

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valcyte 50 mg/ml jauhe oraaliliuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen pullo sisältää 5,5 g valgansikloviirihydrokloridia/12 g jauhetta oraaliliuosta varten. Jokainen millilitra käyttövalmista liuosta sisältää 50 mg valgansikloviiria (hydrokloridina).

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää 1 mg/ml natriumbentsoattia ja käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen yhteensä 0,188 mg/ml natriumia (natriumbentsoattina ja sakkariininatiumina) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraaliliuosta varten.

Valkoinen tai kellertävä rakeinen jauhe.

Kun jauhe sekoitetaan veteen, siitä tulee kirkas, väritön tai rusehtava liuos.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Valcyte on tarkoitettu sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttaman retiniitin (verkkokalvotulehduksen) aloitus- ja ylläpitohoitoon aikuisille AIDS-potilaille.

Valcyte on tarkoitettu sytomegalovirusinfektion estohoitoon CMV-negatiivisille elinsiirron saaneille aikuisille ja lapsille (syntymästä 18 vuoden ikäisiin), jotka ovat saaneet siirännäisen CMV-positiiviselta luovuttajalta.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

**Huom. Annossuosituksia tulee noudattaa tarkasti yliannostuksen välttämiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.9).**

Valgansikloviiri metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti gansikloviiriksi peroraalisen annostelun jälkeen. Valgansikloviiriannos 900 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta otettuna on terapeuttisesti samanarvoinen kuin laskimonsisäinen gansikloviiriannos 5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa. Gansikloviirin systeeminen altistus 900 mg:n oraaliliuosannoksen jälkeen on samanlainen kuin 900 mg:n tablettiannoksen jälkeen.

### **Sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttaman retiniitin hoito**

#### *Aikuispotilaat*

*Aloitushoito CMV:n aiheuttamassa retiniitissä:*

Aktiivista sytomegalovirusretiniittiä sairastaville potilaille suositeltu annos on 900 mg valgansikloviiria kaksi kertaa vuorokaudessa 21 päivän ajan. Pitempi aloitusjakso saattaa lisätä luuydintoksisuuden riskiä (ks. kohta 4.4).

*Ylläpitohoito CMV:n aiheuttamassa retiniitissä:*

Aloitusjakson jälkeen tai potilaille, joilla on inaktiivinen sytomegalovirusretiniitti, suositeltu annos on 900 mg valgansikloviiria kerran vuorokaudessa. Potilaalle voidaan uusia aloitushoito, jos retiniitti pahenee. Mahdollinen resistenssi antiviraalilääkkeille on kuitenkin otettava huomioon.

Ylläpitohoidon kesto pitäisi päättää yksilöllisesti.

*Pediatriset potilaat*

Valcyten turvallisuutta ja tehoa lasten sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttaman retiniitin hoidossa ei ole varmistettu riittävässä ja hyvin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa.

### **CMV-infektion estohoito elinsiirtopotilailla**

*Aikuispotilaat*

Munuaisensiirtopotilaille suositeltu annos on 900 mg kerran vuorokaudessa alkaen 10 päivän kuluessa elinsiirtoleikkauksesta ja jatkuen siihen saakka, kunnes leikkauksesta on kulunut 100 päivää. Estohoitoa voidaan jatkaa, kunnes leikkauksesta on kulunut 200 päivää (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

Muun elinsiirteen kuin munuaisen saaneille elinsiirtopotilaille suositeltu annos on 900 mg kerran vuorokaudessa alkaen 10 päivän kuluessa elinsiirtoleikkauksesta ja jatkuen siihen saakka, kunnes leikkauksesta on kulunut 100 päivää.

*Pediatriset potilaat*

Valcyten kerran vuorokaudessa otettava suositusannos siirännäisen saaneille lapsipotilaille (vastasyntyneistä alkaen), joilla on riski kehittää CMV-infektio, perustuu kehon pinta-alaan (body surface area, BSA) ja kreatiniinipuhdistumaan (Pt-Krea-Cl), joka arvioidaan käyttämällä Schwartzin kaavaa (Pt-Krea-Cl):

Pediatristen potilaiden annos (mg) = 7 x BSA x Pt-Krea-Cl (ks. Mostellerin BSA-kaava ja Schwartzin kreatiniinipuhdistuman kaava jäljempänä).

Jos laskettu Schwartzin kreatiniinipuhdistuma on suurempi kuin 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, yhtälössä on käytettävä maksimiarvoa 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>:

$$\text{Mosteller BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{pituus (cm)} \times \text{paino (kg)}}{3600}}$$

$$\text{Schwartzin kreatiniinipuhdistuma (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{pituus (cm)}}{\text{plasman kreatiniini (mg/dl)}}$$

jossa, muuttujalle k annettiin seuraavat arvot: alle 2-vuotiaille potilaille k=0,45\*; 2 – < 13-vuotiaille pojille ja 2–16-vuotiaille tytöille k = 0,55 sekä 13–16-vuotiaille pojille k = 0,7. Ks. yli 16-vuotiaiden potilaiden annostus aikuisten annostuskohdasta.

Mainitut k:n arvot perustuvat seerumin kreatiniinipitoisuuden mittaamiseen käytettävään Jaffen menetelmään ja sitä saattaa olla tarpeen korjata, jos käytetään entsyymaattista menetelmää.

\*Pienempi k:n arvo saattaa olla tarpeen tietyille potilasjoukoille (esim. pediatriisille potilaille, joiden syntymäpaino on pieni).

Pediatriisille munuaisensiirtopotilaille lääkitys on aloitettava suositusannoksella ( $7 \times \text{BSA} \times \text{Pt-Krea-Cl}$ ) 10 päivän kuluessa elinsiirtoleikkauksesta ja jatkuen siihen saakka, kunnes leikkauksesta on kulunut 200 päivää.

Muun elinsiirteen kuin munuaisen saaneille pediatriisille elinsiirtopotilaille lääkitys on aloitettava suositusannoksella ( $7 \times \text{BSA} \times \text{Pt-Krea-Cl}$ ) 10 päivän kuluessa elinsiirtoleikkauksesta ja jatkuen siihen saakka, kunnes leikkauksesta on kulunut 100 päivää.

Kaikki lasketut annokset pitää pyöristää seuraavaan 25 mg:aan ylöspäin, jotta saadaan varsinainen annettava annos. Mittaruiskussa on annosasteikko millilitroina. 1 ml vastaa 50 mg:n annosta:

valgansikloviiriannos	annettava määrä Valcyte-oraaliliuosta
50 mg	1 ml
75 mg	1,5 ml
100 mg	2 ml
500 mg	10 ml

Jos laskennallinen annos ylittää 900 mg ( $2 \times 9 \text{ ml}$ ) annetaan maksimiannos 900 mg ( $2 \times 9 \text{ ml}$ ). Oraaliliuoksen käyttämistä suositellaan, koska sitä on mahdollista antaa edellä mainitun kaavan mukaisesti laskettuina annoksina. Valcyte-kalvopäällysteisiä tabletteja voidaan kuitenkin käyttää, jos laskettu annos on 10 %:n sisällä annoksesta, joka on mahdollista ottaa tabletteina, ja potilas kykenee nielemään tabletteja. Jos laskettu annos on esimerkiksi 405–495 mg, voidaan ottaa yksi 450 mg:n tabletti.

