

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valcyclox, 450 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Różowe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane o wymiarach 16,7 mm na 7,8 mm, z wytłoczoną literą „J” z jednej strony i cyfrą 156 z drugiej strony.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

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

Valcyclox 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 mięsisty od dawcy zakażonego CMV.

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

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

Walgancyklowir po podaniu doustnym jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru. Dawka doustna walgancyklowiru 900 mg dwa razy na dobę jest terapeutycznie równoważna dawce dożylniej 5 mg/kg mc. gancyklowiru dwa razy na dobę.

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

##### Dorośli

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

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

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności walgancyklowiru w leczeniu cytomegalowirusowego (CMV) zapalenia siatkówki u dzieci i młodzieży w odpowiednich i dobrze kontrolowanych badaniach klinicznych.

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

#### *Dorośli*

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

Dla pacjentów, którzy otrzymali przeszczep narządu mięszzowego innego niż nerki, zalecaną dawką jest 900 mg (2 tabletki 450 mg produktu Valcyclox) raz na dobę. Dawkowanie należy rozpocząć w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuować do 100 dnia po przeszczepieniu.

Kiedy to tylko możliwe, tabletki należy przyjmować w czasie posiłku.

#### *Dzieci i młodzież*

Zalecaną dawkę dobową walgancyklowiru dla dzieci (w wieku od urodzenia) i młodzieży z ryzykiem rozwoju choroby CMV po przeszczepieniu narządu mięszzowego oblicza się według poniższego wzoru uwzględniając powierzchnię ciała (BSA) oraz klirens kreatyniny ( $Cl_{kr}$ ) wyliczony zgodnie z równaniem Schwartza ( $Cr_{CLS}$ ):

dawka u dzieci (mg) = 7 x BSA x  $Cl_{kr}$  (wyliczony wg wzoru Mostellera na powierzchnię ciała oraz wzoru Schwartza na klirens kreatyniny jak poniżej),

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

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

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

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. U młodzieży w wieku powyżej 16 lat należy stosować dawki jak dla pacjentów dorosłych.

Wartości parametru 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 parametru k (np. u dzieci z małą masą urodzeniową).

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

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

Każdą wyliczoną dawkę należy zaokrąglić w górę do najbliższej wielokrotności 25 mg. Jeśli wyliczona dawka jest większa niż 900 mg, należy podać dawkę maksymalną 900 mg. Zalecaną postacią farmaceutyczną jest zawiesina doustna, gdyż umożliwia podawanie leku w dawce wyliczonej wg powyższego podanego wzoru. Jednak można stosować również tabletki powlekane Valcyclox, 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 zapobiegawczego stosowania produktu.

#### 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 ( $\text{Cl}_{\text{kr}}$ ), 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:

$$U \text{ m\acute{e}zczyzn: } \text{Cl}_{\text{kr}} = \frac{(140 - \text{wiek [lata]}) \times (\text{masa ciała [kg]})}{72 \times 0,011 \times \text{st\acute{e}żenie kreatyniny w surowicy} \left[ \frac{\text{mikromol}}{\text{l}} \right]}$$

*U kobiet:*  $\text{Cl}_{\text{kr}} = 0,85 \times \text{wartość } \text{Cl}_{\text{kr}} \text{ u m\acute{e}zczyzn}$

<i><math>\text{Cl}_{\text{kr}}</math> (ml/min)</i>	<i>Dawka początkowa walgancyklowiru</i>	<i>Dawka podtrzymująca lub zapobiegawcza walgancyklowiru</i>
$\geq 60$	900 mg (2 tabletki) 2 razy na dobę	900 mg (2 tabletki) raz na dobę
40 do 59	450 mg (1 tabletki) 2 razy na dobę	450 mg (1 tabletki) raz na dobę
25 do 39	450 mg (1 tabletki) 1 raz na dobę	450 mg (1 tabletki) co 2 doby
10 do 24	450 mg (1 tabletki) co 2 doby	450 mg (1 tabletki) 2 razy w tygodniu
<10	niezalecana	niezalecana

##### *Pacjenci poddawani hemodializie*

Dla pacjentów dializowanych ( $\text{Cl}_{\text{kr}} < 10 \text{ ml/min}$ ) nie można podać zaleceń dotyczących właściwego dawkowania. Dlatego też nie należy stosować walgancyklowiru u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

##### *Pacjenci z niewydolnością wątroby*

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

#### *Dzieci i młodzież*

Dawkowanie u dzieci i młodzieży po przeszczepieniu narządu mięszzowego jest ustalane indywidualnie w zależności od czynności nerek, wzrostu i masy ciała pacjenta.

