

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valcyte 450 mg tabletki powlekane.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze – patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Różowe, wypukłe owalne powlekane tabletki, z napisem „VGC” wytłoczonym z jednej strony i „450” z drugiej strony.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1. Wskazania do stosowania

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

Produkt Valcyte wskazany jest również w zapobieganiu chorobie CMV u pacjentów niezakażonych wirusem cytomegalii, którzy otrzymali przeszczepiany narząd mięszszowy od dawcy zakażonego CMV.

### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

**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 dożylniej 5 mg/kg mc. gancyklowiru dwa razy na dobę.

#### Standardowe dawkowanie u dorosłych

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

U pacjentów z czynnym cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki zalecana jest dawka walgancyklowiru 900 mg (2 tabletki Valcyte 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 Valcyte 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.

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

Zalecaną dawką dla biorców przeszczepu nerki jest 900 mg (2 tabletki 450 mg produktu Valcyte) raz na dobę. Dawkowanie należy rozpocząć w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuować 100 dni po transplantacji. Profilaktyka może być kontynuowana 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 450 mg produktu Valcyte) 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.

### 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 ( $Cl_{kr}$ ), 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
$\geq 60$	900 mg (2 tabletki) 2 razy na dobę	900 mg (2 tabletki) raz na dobę
40-59	450 mg (1 tabletka) 2 razy na dobę	450 mg (1 tabletka) raz na dobę
25-39	450 mg (1 tabletka) 1 raz na dobę	450 mg (1 tabletka) co 2 doby
10-24	450 mg (1 tabletka) co 2 doby	450 mg (1 tabletka) 2 razy w tygodniu
<10	niezalecana	niezalecana

#### *Pacjenci poddawani hemodializie*

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

#### *Pacjenci z niewydolnością wątroby*

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

#### *Stosowanie u dzieci*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Valcyte u dzieci nie były oceniane w odpowiednich badaniach klinicznych przeprowadzanych z grupą kontrolną. Obecnie dostępne dane zawarte są w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można wskazać zaleceń dotyczących dawkowania.

#### *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 produktem Valcyte nastąpi znaczne zmniejszenie liczby krwinek, należy rozważyć podawanie czynników krwiotwórczych i (lub) przerwanie podawania leku (patrz punkty 4.4 i 4.8).

#### Sposób podawania

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

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

#### **4.3. Przeciwwskazania**

Stosowanie produktu Valcyte jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na walgancyklowir, gancyklowir lub jakikolwiek inny składnik produktu.

Ponieważ budowa chemiczna walgancyklowiru jest podobna do acyklowiru i walacyklowiru, istnieje możliwość nadwrażliwości krzyżowej na te substancje. Dlatego też stosowanie produktu Valcyte jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na acyklowir i walacyklowir.

Podawanie produktu Valcyte jest przeciwwskazane 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 produkt Valcyte może być teratogeny i karcinogeny dla człowieka i może powodować wady wrodzone i nowotwory (patrz punkt 5.3). Uważa się także, że produkt Valcyte może powodować przemijające lub trwale 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 produkt Valcyte (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 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 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 punkty 4.2 i 4.8).

Biodostępność gancyklowiru po podaniu pojedynczej dawki 900 mg walgancyklowiru wynosi około 60%, a około 6% po podaniu doustnym 1000 mg gancyklowiru (w postaci kapsułek). Nadmierny całkowity wpływ gancyklowiru na organizm może wiązać się z zagrażającymi życiu reakcjami niepożądanymi. Dlatego też zaleca się ściśle przestrzeganie ustalonego dawkowania w czasie rozpoczynania kuracji, w czasie zmiany leczenia początkowego na podtrzymujące oraz w czasie ewentualnej zmiany leczenia doustnego gancyklowirem na walgancyklowir, ponieważ gancyklowiru w kapsułkach nie można zastępować tabletkami Valcyte w stosunku 1:1. Należy ostrzec pacjentów, którzy poprzednio leczeni byli gancyklowirem, przed niebezpieczeństwem przedawkowania, jeśli przyjmą więcej niż zalecono tabletek produktu Valcyte (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).