Seerumin kreatiniinipitoisuuksia suositellaan seuraamaan säännöllisesti ja huomioimaan pituuden ja painon muutokset annoksen muuttamiseksi asianmukaisesti estohoidon aikana.

#### Erityisiä annostusohjeita

##### *Pediatriiset potilaat:*

Elinsiirteen saaneiden pediatristen potilaiden annostus on yksilöllinen ja perustuu potilaan munuaistoimintaan sekä pituuteen ja painoon.

##### *Iäkkäät potilaat:*

Lääkkeen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä. Yli 65-vuotiailla aikuisilla ei ole tehty tutkimuksia. Koska munuaisten toiminta heikkenee iän myötä, Valcyten antamisessa iäkkäille pitää olla varovainen ja heidän munuaistensa toiminta pitää huomioida erityisesti (ks. edempänä oleva taulukko).

##### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat:*

Seerumin kreatiniinipitoisuutta tai arvioitua kreatiniinipuhdistumaa tulisi seurata huolellisesti. Annoksen säätäminen on tarpeen kreatiniinipuhdistuman mukaisesti seuraavasti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Arvioitu kreatiniinipuhdistuma (ml/min) voidaan laskea seerumin kreatiinista seuraavan kaavan mukaan:

$$\text{Miehet} = \frac{(140 - \text{ikä [vuosina]}) \times (\text{paino [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{seerumin kreatiini [mikromol/l]})}$$

$$\text{Naiset} = 0,85 \times \text{miesten arvo}$$

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Valgansikloviirin aloitusannos	Valgansikloviirin ylläpito/estoannos
--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------------

≥ 60	900 mg 2 kertaa vuorokaudessa	900 mg kerran vuorokaudessa
40–59	450 mg 2 kertaa vuorokaudessa	450 mg kerran vuorokaudessa
25–39	450 mg kerran vuorokaudessa	225 mg kerran vuorokaudessa
10–24	225 mg kerran vuorokaudessa	125 mg kerran vuorokaudessa
< 10	200 mg 3 kertaa viikossa dialyysin jälkeen	100 mg 3 kertaa viikossa dialyysin jälkeen

Annostus munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille:

valgansikloviiriannos	annettava määrä Valcyte-oraaliliuosta
125 mg	2,5 ml
225 mg	4,5 ml
450 mg	9 ml

*Hemodialyysihoidoa saavat potilaat:*

Annoksen muuttaminen on tarpeen hemodialyysipotilaille (kreatiinipuhdistuma < 10 ml/min) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2), annossuosituksia annetaan edellä olevassa taulukossa.

*Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat:*

Valcyten turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

*Vaikeaa leukopeniaa, neutropeniaa, anemiaa, trombosytopeniaa ja pansytopeniaa sairastavat potilaat:*

Ks. kohta 4.4 ennen hoidon aloittamista. Jos verisolujen määrä laskee huomattavasti Valcyte-hoidon aikana, tulisi harkita hoitoa hematopoeettisilla kasvutekijöillä ja/tai hoidon keskeytystä (ks. kohta 4.4).

#### Antotapa

Valcyteä otetaan suun kautta ja, aina kun mahdollista, ruokailun yhteydessä (ks. kohta 5.2).

*Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet*

Valcyte-jauhe oraaliliuosta varten on sekoitettava ennen suun kautta ottamista. Pakkauksessa on kaksi mittaruiskua, joissa on annosasteikko 0,5 ml:n (25 mg:n) välein 10 ml:aan (500 mg:aan) asti. Mittaruiskun käyttöä suositellaan. Ks. kohdista 4.4 ja 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Valcyte on vasta-aiheista potilaille, jotka ovat yliherkkiä valgansikloviirille, gansikloviirille tai jollekin valmisteen sisältämälle apuaineelle lueteltuna kohdassa 6.1.

Valcyte on vasta-aiheista imetyksen aikana, ks. kohta 4.6.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Ristiylherkkyys

Gansikloviirin kemiallinen rakenne on samankaltainen kuin asikloviirin ja pensikloviirin kemiallinen rakenne, joten näiden lääkkeiden välillä voi esiintyä ristiylherkkyyttä. Sen vuoksi Valcyten määräämisessä on oltava varovainen, jos potilaan tiedetään olevan yliherkkä asikloviirille tai pensikloviirille (tai niiden aihiolääkkeille valasikloviirille tai famsikloviirille).

#### Varotoimen ennen käsittelyä

Teratogeenisten ominaisuuksiensa vuoksi sekä Valcyte-jauhetta että valmista liuosta on käsiteltävä varoen. Vältä aineen hengittämistä. Jos jauhetta tai liuosta joutuu iholle, altistunut kohta on pestävä huolellisesti vedellä ja saippualla. Jos liuosta on joutunut silmiin, ne huuhdellaan huolellisesti pelkällä vedellä (ks. kohta 6.6).

#### Mutageenisuus, teratogeenisuus, karsinogeenisuus, hedelmällisyys ja raskauden ehkäisy

Ennen valgansikloviirihoidon aloitusta potilaalle on kerrottava, että lääkkeen käyttö saattaa vahingoittaa sikiötä. Eläinkokeissa on havaittu, että gansikloviiri on mutageeninen, teratogeeninen, karsinogeeninen ja alentaa hedelmällisyyttä. Ihmisille annettuna Valcyteä on siksi pidettävä potentiaalisena teratogeenisena ja karsinogeenisena aineena, joka mahdollisesti aiheuttaa sikiön epämuodostumia ja syöpää (ks. kohta 5.3). Kliinisten ja non-kliinisten tutkimusten perusteella pidetään lisäksi todennäköisenä, että Valcyte ehkäisee spermatogeneesin väliaikaisesti tai pysyvästi. Hedelmällisessä iässä olevia naisia tulisi neuvoa käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 30 vuorokauden ajan hoidon jälkeen. Miesten tulisi huolehtia ehkäisystä käyttämällä kondomia Valcyte-hoidon aikana ja vähintään 90 päivää hoidon jälkeen, ellei raskausriski ole täysin poissuljettu (ks. kohdat 4.6, 4.8 ja 5.3).

Pitkäaikaisessa käytössä valgansikloviiri voi olla karsinogeeninen ja aiheuttaa lisääntymistoksisuutta.

#### Luuydinlama

Valcytellä (ja gansikloviirilla) hoidetuilla potilailla on todettu vaikeaa leukopeniaa, neutropeniaa, anemiaa, trombosytopeniaa, pansytopeniaa, luuytimen vajaatoimintaa ja aplastista anemiaa. Hoitoa ei pitäisi aloittaa, jos neutrofiilien absoluuttinen määrä on pienempi kuin  $0,5 \times 10^9/l$  tai jos verihiutaleiden määrä on pienempi kuin  $25 \times 10^9/l$  tai jos hemoglobiinitaso on alle 80 g/l (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Estohoidon jatkuessa yli 100 päivää on syytä huomioida leukopenian ja neutropenian kehittymisen mahdollinen riski (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.1).