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

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani 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 Valcyclox nastąpi znaczne zmniejszenie liczby krwinek, należy rozważyć podawanie czynników krwiotwórczych i (lub) przerwanie podawania leku (patrz punkt 4.4).

#### Sposób podawania

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

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

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

Tabletek nie należy przełamywać lub kruszyć. Valcyclox 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 walgancyklowiru jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na walgancyklowir, gancyklowir lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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

Podawanie walgancyklowiru 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 walgancyklowir może być teratogeny i karcinogeny dla człowieka i może powodować wady wrodzone i nowotwory (patrz punkt 5.3). Uważa się także, że walgancyklowir może powodować przemijające lub trwałe zahamowanie spermatogenezy. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie w okresie leczenia skutecznych metod antykoncepcji. Mężczyznom należy doradzić, aby w okresie leczenia i przez co najmniej 90 dni po jego zakończeniu, stosowali mechaniczne środki antykoncepcyjne, chyba że jest pewne, że partnerka nie zajdzie w ciążę (patrz punkty 4.6, 4.8 i 5.3).

Walgancyklowir może wykazywać odległe działania rakotwórcze i toksyczne na rozrodczość.

U pacjentów stosujących walgancyklowir (i gancyklowir) obserwowano ciężką leukopenię, neutropenię, niedokrwistość, trombocytopenię, pancytopenię, zahamowanie czynności szpiku i niedokrwistość

aplastyczną. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli bezwzględna liczba neutrofilii 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).

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

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

Biodostępność gancyklowiru po podaniu pojedynczej dawki 900 mg walgancyklowiru wynosi około 60%, a około 6% po podaniu doustnym 1000 mg gancyklowiru (w postaci kapsułek). Nadmierny całkowity wpływ gancyklowiru na organizm może wiązać się z zagrażającymi życiu 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 Valcyclox w stosunku 1:1. Należy ostrzec pacjentów, którzy poprzednio leczeni byli gancyklowirem, przed niebezpieczeństwem przedawkowania, jeśli przyjmą więcej niż zalecono tabletek walgancyklowiru (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).

Nie należy stosować walgancyklowiru 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 Valcyclox jednocześnie z imipenem i cylastatyną, chyba że spodziewane korzyści przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

Pacjentów, u których produkt Valcyclox stosowany jest równocześnie z (a) dydanozyną, (b) lekami o znanym działaniu mielosupresyjnym (np. zydowudyną) lub (c) substancjami zaburzającymi czynność nerek, należy uważnie kontrolować, czy nie mają objawów dodatkowego działania toksycznego (patrz punkt 4.5).

Kontrolowane badanie kliniczne z walgancyklowirem stosowanym w zapobieganiu chorobie wywołanej wirusem CMV u pacjentów po przeszczepach, szczegółowo opisane w punkcie 5.1, nie zawiera danych o pacjentach po przeszczepieniu płuc lub jelit. Dlatego doświadczenie u pacjentów z tego typu przeszczepem jest ograniczone.

#### **4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### Interakcje leków z walgancyklowirem

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

##### Interakcje leków z gancyklowirem

###### *Imipenem z cylastatyną*

Zgłaszano występowanie drgawek u pacjentów, u których równocześnie z gancyklowirem podawano

imipenem z cylastatyną. Leków tych nie należy stosować równocześnie, chyba że spodziewane korzyści przeważają nad 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 walgancyklowir nie występują objawy toksyczności gancyklowiru.

#### *Trimetoprym*

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

#### *Mykofenolan mofetylu*

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

#### *Stawudyna*

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

#### *Zydowudyna*

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

#### *Dydanozyna*

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

#### *Inne leki przeciwretrowirusowe ( w tym stosowane w leczeniu zakażeń HIV, HBV, HCV)*

Jest mało prawdopodobne aby gancyklowir i inne leki przeciwretrowirusowe hamujące aktywność ludzkiego wirusa nabytego niedoboru odporności (HIV), HBV lub HCV, działały antagonistycznie lub synergicznie w klinicznie istotnych stężeniach w osoczu.