Produktu Valcyte 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 produktu Valcyte jednocześnie z imipenem 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. zydomudyną) 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 lekami 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

#### *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 produkt Valcyte nie występują objawy toksyczności gancyklowiru.

### Wpływ gancyklowiru na inne leki

#### *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 potencjalnie 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).

#### *Mykofenolan mofetylu*

Opierając się na wynikach badania po podaniu pojedynczym zalecanej dawki dożylnej gancyklowiru i doustnej dawki mykofenolanu mofetylu (MMF) oraz znanego wpływu zaburzonej czynności nerek na farmakokinetykę MMF i gancyklowiru, podczas równoczesnego stosowania tych dwóch substancji (które współzawodniczą w procesie wydalania kanalikowego w nerkach) należy spodziewać się zwiększenia stężeń fenolowego glukuronidu kwasu mykofenolowego (MPAG) i gancyklowiru. Ponieważ jednocześnie nie są spodziewane istotne zmiany farmakokinetyki kwasu mykofenolowego (MPA), nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania MMF. Jeśli gancyklowir i MMF stosowane są równocześnie u chorych z zaburzoną czynnością nerek, dawkowanie gancyklowiru należy monitorować, a pacjent powinien znajdować się pod ścisłą obserwacją. Zarówno MMF jak i gancyklowir mogą spowodować wystąpienie neutropenii i leukopenii, dlatego należy kontrolować, czy u pacjentów nie występują nasilone objawy toksyczności.

#### *Zalcytabina*

Nie obserwowano klinicznie istotnych zmian farmakokinetycznych po równoczesnym podaniu gancyklowiru i zalcytabiny. Ponieważ zarówno walgancyklowir, jak i zalcytabina mogą powodować neuropatię obwodową, należy obserwować czy u pacjentów nie występują takie zmiany.

#### *Stawudyna*

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

### *Inne leki przeciwretrowirusowe*

Jest mało prawdopodobne aby walgancyklowir w stężeniach leczniczych działał antagonistycznie lub synergicznie na hamowanie albo HIV – podczas jednoczesnego stosowania z gancyklowirem, albo CMV – podczas jednoczesnego stosowania z różnymi lekami przeciwretrowirusowymi. Interakcje metaboliczne, np. z inhibitorami proteazy i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NNRTI) są mało prawdopodobne, ponieważ cytochrom P450 nie bierze udziału ani w metabolizmie walgancyklowiru, ani gancyklowiru.

### Inne możliwe interakcje lekowe

Działanie toksyczne może się nasilić, jeśli walgancyklowir jest podawany równocześnie lub bezpośrednio przed przyjęciem czy po przyjęciu innych leków hamujących replikację w populacjach szybko dzielących się komórek, takich jak występujące w szpiku kostnym, jądrach, warstwie rozrodczej skóry i błonie śluzowej przewodu pokarmowego. Do leków tych należą dapson, pentamidyna, flucytozyna, winkrystyna, winblastyna, adriamycyna, amfoterycyna B, połączenie trimetoprymu i sulfonamidu, analogi nukleozydów i hydroksymocznik.

Ponieważ gancyklowir jest wydalany przez nerki (patrz punkt 5.2), jego toksyczność może się nasilać podczas równoczesnego stosowania walgancyklowiru z lekami, które zmniejszają klirens nerkowy gancyklowiru, powodując zwiększenie jego stężenia w organizmie. Klirens nerkowy gancyklowiru może być zmniejszony w dwóch mechanizmach: (a) nefrotoksyczność spowodowana takimi substancjami, jak cydofowir i foskarnet, oraz (b) kompetycyjne hamowanie aktywnego wydzielenia kanalikowego w nerkach, np. przez inne analogi nukleozydów.

Dlatego też wszystkie takie leki można stosować równocześnie z walgancyklowirem jedynie wówczas, jeżeli spodziewana korzyść przewyższa ryzyko (patrz punkt 4.4).

## **4.6. Ciąża i laktacja**

Brak danych dotyczących stosowania produktu Valcyte 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.

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

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).

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

#### 4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

W czasie leczenia produktem Valcyte 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 mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8. Działania niepożądane

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 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 miękkich, otrzymujących walgancyklowir.

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).