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Valcyteä sädehoitopotilaille sekä potilaille, joilla on todettu hematologinen sytopenia tai aikaisemmin todettu lääkkeestä johtuva hematologinen sytopenia.

On suositeltavaa, että täydellistä verenkuvaa ja verihiutaleiden määrää seurataan säännöllisesti hoidon aikana. Lisääntynyt hematologinen seuranta voi olla aiheellista potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, ja myös pediatriisilla potilailla. Seuranta tehdään vähintään joka kerta kun potilas käy elinsiirtoklinikalla. Hoitoa hematopoieettisilla kasvutekijöillä ja/tai hoidon keskeytystä harkitaan potilaille, joilla on vaikea leukopenia, neutropenia, anemia ja/tai trombosytopenia (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

#### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden annostusta on tarpeen säätää kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

#### Muiden lääkkeiden käyttö

Kouristuskohtauksia on raportoitu imipeneemia/silastatiinia ja gansikloviiria käyttävillä potilailla. Valcyteä ei pidä käyttää samanaikaisesti imipeneemin/silastatiinin kanssa, ellei hoidon mahdollista hyötyä arvioida suuremmaksi kuin mahdollista riskiä (ks. kohta 4.5).

Potilaita, joita hoidetaan Valcytellä ja a) didanosiinilla, b) sellaisilla lääkkeillä, joilla tiedetään olevan myelosuppressiivinen vaikutus (esim. tsidovudiini) tai c) munuaisten toimintaan vaikuttavilla lääkkeillä, tulisi seurata tarkasti lisääntyneen toksisuuden varalta (ks. kohta 4.5).

Kohdassa 5.1 esitetään tuloksia kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta, jossa käytettiin valgansikloviiria sytomegalovirusinfektion estohoidossa elinsiirtopotilailla. Tutkimukseen ei osallistunut keuhko- tai suolisiirrännäisen saaneita potilaita; siksi kokemus lääkkeen käytöstä tässä potilasaineistossa on rajallinen.

### Niukkasuolainen ruokavalio

Jos potilas noudattaa niukkasuolaista ruokavaliota valmisteen sisältämä suolamäärä (0,188 mg/ml) on huomioitava (sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”).

### Bentsoehappo ja bentsoaatit (natriumbentsoatti)

Tämä valmiste sisältää 100 mg natriumbentsoattia per 12 g:n pullo, joka vastaa 1 mg/ml käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen. Bentsoaattisuola voi lisätä vastasyntyneen (enintään 4 viikon ikäisen) ihon ja silmien keltaisuutta.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Yhteisvaikutukset valgansikloviirin kanssa

*In vivo* -yhteisvaikutustutkimuksia Valcyteä ei ole tehty. Koska valgansikloviiri metaboloituu tehokkaasti ja nopeasti gansikloviiriksi, on odotettavissa, että gansikloviirin käytön yhteydessä havaittuja systeemisiä yhteisvaikutuksia esiintyy valgansikloviiria käytettäessä.

### Yhteisvaikutukset gansikloviirin kanssa

#### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

##### *Probenesidi*

Probenesidi ja samanaikaisesti suun kautta otettu gansikloviiri johtivat tilastollisesti merkitsevään gansikloviirin munuaispuhdistuman laskuun (20 %) ja aiheuttivat altistuksen (AUC-arvon) tilastollisesti merkitsevän nousun (40 %). Nämä muutokset johtuvat interaktiomekanismista, johon liittyy kilpailua munuaistiehyiden aktiivisesta erityksestä. Probenesidiä ja Valcyteä käyttäviä potilaita tulisi siksi seurata tarkasti gansikloviirista aiheutuvien toksisten vaikutusten varalta.

##### *Didanosiiini*

Plasman didanosiinipitoisuuksien havaittiin suurentuneen johdonmukaisesti yhdistelmähoidossa laskimonsisäisesti annetun gansikloviirin kanssa. Laskimoon annettujen annosten 5 mg/kg/vrk ja 10 mg/kg/vrk havaittiin suurentaneen didanosiiinin AUC-arvoa 38–67 %, joka vahvistaa, että näiden lääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä esiintyy farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Gansikloviiripitoisuuksissa ei havaittu merkittäviä muutoksia. Potilaita pitää seurata tarkasti didanosiinista aiheutuvien toksisten vaikutusten havaitsemiseksi, esim. haimatulehdus (ks. kohta 4.4).

##### *Muut retroviruslääkkeet*

Sytokromi P450 -isoentsyymit eivät vaikuta gansikloviirin farmakokinetiikkaan. Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia proteaasin estäjien ja NNRTI-lääkkeiden kanssa ei tämän vuoksi oletettavasti esiinny.

#### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

##### *Imipeneemi/silastatiini*

Kouristuskohtauksia on raportoitu imipeneemia/silastatiinia ja gansikloviiria samanaikaisesti käyttävillä potilailla, siksi farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Näitä lääkkeitä ei pidä käyttää samanaikaisesti, ellei hoidon mahdollista hyötyä arvioida suuremmaksi kuin mahdollista riskiä (ks. kohta 4.4).

##### *Tsidovudiini*

Sekä tsidovudiini että gansikloviiri voivat aiheuttaa neutropeniaa ja anemiaa. Näiden lääkkeiden samanaikaisessa käytössä voi esiintyä farmakodynaaminen yhteisvaikutus. Jotkut potilaat eivät välttämättä siedä samanaikaista hoitoa täysinä annoksina (ks. kohta 4.4).

#### *Muut mahdolliset lääkkeiden yhteisvaikutukset*

Toksisuus saattaa voimistua, jos gansikloviiria annetaan yhdessä muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan luuydinlamaa tai joihin tiedetään liittyvän munuaisten vajaatoimintaa. Tämä koskee nukleosideja (esim. tsidovudiini, didanosini, stavudiini) ja nukleotidianalogeja (esim. tenofoviiri, adefoviiri), immunosuppressiivisia lääkkeitä (esim. siklosporiini, takrolimuusi, mykofenolaattimofetiili), syöpälääkkeitä (esim. doksorubisiini, vinblastiini, vinkristiini, hydroksiurea) ja infektiolääkkeitä (trimetopriimi/sulfametoksatsoli, dapsoni, amfoterisiini B, flusytosiini, pentamidiini). Sen vuoksi näiden lääkkeiden käyttöä samanaikaisesti valgansikloviirin kanssa voidaan harkita vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ovat sen mahdollisia riskejä suuremmat (ks. kohta 4.4).

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Ehkäisy miehille ja naisille

Mahdollisen lisääntymistoksisuuden ja teratogeenisuuden vuoksi naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 30 vuorokauden ajan hoidon jälkeen. Miespotilaita on kehoitettava käyttämään ehkäisynä estemenetelmää gansikloviirihoidon aikana ja vähintään 90 vuorokauden ajan valgansikloviirihoidon jälkeen, paitsi jos naiskumppanin raskauden riski on täysin suljettu pois (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

##### Raskaus

Valcyten turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole varmistettu. Valcyten aktiivinen metaboliitti, gansikloviiri, läpäisee istukan helposti. Farmakologisen vaikutusmekanismin ja eläinkokeissa havaitun reproduktiivisen toksisuuden perusteella on olemassa teoreettinen riski, että valgansikloviiri on teratogeeninen ihmiselle (ks. kohta 5.3).