Ryzyko interakcji metabolicznych walgancyklowiru lub gancyklowiru jest niewielkie, ponieważ cytochrom P450 nie bierze udziału ani w metabolizmie walgancyklowiru, ani gancyklowiru. Ponadto gancyklowir nie jest substratem glikoproteiny P ani nie wpływa na UDP-glukuronozylotransferazę (enzym UGT). Dlatego uważa się, że mało prawdopodobne są metaboliczne lub związane z transportem leku interakcje walgancyklowiru lub gancyklowirem z następującymi grupami leków przeciwretrowirusowych:

- nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI), np. rylpiwiryna, etrawiryna, efawirenz;
- inhibitory proteazy (PI), np. darunawir, boceprewir i telaprewir;
- inhibitory wejścia (inhibitory fuzji oraz antagoniści ko-receptora CCR5), np. enfuwirtyd i marawirok;
- inhibitory transferu łańcucha integrazy HIV (INSTI), np. raltegrawir.

Ponieważ gancyklowir jest wydalany przez nerki w wyniku przesączania kłębuszkowego i aktywnego wydzielania kanalikowego (punkt 5.2), jednoczesne stosowanie walgancyklowiru z lekami przeciwwirusowymi, które również są wydalane w wyniku wydzielania kanalikowego może wpłynąć na zmianę stężenia walgancyklowiru i (lub) podawanego jednocześnie leku przeciwwirusowego. Może to dotyczyć nukleozydowych i nukleotydomowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI) (w tym leków stosowanych w leczeniu WZW typu B), np. lamiwudyna, emtrycytabina, tenofowir, adefowir i entekawir. Klirens nerkowy gancyklowiru może być również zmniejszony w wyniku nefrotoksyczności spowodowanej przez takie leki, jak cydofowir, foskarnet, NRTI (np. tenofowir, adefowir). Walgancyklowir można tylko wtedy stosować z którymkolwiek z tych leków, gdy spodziewana korzyść przewyższa ryzyko (patrz punkt 4.4).

#### *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, hydroksymocznik i pegylowane interferony lub rybawiryne (z boceprewirem lub telaprewirem lub bez). Walgancyklowir można stosować razem z tymi lekami jedynie wtedy, gdy spodziewana korzyść przewyższa ryzyko (patrz punkt 4.4).

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

##### *Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet*

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, należy ją poinformować o konieczności stosowania w okresie leczenia skutecznych metod antykoncepcji. Jeśli pacjentem jest mężczyzna, należy go poinformować, że w okresie leczenia i przez co najmniej 90 dni po jego zakończeniu konieczne jest stosowanie mechanicznych metod antykoncepcji, chyba że jest pewne, że partnerka nie zajdzie w ciążę (patrz punkt 5.3).

##### Ciąża

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

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

##### Karmienie piersią

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

##### Płodność

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

#### **4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

W czasie leczenia walgancyklowirem i (lub) gancyklowirem mogą wystąpić drgawki, nadmierne uspokojenie, zawroty głowy, bezład i (lub) stany splątania. Jeśli wystąpią takie objawy, mogą one zaburzać

zdolność wykonywania zadań wymagających uwagi, takich jak prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn.

#### 4.8. Działania niepożądane

##### a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Walgancyklowir jest prolekiem gancyklowiru, który po podaniu doustnym jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru. Można się spodziewać, że wszelkie działania niepożądane związane z przyjmowaniem gancyklowiru będą również występować w przypadku walgancyklowiru. Wszystkie działania niepożądane zaobserwowane w związku z podawaniem walgancyklowiru w badaniach klinicznych obserwowano uprzednio podczas podawania gancyklowiru.

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

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

Ciężka neutropenia ( $ANC < 500$  komórek/ $\mu l$ ) jest obserwowana częściej u pacjentów chorych na AIDS z zapaleniem siatkówki wywołanym przez wirus CMV, leczonych walgancyklowirem, niż u pacjentów po przeszczepach narządów mięsnych, 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” umieszczone w nawiasach w tabeli oznacza, że dane działanie niepożądane obserwowano ze wskazaną częstością zarówno w nasileniu lekkim lub umiarkowanym, jak i ciężkim lub zagrażającym życiu.

Ogólny profil bezpieczeństwa walgancyklowiru nie zmienił się podczas wydłużonego do 200 dni stosowania zapobiegawczego u dorosłych biorców nerki z wysokim ryzykiem rozwoju choroby CMV (D+/R-).

Częstość leukopenii była nieco wyższa w grupie 200-dniowej, podczas gdy częstość neutropenii, niedokrwistości i trombocytopenii była podobna w obydwu badanych grupach.