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

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ )	Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		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,	Uszkodzenie czynności szpiku kostnego	Anemia aplastyczna

		(ciężka) leukopenia, (ciężka) pancytopenia		
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje anafilaktyczne	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia, jadłowstręt		
Zaburzenia psychiczne		Depresja, niepokój, splątanie, zaburzenia logicznego myślenia	Pobudzenie, zaburzenia psychotyczne, halucynacje	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, bezsenność, zaburzenia odczuwania smaku, osłabienie czucia, parestezje, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, drgawki	Drżenie	
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	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	

		krwi aktywności fosfatazy alkalicznej i (lub) aminotransferazy asparaginianowej		
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.

### ***Dzieci***

Dane dotyczące stosowania walgancyklowiru u dzieci są ograniczone (patrz również punkt 5.1 i 5.2). Poniżej przedstawiono podsumowanie wszystkich zdarzeń niepożądanych, jakie wystąpiły u więcej niż 10% (bardzo częste) wszystkich leczonych dzieci.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo częste zdarzenia niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość, neutropenia
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Zakażenia górnych dróg oddechowych
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, wymioty, zaparcie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, odrzucanie przeszczepu

## 4.9. Przedawkowanie

### Doświadczenie związane z przedawkowaniem walgancyklowiru

U jednego dorosłego pacjenta wystąpiło, zakończone zejściem śmiertelnym, 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 dożylniej 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, leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, leki działające bezpośrednio przeciwwirusowo; kod ATC: J05A B14.

### Mechanizm działania

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

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

Działanie wirusostatyczne gancyklowiru wynika z hamowania syntezy DNA wirusa w 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 produktu Valcyte wykazano podczas leczenia pacjentów z AIDS ze świeżo rozpoznany cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki (badanie kliniczne WV15376). 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

#### *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 produktu Valcyte 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 produktem Valcyte podawanym w dawce 900 mg 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 ślepy, podwójnie symulowanym badaniu porównawczym, 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 Valcyte (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 Valcyte (n=239) i 15,2% u pacjentów (n=125) stosujących doustnie gancyklowir. Znacząca większość przypadków wystąpiła po zaprzestaniu profilaktyki (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 produktu Valcyte ze 100 do 200 dni po przeszczepieniu, u 326 pacjentów po przeszczepieniu nerki z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia choroby CMV (D+/B-) przeprowadzono podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie kliniczne. Pacjenci byli przydzieleni losowo (w stosunku 1:1) do ramion badania i rozpoczęli 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 CMV<sup>1</sup> (populacja ITT)<sup>A</sup>**

	<b>Walgancyklowir 900 mg raz na dobę 100 dni (N=163)</b>	<b>Walgancyklowir 900 mg raz na dobę 200 dni (N=155)</b>	<b>Różnice między badanymi grupami</b>
Pacjenci z potwierdzoną lub podejrzaną chorobą CMV <sup>2</sup>	71 (43,6%) [35,8%; 51,5%]	36 (23,2%) [16,8%; 30,7%]	20,3% [9,9%; 30,8%]
Pacjenci z potwierdzoną chorobą CMV	60 (36,8%) [29,4%; 44,7%]	25(16,1%) [10,7%; 22,9%]	20,7% [10,9%; 30,4%]

<sup>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 podejrzanej 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 zastosowaniu profilaktyki CMV produktem Valcyte do 200. dnia po przeszczepieniu, w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali profilaktykę produktem Valcyte 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 profilaktycznego podawania leku oraz (2) w przypadkach, w których podejrzewa się chorobę CMV w okresie 6 miesięcy po przeszczepieniu. Z pośród 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 próbach (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 wiremią (>600 kopii/ml) po zakończeniu profilaktyki i (lub) pacjenci, u których potwierdzono chorobę CMV do 12 miesiąca (52 tygodni) po przeszczepieniu. U 3 pacjentów w każdej z badanych grup stwierdzono mutację skutkującą opornością na gancyklowir.