Valcyteä ei tulisi käyttää raskauden aikana, ellei odotettu terapeuttinen hyöty äidille ole suurempi kuin mahdollinen teratogeeninen riski sikiölle.

##### Imetys

Gansikloviirin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole tietoa, mutta mahdollisuutta, että gansikloviiri erittyy rintamaitoon aiheuttaen vakavia haittavaikutuksia imettävälle vauvalle, ei voida jättää huomioimatta. Eläinkokeet osoittavat, että gansikloviiri erittyy imettävien rottien maitoon. Siksi imetys on lopetettava valgansikloviirihoidon ajaksi (ks. kohta 4.3 ja 5.3).

##### Hedelmällisyys

Valcyte-valmistetta sytomegalovirusinfektion estohoitoon enintään 200 vuorokauden ajan saaneilla munuaisensiirtopotilailla tehty suppea kliininen tutkimus osoitti, että valgansikloviiri vaikuttaa spermatogeneesiin, ja hoidon päättymisen jälkeen todettiin siittiöiden määrän ja liikkuvuuden vähentyneen. Tämä vaikutus näyttää olevan korjautuva, ja noin kuuden kuukauden kuluttua Valcyte-hoidon loppumisen jälkeen siittiöiden keskimääräinen määrä ja liikkuvuus olivat korjautuneet verrannollisiksi hoitamattomiin verrokkeihin verrattuna.

Gansikloviiri heikensi eläinkokeissa uros- ja naarashiirten hedelmällisyyttä. Kliinisesti oleelliseksi katsotuilla annoksilla on lisäksi osoitettu, että hiirillä, rotilla ja koirilla se estää spermatogeneesiä ja aiheuttaa kivesten atrofiaa.

Kliinisten ja non-kliinisten tutkimusten perusteella pidetään todennäköisenä, että gansikloviiri (ja valgansikloviiri) saattaa aiheuttaa ihmisen spermatogeneesin ohimenevää tai pysyvää estymistä (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Valmisteen vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

Valcyten ja/tai gansikloviirin käytön yhteydessä on raportoitu haittavaikutuksia, kuten kouristuskohtauksia, huimausta ja sekavuustiloja. Nämä oireet voivat esiintyessään vaikuttaa potilaan ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Valgansikloviiri on gansikloviirin esiaste (prodrug), joka suun kautta otettuna metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti gansikloviiriksi. On odotettavissa, että gansikloviirin käyttöön liittyviä tunnettuja haittavaikutuksia esiintyy myös valgansikloviirilla. Kaikkia valgansikloviirilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittuja haittavaikutuksia on aikaisemmin esiintynyt gansikloviirin käytön yhteydessä. Sen vuoksi edempänä olevassa haittavaikutustaulukossa mainitaan laskimoon annettavan tai suun kautta (lääkemuoto ei enää saatavissa) otettavan gansikloviirin tai valgansikloviirin käytössä raportoidut haittavaikutukset.

Gansikloviiri- tai valgansikloviirihoitoa saaneilla potilailla yleisimmin esiintyneitä ja vakavimpia haittavaikutuksia olivat hematologiset haittavaikutukset, kuten neutropenia, anemia ja trombosytopenia (ks. kohta 4.4).

Taulukossa mainitut haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat HIV-infektiota sairastavien potilaiden yhdistettyyn potilasjoukkoon (n = 1704), joka sai ylläpitohoitona gansikloviiria tai valgansikloviiria. Poikkeuksen muodostavat anafylaktiset reaktiot, agranulosytoosi ja granulositytopenia, joiden esiintyvyydet perustuvat valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen. Haittavaikutukset luetaan MedDRA-elinjärjestelmäluokkien mukaisesti. Esiintyvyydet esitetään seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ).

Gansikloviirin ja valgansikloviirin kokonaisturvallisuusprofiili on HIV- ja elinsiirtopotilailla yhdenmukainen lukuun ottamatta verkkokalvon irtaamaa, jota on raportoitu vain HIV-potilailla, joilla on sytomegalovirusperäinen verkkokalvotulehdus. Tiettyjen haittavaikutusten esiintyvyydessä on kuitenkin joitakin eroja. Valgansikloviiriin liittyy isompi ripulin riski kuin laskimonsisäisesti käytettyyn gansikloviiriin. Kuumetta, *Candida*-infektioita, masennusta, vaikea-asteista neutropeniaa (absoluuttinen neutrofilimäärä  $< 500/\mu\text{l}$ ) ja ihoreaktioita on raportoitu useammin HIV-potilailla. Munuaisten ja maksan toimintahäiriöitä on raportoitu useammin elinsiirron saaneilla.

### b. Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä	Esiintyvyydsluokka
<b>Infektiot:</b>	
<i>Candida</i> -infektiot, mukaan lukien sammas	Hyvin yleinen
Ylähengitystieinfektiot	
Sepsis	Yleinen
Influenssa	
Virtsatieinfektio	
Selluliitti	



<b>Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintyvyyssluokka</b>
<b><i>Veri ja imukudos:</i></b>	
Neutropenia	Hyvin yleinen
Anemia	
Trombosytopenia	Yleinen
Leukopenia	
Pansytopenia	
Luuytimen vajaatoiminta	Melko harvinainen
Aplastinen anemia	Harvinainen
Agranulosytoosi*	
Granulosytopenia*	
<b><i>Immuunijärjestelmä:</i></b>	
Yliherkkyys	Yleinen
Anafylaktinen reaktio*	Harvinainen
<b><i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i></b>	
Heikentynyt ruokahalu	Hyvin yleinen
Painon lasku	Yleinen
<b><i>Psyykkiset häiriöt:</i></b>	
Masennus	Yleinen
Sekavuustila	
Ahdistuneisuus	
Agitaatio	Melko harvinainen
Psykoottiset häiriöt	
Poikkeava ajattelu	
Hallusinaatiot	
<b><i>Hermosto:</i></b>	
Päänsärky	Hyvin yleinen
Unettomuus	Yleinen
Perifeerinen neuropatia	
Heitehuimaus	
Parestesia	
Hypestesia	
Kouristuskohotukset	
Dysgeusia (makuhäiriöt)	
Vapina	Melko harvinainen
<b><i>Silmät:</i></b>	
Näkökyvyn heikkeneminen	Yleinen
Verkkokalvon irtauma**	
Lasiaiskellujat	
Silmäkipu	