##### b. Tabela zestawienia działań niepożądanych

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 $< 1/1\ 000$ )
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,	Niewydolność szpiku kostnego	Niedokrwistość aplastyczna
		(ciężka) leukopenia, (ciężka) pancytopenia		
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje anafilaktyczne	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia, jadłowstręt		
Zaburzenia psychiczne		Depresja, niepokój, splątanie, zaburzenia myślenia	Pobudzenie, zaburzenia psychotyczne, omamy	
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 krwi aktywności fosfatazy alkalicznej i (lub) aminotransferazy asparaginianowej	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	
Zaburzenia skóry i tkanki Podskórnej		Zapalenie skóry, nocne poty, świąd	Łysienie, pokrzywka, sucha skóra	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle pleców, bóle mięśni, bóle stawów, skurcze mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg Moczowych		Zmniejszenie klirensu kreatyniny, zaburzenie czynności nerek	Krwiomocz, niewydolność nerek	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Bezpłodność u mężczyzn	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, gorączka, dreszcze, ból, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, osłabienie		
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi		

Ciężka trombocytopenia może być związana z krwawieniem zagrażającym życiu.

Odwarstwienie siatkówki było zgłaszane jedynie u pacjentów z AIDS, u których cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki leczono walgancyklowirem.

### c. Dzieci i młodzież

Badania nad walgancyklowirem przeprowadzono w grupie 179 dzieci po przeszczepieniu narządu miąższowego z ryzykiem rozwoju choroby CMV (w wieku od 3 tygodni do 16 lat) oraz u 133 noworodków z objawową wrodzoną chorobą CMV (w wieku od 2 do 31 dni); okres narażenia na działanie gancyklowiru mieścił się w przedziale od 2 do 200 dni. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie badań klinicznych u dzieci była biegunka, nudności, neutropenia, leukopenia i niedokrwistość.

Ogólny profil bezpieczeństwa po przeszczepieniu narządu miąższowego u dzieci był podobny jak u dorosłych. Jednak niektóre działania niepożądane, takie jak: zakażenia górnych dróg oddechowych, gorączka, ból brzucha i bezmocz, które mogą być charakterystyczne dla populacji dzieci i młodzieży, zgłaszano częściej u dzieci niż u dorosłych. Neutropenię również zgłaszano nieco częściej w dwóch badaniach klinicznych u dzieci po przeszczepieniu narządu miąższowego niż u dorosłych, jednak u dzieci

i młodzieży nie było związku między występowaniem neutropenii a częstością zdarzeń niepożądanych związanych z zakażaniami.

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 neutrofilów/ $\mu$ l) była większa u dzieci po przeszczepieniu nerki leczonych do 200 dnia niż u dzieci leczonych do 100 dnia oraz w porównaniu do dorosłych biorców nerki leczonych do 100 dnia lub do 200 dnia (patrz punkt 4.4).

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309,

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9. Przedawkowanie**

### Doświadczenie związane z przedawkowaniem walgancyklowiru

U jednego dorosłego pacjenta wystąpiło, zakończone zgonem, zahamowanie czynności szpiku kostnego (aplazja szpiku), po kilku dniach podawania dawek co najmniej dziesięciokrotnie większych 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 dużą 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, aplazja szpiku, leukopenia, neutropenia, granulocytopenia.

*Toksyczny wpływ na wątrobę:* zapalenie wątroby, zaburzenie czynności wątroby.

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

*Toksyczny wpływ na układ pokarmowy:* ból brzucha, biegunka, wymioty.

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

## **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 półpaśca (VZV) i wirus zapalenia wątroby typu B (HBV).

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

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

#### Działanie przeciwwirusowe

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

Działanie przeciwwirusowe walgancyklowiru wykazano podczas leczenia pacjentów z AIDS ze świeżo rozpoznany cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki. Zaobserwowano zmniejszenie odsetka pacjentów wydalających CMV w moczu z 46% (32/69) na początku badania do 7% (4/55) wśród leczonych walgancyklowirem przez 4 tygodnie.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Dorośli

##### *Leczenie cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki*

W jednym z badań, pacjentów ze świeżo rozpoznany cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki przydzielano losowo do grup otrzymujących dawki początkowe 900 mg walgancyklowiru 2 razy na dobę lub dożylnie gancyklowir podawany 2 razy na dobę w dawkach 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 walgancyklowirem podawanym w dawce 900 mg raz na dobę. Średni czas (mediana) od momentu randomizacji do wystąpienia progresji cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki w grupie otrzymującej dawkę początkową i podtrzymującą produktu Valcylox wyniósł 226 (160) dni, a w grupie otrzymującej dożylnie dawkę początkową gancyklowiru i dawkę podtrzymującą walgancyklowiru 219 (125) dni.

