiami (>600 kopii/ml) po zakończeniu zapobiegawczego podawania leku i (lub) pacjenci, u których potwierdzono chorobę CMV do 12. miesiący (52 tygodni) po przeszczepieniu. U 3 pacjentów w każdej z badanych grup stwierdzono mutację wywołującą oporność na gancyklowir.

Dzieci i młodzież

Leczenie zapalenia siatkówki

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

Zapobieganie chorobie CMV po przeszczepieniu narządu

W badaniu II fazy, dotyczącym farmakokinetyki i bezpieczeństwa stosowania u dzieci po przeszczepieniu narządu mięszowego (w wieku od 4 miesięcy do 16 lat, n=63), otrzymujących walgancyklowir raz na dobę do 100 dni zgodnie z algorytmem dawkowania u dzieci (patrz punkt 4.2), wykazano, że całkowity wpływ leku na organizm jest podobny do obserwowanego u dorosłych (patrz punkt 5.2). Obserwacja po leczeniu trwała 12 tygodni. Na początku status serologiczny CMV u dawców i biorców przedstawiał się następująco: D+ i R- u 40%, D+ i R+ u 38%, D- i R+ u 19% i D- i R- u 3% pacjentów. Wiremii CMV stwierdzono u 7 pacjentów. Obserwowane działania niepożądane były podobne do występujących u dorosłych (patrz punkt 4.8).

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

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

W badaniu fazy I, dotyczącym farmakokinetyki i bezpieczeństwa u pacjentów po przeszczepieniu serca (w wieku od 3 tygodni do 125 dni, n=14), którzy otrzymywali raz na dobę przez 2 kolejne dni dawkę walgancyklowiru zgodnie z opisanym algorytmem u dzieci (patrz punkt 4.2), wykazano, że całkowite stężenie leku jest zbliżone do osiąganego u dorosłych (patrz punkt 5.2). Obserwacja po zakończeniu leczenia trwała 7 dni. Profil bezpieczeństwa był spójny z wynikami uzyskanymi w innych badaniach na populacji dorosłych i dzieci, chociaż liczba pacjentów i okres stosowania walgancyklowiru był w tym badaniu ograniczony.

Wrodzone zakażenie CMV

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania gancyklowiru i (lub) walgancyklowiru oceniano w 2 badaniach u noworodków i niemowląt z wrodzonym objawowym zakażeniem CMV.

W pierwszym badaniu właściwości farmakokinetyczne i bezpieczeństwo stosowania walgancyklowiru w pojedynczej dawce (zakres dawek: 14-16-20 mg/kg mc.) badano u 24 noworodków (w wieku od 8 do 34 dni) z objawową wrodzoną chorobą cytomegalowirusową (patrz punkt 5.2). Noworodki były przez 6 -tygodni leczone przeciwwirusowo, przy czym 19 pacjentom z 24 podawano do 4 tygodni walgancyklowir doustnie, a przez pozostałe 2 tygodnie – gancyklowir dożylnie. Pozostałym 5 pacjentom podawano dożylnie gancyklowir przez dłuższy czas trwania badania. W drugim badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania walgancyklowiru podawanego przez 6 tygodni i przez 6 miesięcy; badanie przeprowadzono u 109 dzieci w wieku od 2 do 30 dni z objawową wrodzoną chorobą CMV. Wszystkie dzieci otrzymały doustnie walgancyklowir w dawce 16 mg/kg mc dwa razy na dobę przez 6 tygodni. Po 6 tygodniach leczenia, dzieci losowo przydzielono (1:1) do grupy kontynuującej leczenie walgancyklowirem w tej samej dawce lub do grupy otrzymującej placebo do końca 6-miesięcznego okresu leczenia.

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

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

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

Zależność wartości AUC gancyklowiru od dawki po podaniu walgancyklowiru w dawkach od 450 do 2625 mg wykazano tylko podczas podawania z pożywieniem.

Wchłanianie

Walgancyklowir jest prolekiem gancyklowiru. Dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego, szybko i w znacznym stopniu jest metabolizowany do gancyklowiru w ścianie jelit i wątrobie. Całkowity wpływ walgancyklowiru na organizm jest przemijający i mały. Biodostępność gancyklowiru powstałego z przyjętego doustnie walgancyklowiru wynosi ok. 60% w całej badanej populacji, a uzyskane tą drogą działanie gancyklowiru na organizm jest podobne do działania uzyskiwanego po podaniu dożylnym (patrz tabela poniżej).

Walgancyklowir u pacjentów zakażonych HIV i CMV

Poniżej przedstawiono całkowity wpływ gancyklowiru i walgancyklowiru u pacjentów z HIV(+) i CMV(+) po podawaniu gancyklowiru i walgancyklowiru 2 razy na dobę przez jeden tydzień.