<b>Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintyvyyssluokka</b>
Konjunktiviitti	
Makulaturvotus	
<b><i>Kuulo ja tasapainoelin:</i></b>	
Korvakipu	Yleinen
Kuuroutuminen	Melko harvinainen
<b><i>Sydän:</i></b>	
Sydämen rytmihäiriöt	Melko harvinainen
<b><i>Verisuonisto:</i></b>	
Hypotensio	Yleinen
<b><i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i></b>	
Yskä	Hyvin yleinen
Hengenahdistus	
<b><i>Ruoansulatuselimistö:</i></b>	
Ripuli	Hyvin yleinen
Pahoinvointi	
Oksentelu	
Vatsakipu	
Ruoansulatushäiriöt	Yleinen
Ilmavaivat	
Ylävatsakipu	
Ummetus	
Suun haavaumat	
Nielemishäiriöt	
Vatsan pingottuneisuus	
Haimatulehdus	
<b><i>Maksa ja sappi:</i></b>	
Kohonnut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus	Yleinen
Maksan toimintahäiriö	
Kohonnut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus	
Kohonnut alaniiniaminotransferaasipitoisuus	
<b><i>Iho ja ihonalainen kudος:</i></b>	
Dermatiitti	Hyvin yleinen
Yöhikoilu	Yleinen
Kutina	
Ihottuma	
Hiustenlähtö	
Kuiva iho	
Urtikaria	Melko harvinainen
<b><i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i></b>	

<b>Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintyvyyssluokka</b>
Selkäkipu	Yleinen
Lihassärky	
Nivelsärky	
Lihaskrampit	
<b>Munuaiset ja virtsatie:</b>	
Munuaisten vajaatoiminta	Yleinen
Vähentynyt munuaisten kreatiniinipuhdistuma	
Kohonnut veren kreatiniinipitoisuus	
Munuaisten vajaatoiminta	Melko harvinainen
Hematuria	
<b>Sukupuolielimet ja rinnat:</b>	
Miehen hedelmättömyys	Melko harvinainen
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</b>	
Kuume	Hyvin yleinen
Uupumus	
Injektiokohdan reaktiot	Yleinen
Kipu	
Vilunväreet	
Huonovointisuus	
Voimattomuus	
Rintakehän kipu	Melko harvinainen

\* Näiden haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen.

\*\* Verkkokalvon irtoamisia on raportoitu vain HIV-potilailla, jotka ovat saaneet hoitoa CMV-retiniittiin.

### **Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus**

#### *Neutropenia*

Neutropenian riski ei ole ennakoitavissa hoitoa edeltävän neutrofiilimäärän perusteella. Neutropenia ilmaantuu tavallisesti aloitushoidon ensimmäisellä tai toisella viikolla. Solumäärä normalisoituu tavallisesti 2–5 päivän kuluessa siitä, kun lääkkeen käyttö on lopetettu tai annosta on pienennetty (ks. kohta 4.4).

#### *Trombosytopenia*

Potilailla, joiden trombosyyttimäärä on ennen hoitoa pieni (< 100 000/μl), on tavanomaista suurempi trombosytopenian kehittymisen riski. Jos potilaalla on immunosuppressiivisesta lääkähoidosta aiheutuva iatrogeninen immuunivaje, trombosytopenian riski on suurempi kuin AIDS-potilailla (ks. kohta 4.4). Vaikea-asteiseen trombosytopeniaan saattaa liittyä mahdollisesti hengenvaarallista verenvuotoa.

#### *Hoidon keston tai käyttöaiheen vaikutus haittavaikutuksiin*

Vaikea-asteista neutropeniaa (ANC <0,5 x 10<sup>9</sup>/l) raportoitiin useammin CMV-retiniittiä sairastavilla potilailla (14 %), jotka saivat ylläpitohoitona valgansikloviiria tai suun kautta otettavaa tai laskimoon annettavaa gansikloviiria, kuin elinsiirtopotilailla, jotka saivat valgansikloviiria tai suun kautta otettavaa gansikloviiria. Valgansikloviiria tai suun kautta otettavaa gansikloviiria 100 päivää elinsiirron jälkeen saaneilla potilailla vaikea-asteisen neutropenian ilmaantuvuus oli 5 % (valgansikloviiri) ja 3 % (suun kautta

otettava gansikloviiri), kun taas valgansikloviiria 200 päivää elinsiirron jälkeen saaneilla potilailla vaikeasteisen neutropenian ilmaantuvuus oli 10 %.

Seerumin kreatiniinipitoisuus suureni enemmän kiinteän elinsiirteen saaneilla potilailla, jotka olivat saaneet sekä valgansikloviirihoitoa että oraalista gansikloviiria 100 päivän tai 200 päivän ajan elinsiirron jälkeen, verrattuna CMV-retiniittiä sairastaviin potilaisiin. Kiinteän elinsiirteen saaneilla potilailla munuaisten toiminnan heikentyminen on kuitenkin yleistä.

Valcyten kokonaisturvallisuusprofiili ei muuttunut, kun estohoitoa jatkettiin aikuisilla korkean riskin munuaissiirtopotilailla, enintään 200 vuorokauteen saakka. Leukopeniaa raportoitiin hieman yleisemmin haarassa, jossa potilaita hoidettiin 200 vuorokauden ajan, mutta neutropenian, anemian ja trombosytopenian esiintyvyys oli kummassakin haarassa samankaltainen.

### ***c.     Pediatriiset potilaat***

Valcyteä on tutkittu 179:llä kiinteän elinsiirteen saaneella pediatriisella (iältään 3 viikosta 16 vuoteen) potilaalla, joilla oli CMV-taudin kehittymisen riski, sekä 133 vastasyntyneellä (iältään 2–31 päivää), joilla oli oireinen synnynnäinen CMV-tauti. Gansikloviirihoito kesto vaihteli 2 vuorokaudesta 200 vuorokauteen.

Pediatriisilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa hoidosta aiheutuneita yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat ripuli, pahoinvointi, neutropenia, leukopenia ja anemia.

Elinsiirteen saaneiden potilaiden kokonaisturvallisuusprofiili oli pediatriisilla potilailla samankaltainen kuin aikuisilla. Neutropeniaa raportoitiin näissä kahdessa tutkimuksessa kiinteän elinsiirteen saaneilla pediatriisilla potilailla hieman yleisemmin kuin aikuisilla, mutta neutropenian ja infektiioon liittyvien haittavaikutusten välillä ei pediatriisella potilasjoukolla ollut yhteyttä keskenään. Vastasyntyneiden ja imeväisten suurempi sytopenioiden riski edellyttää näiden ikäryhmien verenkuvan tarkkaa seuranta (ks. kohta 4.4).

Valgansikloviirialtistuksen pidentämiseen munuaissiirteen saaneilla pediatriisilla potilailla enintään 200 vuorokauteen ei liittynyt haittavaikutusten ilmaantuvuuden yleistä lisääntymistä. Vaikea-asteisen neutropenian ( $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ) ilmaantuvuus oli suurempi pediatriisilla munuaisspotilailla, jotka saivat hoitoa päivään 200 saakka, verrattuna hoitoa päivään 100 saakka saaneisiin pediatriisiin potilaisiin sekä verrattuna aikuisiin munuaissiirtopotilaisiin, jotka saivat hoitoa päivään 100 tai päivään 200 saakka (ks. kohta 4.4).