### ***Stosowanie u dzieci***

W badaniu II fazy oceniającym farmakokinetykę i bezpieczeństwo stosowania u dzieci po przeszczepieniu narządów mięszowych (w wieku od 4 miesięcy do 16 lat, n=63), otrzymujących walgancyklowir raz na dobę do 100 dni zgodnie z wzorem określającym dawkę, wykazano, że całkowity wpływ leku na organizm jest podobny do obserwowanego u dorosłych (patrz p. 5.2). Okres obserwacji po leczeniu trwał 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 obserwowanych u dorosłych (patrz 4.8). Dane te są zbyt ograniczone, aby umożliwiły wyciągnięcie wniosków dotyczących skuteczności lub zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci.

Właściwości farmakokinetyczne i bezpieczeństwo stosowania walgancyklowiru w pojedynczej dawce (zakres dawek 14-16-20 mg/kg mc./dawkę) badano u 24 noworodków (w wieku 8-34 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 *i.v.* Pozostałym 5 pacjentów podawano *i.v.* gancyklowir przez dłuższy czas trwania badania. W tym wskazaniu terapeutycznym nie jest obecnie zalecane stosowanie walgancyklowiru. Schemat badania 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.

### 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 kapsulek) 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:

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

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

#### *Walgancyklowir u pacjentów po przeszczepieniu narządu mięszonego*

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

Parametr	Gancyklowir (1000 mg 3 razy na dobę) n = 82	Walgancyklowir (900 mg, raz na dobę) n = 161
		Gancyklowir
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 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 produktu Valcyte z białkami. Wiązanie gancyklowiru z białkami osocza wynosiło 1 do 2% w zakresie stężeń od 0,5 do 51 µg/ml. Objętość dystrybucji 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 produktu Valcyte, główną drogą eliminacji jego metabolitu – gancyklowiru - jest wydalanie przez nerki w wyniku przesączania kłębuszkowego i aktywnego wydzielenia kanalikowego. Klirens nerkowy stanowi  $81,5\% \pm 22\%$  ( $n = 70$ ) ogólnoustrojowego klirensu gancyklowiru. Okres półtrwania gancyklowiru powstałego z walgancyklowiru wynosi  $4,1 \pm 0,9$  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 punkt 4.2 oraz punkt 4.4).

#### *Pacjenci poddawani hemodializie*

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

#### *Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby*

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności produktu Valcyte 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.

#### *Dzieci*

W badaniu II fazy oceniającym farmakokinetykę i bezpieczeństwo stosowania u dzieci po przeszczepieniu narządów mięszszowych (wieku od 4 miesięcy do 16 lat,  $n=63$ ) walgancyklowir podawano raz na dobę do 100 dni. Parametry farmakokinetyczne były zbliżone u dzieci w grupach różnych pod względem przeszczepionych narządów i wieku i porównywalne do parametrów u dorosłych. Populacyjny model farmakokinetyczny wskazuje, że biodostępność wynosi około 60%. Na wartość klirensu wpływa dodatkowo pole powierzchni ciała i czynność nerek. Średni całkowity klirens wynosił  $5,3$  l/h ( $88,3$  ml/min) u pacjentów z klirensem kreatyniny wynoszącym  $70,4$  ml/min. W poniższej tabeli przedstawiono średnie wartości  $C_{max}$ ,  $t_{1/2}$  i AUC oraz odchylenie standardowe w zależności od wieku, w porównaniu do wyników u dorosłych.

Parametr farmakokinetyczny	Dorośli*		Dzieci	
	$\geq 18$ lat ( $n=160$ )	$\leq 2$ lata ( $n=17$ )	$> 2 - < 12$ lat ( $n=21$ )	$\geq 12$ lat ( $n=25$ )
AUC <sub>0-24h</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	$46,3 \pm 15,2$	$64,3 \pm 29,2$	$59,2 \pm 15,1$	$50,3 \pm 15,0$
$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	$5,3 \pm 1,5$	$10,3 \pm 3,3$	$9,4 \pm 2,7$	$8,0 \pm 2,4$
Klirens (l/h)	$12,7 \pm 4,5$	$2,5 \pm 2,4$	$4,5 \pm 2,9$	$6,4 \pm 2,9$
$t_{1/2}$ (h)	$6,5 \pm 1,4$	$3,1 \pm 1,4$	$4,1 \pm 1,3$	$5,5 \pm 1,1$

\* uzyskane z raportu badania PV 16000

Jednorazowa dawka dobową produktu Valcyte została ustalona w zależności od powierzchni ciała (BSA) oraz klirensu kreatyniny  $Cl_{kr}$ , wyliczonego według zmodyfikowanego wzoru Schwartz'a, i jest obliczona według poniższego wzoru:

$$\text{dawka u dzieci (mg)} = 7 \times \text{BSA} \times Cl_{kr} \text{ (wyliczony wg zmodyfikowanego wzoru Schwartz'a),}$$

gdzie

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

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

gdzie  $k = 0,45$  dla pacjentów  $< 2$  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.