Parametr	Gancyklowir (5 mg/kg mc., iv.) n = 18	Walgancyklowir (900 mg, doustnie) n = 25	
		Gancyklowir	Walgancyklowir
AUC _(0-12 h) [µg·h/ml]	28,6 ± 9,0	32,8 ± 10,1	0,37 ± 0,22
C _{max} [µg/ml]	10,4 ± 4,9	6,7 ± 2,1	0,18 ± 0,06

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

Walgancyklowir u pacjentów po przeszczepieniu narządu mięszowego

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

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

Po podaniu walgancyklowiru w postaci roztworu doustnego uzyskano całkowity wpływ gancyklowiru podobny, jak po podaniu produktu w postaci tabletek.

Wpływ pokarmu

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

Po podaniu walgancyklowiru w postaci doustnej jest on szybko hydrolizowany do gancyklowiru. Gancyklowir jest usuwany z krążenia układowego w wyniku przesączania kłębuszkowego i aktywnego wydzielania kanalikowego. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek ponad 90% gancyklowiru podanego dożylnie było oznaczane w postaci niezmetabolizowanej w moczu w ciągu 24 godzin. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek stężenia gancyklowiru w osoczu po osiągnięciu wartości maksymalnych po podaniu walgancyklowiru zmniejszają się z okresem półtrwania wahającym się od 0,4 h do 2,0 h.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach pacjentów

Dzieci i młodzież

W badaniu II fazy, oceniającym farmakokinetykę i bezpieczeństwo stosowania u dzieci po przeszczepieniu narządów mięszzowych (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 dodatkowo pole powierzchni ciała i czynność nerek.

W badaniu fazy I oceniającym farmakokinetykę i bezpieczeństwo u dzieci po przeszczepieniu serca (w wieku od 3 tygodni do 125 dni, n=14), walgancyklowir podawano raz na dobę przez 2 dni badania. Na

podstawie farmakokinetycznych danych populacyjnych oszacowano, że średnia biodostępność wynosi 64%.

Porównanie wyników tych dwóch badań i danych farmakokinetycznych otrzymanych podczas stosowania u dorosłych wykazało, że zakres $AUC_{0-24\text{ h}}$ był bardzo zbliżony we wszystkich grupach wiekowych, w tym u dorosłych. Średnia wartość $AUC_{0-24\text{ h}}$ i C_{max} była również podobna w grupach dzieci w wieku poniżej 12 lat, jednak była tendencja do zmniejszania się średniej wartości $AUC_{0-24\text{ h}}$ i C_{max} we wszystkich przedziałach wiekowych dzieci, co wydaje się korelować z rosnącym wiekiem. Ta tendencja była bardziej wyraźna dla średnich wartości klirensu i okresu półtrwania ($t_{1/2}$); jednak było to spodziewane, ponieważ, jak wskazuje populacyjny model farmakokinetyczny, na klirens wpływają zmiany masy ciała, wzrostu i czynności nerek, związane ze wzrastaniem pacjenta.

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

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

* uzyskane z raportu z badania PV 16000

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

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

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

Parametr farmakokinetyczny	Dorośli	Dzieci (noworodki i niemowlęta)		
	5 mg/kg mc. GAN w dawce pojedynczej (n=8)	6 mg/kg mc. GAN dwa razy na dobę (n=19)	16 mg/kg mc. VAL dwa razy na dobę (n=19)	16 mg/kg mc. VAL dwa razy na dobę (n = 100)
AUC _{0-∞} [µg·h/ml]	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC _{0-12h} [µg·h/ml]	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C _{max} [µg/ml]	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	-
t _{1/2} [h]	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0,55	2,98 ± 1,26	2,98 ± 1,12

GAN = gancyklowir, *i.v.*

VAL = walgancyklowir, doustnie

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Farmakokinetykę gancyklowiru powstałego po doustnym podaniu pojedynczej dawki 900 mg walgancyklowiru oceniano u 24 osób z zaburzeniami czynności nerek bez innych chorób współistniejących.

Parametry farmakokinetyczne gancyklowiru powstałego po doustnym podaniu pojedynczej dawki 900 mg produktu Valcyte w postaci tabletek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia:

Szacunkowy klirens kreatyniny (ml/min)	n	Klirens pozorny (ml/min) Średnia ± SD	AUClast (µg·h/ml) Średnia ± SD	Okres półtrwania (godziny) Średnia ± SD
51-70	6	249 ± 99	49,5 ± 22,4	4,85 ± 1,4
21-50	6	136 ± 64	91,9 ± 43,9	10,2 ± 4,4
11-20	6	45 ± 11	223 ± 46	21,8 ± 5,2
≤10	6	12,8 ± 8	366 ± 66	67,5 ± 34

Pogarszająca się czynność nerek spowodowała zmniejszenie klirensu gancyklowiru powstałego z walgancyklowiru i odpowiadające mu wydłużenie okresu półtrwania w fazie końcowej. Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wymagane jest dostosowanie dawkowania (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Pacjenci hemodializowani

U pacjentów otrzymujących hemodializy rekomenduje się stosowanie produktu Valcyte w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego, umożliwiającego indywidualne dostosowanie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Pacjenci w stanie stabilnym po przeszczepieniu wątroby

Farmakokinetykę gancyklowiru powstałego z walgancyklowiru u stabilnych pacjentów po przeszczepieniu wątroby badano w jednym, otwartym 4-częściowym badaniu krzyżowym (n=28).