Valcyte-hoitoa saaneista oireista synnynnäistä CMV-infektiota sairastavista vastasyntyneistä tai imeväisistä on vain vähän tietoja saatavissa, mutta turvallisuus näyttää olevan yhdenmukainen valgansikloviirin/gansikloviirin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

#### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9   Yliannostus**

### Yliannostuskokemukset valgansikloviirin ja laskimonsisäisen gansikloviirin käytöstä

On odotettavissa, että valgansikloviirin yliannostus mahdollisesti voi johtaa lisääntyneeseen munuaistoksisuuteen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu laskimoon annetun gansikloviirin yliannostustapauksia, joista osa on johtanut potilaan kuolemaan. Muutamissa tapauksissa ei raportoitu haittavaikutuksia. Suurin osa potilaista koki yhden tai useamman seuraavista haittatapahtumista:

- *Hematologinen toksisuus*: luuydinlama, mukaan lukien pansytopenia, luuytimen vajaatoiminta, leukopenia, neutropenia, granulositypenia
- *Maksatoksisuus*: maksatulehdus, maksan toimintahäiriö
- *Munuaistoksisuus*: hematurian eteneminen munuaisten vajaatoimintapotilaalla, akuutti munuaisvaurio, kohonnut kreatiniiniarvo
- *Gastrointestinaalinen toksisuus*: vatsakipu, ripuli, oksentaminen
- *Neurotoksisuus*: yleistynyt vapina, kouristuskohtaukset

Yliannostustapauksissa hemodialyysistä ja nesteytyksestä voi olla hyötyä valgansikloviiripitoisuuksien alentamisessa plasmassa (ks. kohta 5.2).

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, nukleosidit ja nukleotidit lukuun ottamatta käänteiskopioijan estäjiä, ATC-koodi: J05A B14 (virukseen vaikuttavat lääkkeaineet)

#### Vaikutusmekanismi

Valgansikloviiri on gansikloviirin L-valiiniesteri (prodrug), joka suun kautta otettuna metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti gansikloviiriksi intestinaalisten ja hepaattisten esteraasien avulla. Gansikloviiri on 2-deoksiguanosiiniin synteettinen analogi, joka estää herpesviruksen replikaatiota *in vitro* ja *in vivo*. Seuraavat ihmisvirukset ovat herkkiä valgansikloviirille: ihmisen sytomegalovirus (HCMV), herpes simplex -virus 1 ja 2 (HSV-1 ja HSV-2), ihmisen herpesvirus 6, 7 ja 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barrin virus (EBV), varicella zoster -virus (VZV) ja hepatiitti B -virus.

Sytomegaloviruksen infektoimissa soluissa viruksen proteiinkinaasi pUL97 fosforyloi gansikloviirin ensin monofosfaatiksi. Solun kinaasit fosforyloivat sen edelleen gansikloviiritrifosfaatiksi, joka sen jälkeen hitaasti metaboloituu solun sisällä. Trifosfaattimetabolismia on havaittu herpes simplex -viruksen ja sytomegaloviruksen infektoimissa soluissa, joissa gansikloviirin puoliintumisaika on 18 tuntia (HSV) ja 6–24 tuntia (HCMV), sen jälkeen, kun solunulkoisen gansikloviiri on poistettu. Koska fosforylaatio laajalti on riippuvainen viruskinaasista, gansikloviirin fosforylaatiota esiintyy pääasiassa viruksen infektoimissa soluissa.

Gansikloviirin antiviraalinen vaikutus perustuu viruksen DNA-synteesin estämiseen. Estomekanismeja on kahdenlaisia: a) gansikloviiri estää kilpailevasti DNA-polymeraasin katalysoimaa deoksiguanosiinitrifosfaatin liittymistä DNA:han ja b) gansikloviiritrifosfaatti liittyy viruksen DNA:han, jolloin DNA-ketjun pidentyminen loppuu tai on hyvin vähäistä.

#### Antiviraalinen vaikutus

Gansikloviirin antiviraalinen IC<sub>50</sub>-arvo sytomegalovirusta (CMV) vastaan on *in vitro* 0,08 µM (0,02 µg/ml) – 14 µM (3,5 µg/ml).

Valcyten kliininen antiviraalinen teho on osoitettu äskettäin todetun CMV-retiniitin hoidossa AIDS-potilailla. Tutkimuspotilaista 46 % (32/69) eritti CMV:tä virtsaan tutkimuksen alussa, mutta neljä viikkoa kestäneen Valcyte-hoidon jälkeen määrä putosi 7 %:iin (4/55).

## Kliininen teho ja turvallisuus

### Aikuiset potilaat

#### *CMV:n aiheuttaman retiniitin hoito:*

Potilaita, joilla oli äskettäin todettu CMV:n aiheuttama retiniitti, randomisoitiin kliinisessä tutkimuksessa kahteen ryhmään. He saivat aloitushoitona joko VALCYTEä (900 mg kahdesti vrk:ssa) tai laskimonsisäistä gansikloviiria (5 mg/kg kahdesti vrk:ssa). CMV:n aiheuttaman retiniitin eteneminen (valokuvaamalla todettu) oli neljän viikon kohdalla samanlainen molemmissa hoitoryhmissä; tauti eteni laskimonsisäistä gansikloviiria saavassa ryhmässä 7/70 potilaalla ja valgansikloviiriryhmässä 7/71 potilaalla.

Aloitushoidon jälkeen kaikki tutkimuspotilaat saivat ylläpitohoitona Valcyteä annoksella 900 mg vuorokaudessa. Valcyteä sekä aloitus- että ylläpitohoitona käyttävässä ryhmässä keskimääräinen (mediaani) aika randomisaatiosta taudin etenemiseen oli 226 (160) päivää ja ryhmässä, jossa käytettiin laskimonsisäistä gansikloviiria aloitushoitona ja Valcyteä ylläpitohoitona, vastaava luku oli 219 (125) päivää.

#### *Sytomegalovirusinfektion estohoito elinsiirtopotilailla*

Kaksoissokkoutettuun, kaksoisplasebo-tekniikalla (double-dummy) toteutettuun, vertailevaan kliiniseen tutkimukseen osallistui sydämen-, maksan- ja munuaisensiirtopotilaita, joilla oli korkea riski sairastua CMV-tautiin (D+/R-). Tutkimukseen ei osallistunut keuhko- tai suolisiirrännäisen saaneita potilaita. Tutkimuspotilaat saivat joko Valcyteä (900 mg kerran vrk:ssa) tai oraalista gansikloviiria (1000 mg kolmesti vrk:ssa). Lääkehoito aloitettiin 10 päivän sisällä elinsiirtoleikkauksesta ja jatkui siihen saakka, kunnes leikkauksesta oli kulunut 100 päivää. Ensimmäisten kuuden kuukauden aikana siirtoleikkauksesta CMV-infektion ilmaantuvuus (oireinen CMV-infektio + sytomegaloviruslöydös kudoksista) oli 12,1 % Valcyte-haarassa (n = 239) verrattuna 15,2 %:iin oraalista gansikloviiria saaneessa haarassa (n = 125). Suurin osa tapauksista ilmeni estolääkityksen lopettamisen jälkeen (100. päivän jälkeen), valgansikloviirihaarassa tapaukset ilmenivät keskimäärin myöhemmin kuin oraalista gansikloviiria saaneessa haarassa. Akuutin hylkimisreaktion ilmaantuvuus ensimmäisten kuuden kuukauden aikana oli valgansikloviiriryhmässä 29,7 % verrattuna 36 %:iin oraalista gansikloviiria saaneessa haarassa. Siirrännäisen menettämisen esiintymistiheys oli 0,8 % molemmissa tutkimushaaroissa.