#### *Zapobieganie chorobie CMV u pacjentów po przeszczepieniu narządu*

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

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

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

#### **Odsetek pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których w ciągu 12 miesięcy wystąpiła choroba CMV<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 podejrzananej choroby CMV wynosiła 48,5% w ramieniu 100-dniowego zapobiegania w porównaniu do 34,2% w ramieniu 200-dniowego zapobiegania; 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 zapobiegawczego walgancyklowirem do 200. dnia po przeszczepieniu, w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali zapobiegawczo walgancyklowir do 100. dnia po przeszczepieniu.

Przeżycie przeszczepu jak również częstość ostrego odrzucenia 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 odrzucenia przeszczepu, wszystkie w 100-dniowym schemacie dawkowania. Częstość ostrego odrzucenia 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). 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

#### *Leczenie cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki*

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

#### *Zapobieganie chorobie CMV po przeszczepieniu narządów*

#### Badanie z lekiem, zawierającym porównawczą substancję czynną

Oporność na gancyklowir zbadano za pomocą analizy genotypu wirusa CMV w uzyskanych próbkach PMNL (1) w 100. dniu (koniec zapobiegawczego podawania leku oraz (2) w przypadkach, w których podejrzewa się chorobę CMV w okresie 6 miesięcy po przeszczepieniu. 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 wiramią (> 600 kopii/ml) po zakończeniu podawania zapobiegawczego 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.

### Dzieci i młodzież

#### *Leczenie zapalenia siatkówki*

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań walgancyklowiru we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażenia CMV u pacjentów z niedoborem odporności (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

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

W badaniu II fazy, dotyczącym farmakokinetyki i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego 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 (D i R) 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. Wiremę 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 dawców i biorców przedstawiał się następująco: D+ i R+ u 45%, D+ i R- u 39%, D- i R+ u 7%, D- i R- u 7% i ND i 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 stosowania produktu leczniczego 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 mięszzowych.

### 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%, a uzyskane tą drogą działanie gancyklowiru na organizm jest podobne do działania uzyskiwanego po podaniu dożylnym (patrz tabela poniżej). Dla porównania, biodostępność gancyklowiru po doustnym podaniu 1000 mg gancyklowiru (w postaci kapsułek) wynosi 6 do 8%.

#### *Walgancyklowir u pacjentów zakażonych HIV i CMV*

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

<i>Parametr</i>	<i>Gancyklowir (5 mg/kg mc., iv.) n = 18</i>	<i>Walgancyklowir (900 mg, doustnie) n = 25</i>	
		<i>Gancyklowir</i>	<i>Walgancyklowir</i>
$AUC_{(0-12\text{ h})}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	28,6 ± 9,0	32,8 ± 10,1	0,37 ± 0,22
$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	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 mięszzowego*

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

<i>Parametr</i>	<i>Gancyklowir (1000 mg 3 razy na dobę) n = 82</i>	<i>Walgancyklowir (900 mg, raz na dobę) n = 161</i>	
		<i>Gancyklowir</i>	<i>Walgancyklowir</i>
$AUC_{(0-24\text{ h})}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	28,0 ± 10,9	46,3 ± 15,2	
$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	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  $C_{\text{max}}$  (ok. 14%) niż podczas



przyjmowania leku na czczo. Zmniejszają się również różnice osobnicze w działaniu gancyklowiru na organizm, jeśli walgancyklowir przyjmowany jest z pożywieniem. W badaniach klinicznych walgancyklowir podawany był tylko w czasie posiłków. Dlatego zaleca się podawanie walgancyklowiru razem z pożywieniem (patrz punkt 4.2).

#### Dystrybucja

Z powodu szybkiej przemiany walgancyklowiru w gancyklowir, nie ustalono danych dotyczących wiązania produktu Valcyclox z białkami. Wiązanie gancyklowiru z białkami osocza wynosiło 1 do 2% w zakresie stężeń od 0,5 do 51 µg/ml. Objętość dystrybucji ( $V_d$ ) gancyklowiru w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym wynosiła  $0,680 \pm 0,161$  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 stwierdzonej w kale lub moczu.