Biodostępność gancyklowiru powstałego z walgancyklowiru po podaniu pojedynczej dawki 900 mg walgancyklowiru na pełny żołądek wyniosła około 60%. Pole AUC_{0-24h} gancyklowiru było porównywalne do pola AUC_{0-24h} osiąganego po dożylnym podaniu gancyklowiru w dawce 5 mg/kg mc. pacjentom po przeszczepieniu wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Valcyte nie były badane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Zaburzenia czynności wątroby nie powinny istotnie wpływać na farmakokinetykę gancyklowiru, ponieważ jest on wydalany przez nerki i dlatego nie formułuje się specjalnych rekomendacji dotyczących dawkowania.

Pacjenci z mukowiscydozą

W farmakokinetycznym badaniu I fazy u biorców przeszczepionego płuca z mukowiscydozą lub bez (CF), 31 pacjentów (16 CF, 15 bez CF) otrzymało po przeszczepieniu profilaktycznie produkt Valcyte w dawce 900 mg na dobę. Badanie wykazało, że mukowiscydoza nie ma statystycznie znamiennej wpływu na ogólnoustrojową przeciętną ekspozycję gancyklowiru u biorców przeszczepionego płuca. Ekspozycja gancyklowiru u biorców płuca była porównywalna do ekspozycji występującej podczas stosowania produktu u biorców innych narządów mięsistych, w dawkach, w których stężenie gancyklowiru było skuteczne w zapobieganiu chorobie CMV.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Gancyklowir miał działanie mutagenne w komórkach chłoniaka myszy oraz działanie klastogenne w komórkach ssaków. Wyniki te są spójne z dodatnim wynikiem badania rakotwórczego działania gancyklowiru u myszy. Gancyklowir jest potencjalnym czynnikiem rakotwórczym.

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

Dane z badań na zwierzętach wskazują, że gancyklowir jest wydalany z mlekiem karmiących szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Powidon
Kwas fumarowy
Sodu benzoesan (E211)
Sacharyna sodowa
Mannitol

Aromat Tutti Frutti:

maltodekstryny (kukurydziane)

glikol propylenowy

guma arabska E414

aromaty identyczne z naturalnymi, głównie bananowy, ananasowy i brzoskwiniowy

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

Proszek do sporządzania roztworu doustnego: 3 lata

Sporządzony roztwór: 49 dni. Przechowywać w lodówce (2°C–8°C)

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Warunki przechowywania sporządzonego roztworu: patrz punkt 6.3.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

100 ml butelka ze szkła oranżowego z zakrętką z polipropylenu, z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, z wkładką polietylenową oraz łącznik do butelki z polietylenu o małej gęstości wraz z torebką zawierającą dwie strzykawki doustne z polipropylenu/polietylenu (korpus/tłok) o pojemności 10 ml (500 mg) z podziałką co 0,5 ml (25 mg), w tekturowym pudełku.

Każda butelka zawiera 12 g proszku do sporządzania roztworu doustnego. Po rozpuszczeniu, objętość roztworu wynosi 100 ml, co zapewnia minimalną użytkową objętość 88 ml.

Wielkość opakowania: jedna butelka zawierająca 12 g proszku.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ze względu na działanie teratogenne i karcinogenne produktu Valcyte u ludzi, należy obchodzić się ostrożnie z proszkiem i sporządzonym roztworem (patrz punkt 4.4). Należy unikać wdychania i bezpośredniego kontaktu proszku i roztworu ze skórą i błonami śluzowymi. W razie takiego kontaktu, przemyć starannie wodą z mydłem. Jeśli proszek lub roztwór dostanie się do oczu, przemyć starannie oczy wodą.

Zaleca się, by produkt Valcyte w postaci proszku do sporządzania roztworu był rozpuszczony przez farmaceutę przed wydaniem leku pacjentowi.

Sporządzanie roztworu doustnego

1. Należy odmierzyć 91 ml wody w cylindrze miarowym.
2. Należy zdjąć nakrętkę zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci, dodać wodę do butelki, a następnie zamknąć butelkę nakrętką zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci. Należy wstrząsać zamkniętą butelką, aż proszek rozpuści się tworząc przezroczysty, bezbarwny do brązowego roztwór.
3. Należy zdjąć nakrętkę zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci i włożyć łącznik do szyjki butelki.

4. Zamknąć mocno butelkę nakrętką zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci. Umożliwi to prawidłowe osadzenie łącznika w butelce i zabezpieczy nakrętkę przed otwarciem przez dzieci.
5. Należy zapisać na etykiecie butelki datę ważności sporządzonego roztworu (patrz punkt 6.3).

Zaleca się noszenie jednorazowych rękawiczek ochronnych podczas odtwarzania produktu i przecierania zewnętrznej powierzchni butelki i (lub) nakrętki oraz blatu po odtworzeniu produktu.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH,
Ziegelhof 24,
17489 Greifswald,
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nr Pozwolenia: 22066

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.09.2014 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.04.2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

..... 2022