Kaksoissokkoutettuun, plasebokontrolloituun kliiniseen tutkimukseen osallistui 326 munuaisensiirtopotilasta, joilla oli korkea riski sairastua CMV-tautiin (D+/R-). Tutkimuksessa selvitettiin Valcyten tehoa ja turvallisuutta CMV-infektion profylaksiassa hoidon pidentyessä 100:sta päivästä 200:aan päivään siirtoleikkauksesta. Potilaat randomoitiin (1:1) saamaan Valcyte-tabletteja (900 mg kerran vuorokaudessa) 10 päivän kuluessa elinsiirtoleikkauksesta joko 200 päivän ajan leikkauksesta tai 100 päivän ajan leikkauksesta, jonka jälkeen molemmissa haaroissa seurasi 100 päivän plasebojakso.

Seuraavassa taulukossa esitetään niiden potilaiden osuus, joille kehittyi CMV-tauti elinsiirtoleikkauksen jälkeisenä 12 ensimmäisen kuukauden aikana.

### **CMV-infektioon sairastuneiden munuaisensiirtopotilaiden osuus<sup>1</sup>, 12 kuukautta ITT-populaatio<sup>A</sup>**

	<b>Valgansikloviiri</b>	<b>Valgansikloviiri</b>	<b>Hoitoryhmien välinen ero</b>
	<b>900 mg kerran vrk:ssa 100 päivää (N = 163)</b>	<b>900 mg kerran vrk:ssa 200 päivää (N = 155)</b>	
Potilaat, joilla on varmistettu tai	71 (43,6 %)	36 (23,2 %)	20,3 %

epäilty CMV-infektio	[35,8 %; 51,5 %]	[16,8 %; 30,7 %]	[9,9 %; 30,8 %]
Potilaat, joilla on varmistettu CMV-infektio	60 (36,8 %) [29,4 %; 44,7 %]	25 (16,1 %) [10,7 %; 22,9 %]	20,7 % [10,9 %; 30,4 %]

<sup>1</sup> CMV-infektio määritetään joko oireisena CMV-infektiona tai CMV-lyödöksenä kudoksista.

<sup>2</sup> Varmistettu CMV = CMV-infektion kliinisesti varmistettu tapaus. Potilailla epäillään CMV-infektiota, jos arvio puuttuu viikolla 52 eikä CMV:tä ole varmistettu ennen tätä ajankohtaa.

<sup>A</sup> 24 kuukauden tulokset olivat linjassa 12 kuukauden tulosten kanssa: varmistettu tai epäilty CMV-infektio havaittiin 48,5 %:lla potilailla, joita hoidettiin 100 päivää ja 34,2 %:lla potilailla, joita hoidettiin 200 päivää; hoitoaarojen välinen ero oli 14,3 % [3,2 %; 25,3 %].

Korkean riskin munuaisensiirtopotilaista huomattavasti pienempi osuus kehitti CMV-infektion saatuaan Valcyteä CMV:n estohoitona enimmillään 200 päivää siirtoleikkauksen jälkeen verrattuna potilaisiin, jotka saivat Valcyteä CMV:n estohoitona enimmillään 100 päivää siirtoleikkauksen jälkeen.

Munuaissiirteen eloonjääminen ja akuutin, biopsialla varmistetun hylkäämisreaktion esiintyminen oli samankaltainen molemmissa ryhmissä. Munuaissiirteen eloonjäämisprosentti 12 kuukautta siirtoleikkauksen jälkeen oli 98,2 % (160/163) 100 päivän annostuksella ja 98,1 % (152/155) 200 päivän annostuksella. Enimmillään 24 kuukautta siirtoleikkauksen jälkeen raportoitiin lisäksi neljä uutta siirteen hylkäämistapausta, kaikki 100 päivän annostuksen ryhmästä. Akuutin, biopsialla varmistetun hylkäämisreaktion ilmaantuvuus 12 kuukautta siirtoleikkauksen jälkeen oli 17,2 % (28/163) 100 päivän annostuksella ja 11,0 % (17/155) 200 päivän annostuksella. Enimmillään 24 kuukautta siirtoleikkauksen jälkeen raportoitiin lisäksi yksi uusi tapaus ryhmästä, jossa lääkettä otettiin 200 päivää.

### Virusresistenssi

Gansikloviirille resistenttejä kantoja voi kehittyä valgansikloviirin pitkäaikaisen käytön jälkeen, kun gansikloviirin monofosforylaatiosta vastaavassa viruksen kinaasigeenissä (UL97) ja/tai viruksen polymeraasigeenissä (UL54) tapahtuu mutaatioita. Gansikloviiriresistenssiin liittyvistä substituutioista on kliinisissä isolaateissa raportoitu yleisimmin seitsemän säännönmukaista UL97-substituutiota: M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W. Virukset, joilla on mutaatioita UL97-geenissä, ovat resistenttejä ainoastaan gansikloviirille, kun taas virukset, joilla on mutaatioita UL54-geenissä ovat resistenttejä gansikloviirille, mutta voivat osoittaa ristiresistenssiä muille viraaliseen polymeraasiin vaikuttaville antiretroviraalisille lääkkeille.

### *CMV:n aiheuttaman retiniitin hoito:*

Genotyypianalyysi 148 CMV-retiniitipotilaan CMV:n polymorfonukleaarista leukosyytti-isolaateista osoitti, että 2,2 %, 6,5 %, 12,8 % ja 15,3 % isolaateista sisälsi mutaatioita UL97-geenissä 3, 6, 12 ja 18 kuukautta kestäneen valgansikloviirihoidon jälkeen.

### *Sytomegalovirusinfektion estohoito elinsiirtopotilailla:*

#### Tutkimus, jossa käytettiin aktiivista vertailuainetta

Resistenssiä selvitettiin genotyypianalyysillä, jossa tutkittiin polymorfonukleaarisia leukosyyttinäytteitä, jotka kerättiin tutkimuksen 100. päivänä (kun tutkimuksen estolääkitys oli lopetettu) ja tapauksissa, joissa epäilty CMV-infektio ilmaantui kuuden kuukauden sisällä elinsiirtoleikkauksesta. Tutkimuksessa 245 potilasta satunnaistettiin saamaan valgansikloviiria, ja tästä ryhmästä 198 tutkimusnäytettä oli saatavissa 100. päivänä. Näytteistä ei löydetty gansikloviiriresistenttejä mutaatioita. Tutkimuksen vertailevassa haarassa potilaat saivat oraalista gansikloviiria. Tästä potilasryhmästä tutkittiin 103 näytettä, joista kahdesta (1,9 %) löytyi gansikloviiriresistenttejä mutaatioita.