#### Eliminacja

Po podaniu walgancyklowiru, główną drogą eliminacji jego metabolitu gancyklowiru jest wydalanie przez nerki w wyniku przesączania kłębuszkowego i aktywnego wydzielania kanalikowego. Klirens nerkowy stanowi  $81,5\% \pm 22\%$  ( $n = 70$ ) ogólnoustrojowego klirensu gancyklowiru.

Szacunkowo wyliczony post-hoc populacyjnym estymatorem bayesowskim, średni pozorny klirens gancyklowiru u pacjentów z  $\text{CrCl} > 60$  ml/min wynosi  $14,05 \pm 4,13$  l/h.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek średni pozorny klirens gancyklowiru wynosi  $8,46 \pm 1,67$  l/h (gdy  $\text{CrCl}$  mieści się między 40 a 60 ml/min) oraz  $7,00 \pm 1,08$  l/h (gdy  $\text{CrCl}$  mieści się między 25 a 40 ml/min).

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 walgancyklowiru 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 walgancyklowiru (patrz punkt 4.2 oraz punkt 4.4).

##### *Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby*

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

##### *Pacjenci z mukowiscydozą*

W farmakokinetycznym badaniu I fazy u biorców przeszczepionego płuca z mukowiscydozą lub bez (CF), 31 pacjentów (16 CF, 15 bez CF) otrzymali po przeszczepieniu zapobiegawczo walgancyklowir w dawce 900 mg/dobę. Badanie wykazało, że mukowiscydoza nie ma statystycznie znamiennego wpływu na ogólnoustrojowy wpływ gancyklowiru u biorców przeszczepionego płuca. Całkowity wpływ gancyklowiru u biorców płuca był porównywalny do występującego podczas stosowania produktu u biorców innych narządów mięszowych, w dawkach, w których stężenie gancyklowiru było skuteczne w zapobieganiu chorobie CMV.

### *Dzieci i młodzież*

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

W badaniu fazy I oceniającym farmakokinetykę i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego 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  $C_{\text{max}}$  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  $C_{\text{max}}$  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 z rozwojem pacjenta.

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

<b>Parametr farmakokinetyczny</b>	<b>Dorośli*</b>	<b>Dzieci</b>			
	≥18 lat (n=160)	<4 miesięcy (n = 14)	4 miesięcy do ≤2 lat (n=17)	>2 do <12 lat (n=21)	≥12 lat do 16 lat (n=25)
$AUC_{0-24\text{ h}}$ [mg 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
$C_{\text{max}}$ [mg/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 walgancyklowiru, stosowaną w dwóch opisanych powyżej badaniach ustalono w zależności od powierzchni ciała (BSA) oraz klirensu kreatyniny  $Cl_{\text{kr}}$ , 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<sub>0-12 h</sub> były mniejsze niż średnia wartość AUC<sub>0-12 h</sub> w pierwszym badaniu. W poniższej tabeli przedstawiono medianę wartości AUC, C<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub> oraz odchylenie standardowe w porównaniu do wyników u dorosłych.

<b>Parametr farmakokinetyczny</b>	<b>Dorośli</b>	<b>Dzieci (noworodki i niemowlęta)</b>		
	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 <sub>0-24 h</sub> [mg h/ml]	25,4 ± 4,32	-	-	-
Zakres AUC <sub>0-12h</sub>	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C <sub>max</sub> [mg/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	2,98 ± 1,12

GAN = gancyklowir, i.v.

VAL = walgancyklowir, doustnie

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

### 5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Walgancyklowir jest prolekiem gancyklowiru, więc działanie obserwowane po podaniu gancyklowiru będzie takie samo jak po podaniu walgancyklowiru. Toksyczność walgancyklowiru w badaniach przedklinicznych była taka sama jak toksyczność gancyklowiru. Całkowity wpływ gancyklowiru był porównywalny lub mniejszy od występującego u ludzi otrzymujących dawki początkowe.

Stwierdzono 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:*

Celuloza mikrokrystaliczna PH101

Krospowidon typ A

Powidon K30

Kwas stearynowy 50

*Otoczka tabletki:*

Hypromeloza 3 cP

Hypromeloza 6 cP

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 400

Tlenek żelaza czerwony (E172)  
Polisorbat 80

## **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3. Okres ważności**

3 lata

Okres ważności produktu leczniczego po pierwszym otwarciu butelki: 2 miesiące.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku: 10 i 60 tabletek.

Butelka z HDPE, z zakrętką z PP z uszczelnieniem i zabezpieczeniem przed dostępem dzieci w tekturowym pudełku: 60 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Niemcy

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

22548

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.07.2015.

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

30.05.2016