Nie należy przekroczyć dawki dla dorosłych wynoszącej 900 mg. Ponadto, jeśli klirens kreatyniny obliczony wg wzoru Schwartza przekracza  $150 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , do równania należy wstawić maksymalnie wartość  $150 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Należy zaznaczyć, że wzór do obliczania dawki dla dzieci ustalono tylko na podstawie danych farmakokinetycznych i nie został on zweryfikowany w badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania (patrz 5.1).

Farmakokinetykę gancykłowiru oceniano również w grupie 24 noworodków w wieku od 8 do 34 dni z objawową wrodzoną chorobą cytomegalowirusową. Wszyscy pacjenci otrzymali gancyklowir w dawce  $6 \text{ mg/kg mc.}$  dwa razy na dobę. Następnie pacjentom podawano doustnie walgancyklowir, przy czym dawka walgancykłowiru w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego mieściła się w zakresie od  $14 \text{ mg/kg mc.}$  do  $20 \text{ mg/kg mc.}$  dwa razy na dobę. Dawka  $16 \text{ mg/kg mc.}$  dwa razy na dobę walgancykłowiru w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego zapewniała podobny całkowity wpływ leku u noworodków jak po podaniu dożylnym gancykłowiru w dawce  $6 \text{ mg/kg mc.}$  dwa razy na dobę oraz podobny całkowity wpływ gancykłowiru jak po podaniu dożylnym u dorosłych skutecznej dawki  $5 \text{ mg/kg mc.}$  W poniższej tabeli przedstawiono medianę wartości AUC,  $C_{\max}$ ,  $t_{1/2}$  oraz odchylenie standardowe w porównaniu do wyników u dorosłych.

Parametr farmakokinetyczny	Dorośli		Noworodki
	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)
AUC- $\infty$ (mg·h/l)	25,4 ± 4,32	-	-
AUC <sub>12h</sub> (mg·h/l)	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1
C <sub>max</sub> (µg/ml)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04
t <sub>1/2</sub> (h)	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0,55	2,98 ± 1,26

GAN = gancyklowir, *i.v.*

VAL = walgancyklowir, doustnie

Model farmakokinetyczny świadczy o tym, że typowe wartości klirensu (l/h), objętości dystrybucji (l) i biodostępności gancykłowiru u noworodków wynoszą odpowiednio:  $0,146 \times \text{masa ciała}^{1,68}$ ,  $1,15 \times \text{masa ciała}$  i 54%. 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 gancykłowiru, więc działanie obserwowane po podaniu gancykłowiru będzie takie samo jak po podaniu walgancykłowiru. Toksyczność walgancykłowiru w badaniach

przedklinicznych była taka sama jak toksyczność gancyklowiru; całkowity wpływ gancyklowiru był porównywalny lub mniejszy od występującego u ludzi otrzymujących dawki początkowe.

Stwierdzono nieodwracalne zmiany: gonadotoksyczność (ubytek komórek jąder) i nefrotoksyczność (mocznicą, 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

Powidon K30  
Krospowidon  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Kwas stearynowy

#### Otoczka tabletki

Powłoka typu Opadry Pink 15B24005  
zawierająca:  
Hypromelozę  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 400  
Tlenek żelaza czerwony (E172)  
Polisorbat 80

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3. Okres ważności**

3 lata

### **6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Nie ma konieczności przechowywania produktu leczniczego w szczególnych warunkach.

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

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE), z zamknięciem z polipropylenu, zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci, z wacikiem wewnątrz.

60 tabletek.

### **6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Niewykorzystane resztki leku lub odpady należy usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

Roche Polska Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 39 B

02-672 Warszawa, Polska

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Nr Pozwolenia: 15878

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

06.08.2009 r.

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

08.11.2011 r.