Valgansikloviirihaaran 245 potilaasta tutkittiin näytteitä 50 potilaasta, joilla oli epäilty CMV-infektio. Näytteistä ei löydetty resistenssimutaatioita. Vertailevassa, oraalista gansikloviiria saaneessa haarassa oli yhteensä 127 potilasta. Epäilty CMV-infektio todettiin 29 potilaalla, ja heistä otetuista näytteistä löydettiin kaksi gansikloviiriresistenttiä mutaatiota. Resistenssin esiintymistiheys oli näin ollen 6,9 %.

#### Tutkimus, jossa estohoitoa pidennettiin 100:sta päivästä 200:aan päivään siirtoleikkauksen jälkeen

Genotyypianalyysi tehtiin 72 potilaalta eristetyille UL54- ja UL97-geeneille. Potilaat täyttivät resistenssianalyysin kriteerit, jotka olivat positiivinen viruskuorma (> 600 kopiota/ml) estohoidon päättyessä ja/tai varmistettu CMV-tauti enimmillään 12 kuukautta (52 viikkoa) elinsiirtoleikkauksen jälkeen. Molemmassa hoitoryhmissä kolmella potilaalla oli gansikloviiri-resistenssiin liittyviä tunnettuja mutaatioita.

### Pediatriset potilaat

#### *CMV-retiniitin hoito*

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Valcyte-valmisteen käytöstä kaikkien immuunipuutteisten pediatristen potilasryhmien CMV-infektion hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

#### *Elinsiirtopotilaiden CMV-taudin estohoito*

Farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta selvittävässä faasin II tutkimuksessa elinsiirteen saaneille lapsipotilaille (iältään 4 kuukautta – 16 vuotta, n = 63) annettiin valgansikloviiria kerran vuorokaudessa 100 päivän ajan tietyn pediatrisia potilaita koskevan annostuskaavan mukaan (ks. kohta 4.2). Aikaansaadut altistukset olivat samankaltaisia kuin aikuisilla (ks. kohta 5.2). Hoidon jälkeinen seuranta-aika oli 12 viikkoa. Potilaiden serologinen status (CMV D/R) hoidon alussa oli: D+/R- 40 %, D+/R+ 38 %, D-/R+ 19 % ja D-/R- 3 %. Seitsemällä potilaalla raportoitiin CMV-virus. Raportoidut haittavaikutukset olivat samantyyppisiä kuin aikuisilla raportoidut (ks. kohta 4.8).

Siedettävyyttä selvittäneessä faasin IV tutkimuksessa pediatrisilla munuaissiirtopotilailla (iältään 1–16 vuotta, n = 57), jotka saivat valgansikloviiria kerran päivässä enintään 200 päivän ajan annostuskaavan (ks. kohta 4.2) mukaan laskettuina annoksina, CMV-taudin ilmaantuvuus oli vähäistä. Seuranta-aika hoidon jälkeen oli 24 viikkoa. CMV-infektion D/R-serologiastatus oli lähtötilanteessa 45 %:lla potilaista D+/R+, 39 %:lla potilaista D+/R-, 7 %:lla potilaista D-/R+, 7 %:lla potilaista D-/R- ja 2 %:lla potilaista ND/R+. CMV-viremiaa raportoitiin 3 potilaalla ja CMV-oireyhtymätapausta epäiltiin yhdellä potilaalla, mutta sitä ei varmistettu keskuslaboratoriossa CMV PCR -analyysillä. Havaitut haittavaikutukset olivat luonteeltaan samankaltaisia kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8).

Nämä tiedot tukevat päätelmää, että tiedot tehosta aikuisilla voidaan soveltaa lapsiin ja käyttää pediatristen potilaiden annossuositusten antamiseen.

Farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta selvittäneessä faasin I tutkimuksessa sydämensiirtopotilailla (iältään 3 viikosta 125 päivään, n = 14), jotka saivat yhden kerta-annoksen valgansikloviiria kerran päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä pediatrisia potilaita koskevan annostuskaavan mukaisella annostuksella (ks. kohta 4.2), altistus oli samankaltainen kuin aikuisilla (ks. kohta 5.2). Seuranta-aika hoidon jälkeen oli 7 vuorokautta. Turvallisuusprofiili muissa pediatrisilla potilailla ja aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa oli yhdenmukainen, mutta potilasmäärä ja valgansikloviirialtistus olivat tässä tutkimuksessa pienet.

#### *Synnynnäinen CMV*

Gansikloviirin ja/tai valgansikloviirin tehoa ja turvallisuutta tutkittiin kahdessa tutkimuksessa synnynnäistä oireista CMV-infektiota sairastavilla vastasyntyneillä ja imeväisillä.

Ensimmäisessä tutkimuksessa arvioitiin valgansikloviirin kerta-annoksen (annosvaihtelu 14–16–20 mg/kg/annos) farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta 24 vastasyntyneellä (iältään 8–34 päivää), joilla oli oireinen synnynnäinen CMV-infektio (ks. kohta 5.2). Vastasyntyneet saivat antiviraalista hoitoa 6 viikon ajan siten, että 19 potilasta 24:stä hoidettiin ensin 4 viikkoa oraalilla valgansikloviirilla, minkä jälkeen he saivat gansikloviiria laskimonsisäisesti 2 viikon ajan. Tutkimuksen muut 5 potilasta saivat laskimonsisäistä gansikloviiria suurimman osan tutkimusjaksosta. Toisessa tutkimuksessa tehoa ja turvallisuutta verrattiin kuuden viikon ja kuuden kuukauden valgansikloviirihoidon aikana 109 iältään 2–30 päivän ikäisellä imeväisellä, joilla oli oireinen synnynnäinen CMV-tauti. Kaikki imeväiset saivat valgansikloviiria suun kautta annoksina 16 mg/kg kahdesti vuorokaudessa 6 viikon ajan. Imeväiset satunnaistettiin 6 viikon



hoidon jälkeen suhteessa 1:1 jatkamaan valgansikloviirihoitoa samalla annoksella tai saamaan kaltaistettua lumehoitoa, kunnes hoitoa oli kestänyt 6 kuukautta.

Tätä hoitomallia ei tällä hetkellä suositella valgansikloviirille. Tutkimusasettelu ja saadut tulokset ovat liian rajalliset, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä valgansikloviirin tehosta ja turvallisuudesta.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Valgansikloviirin farmakokineettisiä ominaisuuksia on tutkittu HIV- ja CMV-seropositiivisilla potilailla, elinsiirtopotilailla sekä AIDS-potilailla, joilla on CMV:n aiheuttama retiniitti.

Annoksen verrannollisuutta gansikloviirin AUC-arvoon tutkittiin antamalla ruokailun yhteydessä valgansikloviiriannoksia, jotka vaihtelivat 450 mg:sta 2625 mg:aan.

### Imeytyminen

Valgansikloviiri on gansikloviirin esiaste (prodrug), joka imeytyy hyvin maha-suolikanavasta ja metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti gansikloviiriksi suolen seinämässä ja maksassa. Valgansikloviirin systeeminen altistus on lyhytaikaista ja pientä. Suun kautta otetusta valgansikloviirista saadun gansikloviirin biologinen hyötyosuus on noin 60 % koko tutkimuksessa potilasaineistossa ja saavutettu gansikloviiri-altistus vastaa laskimonsisäisellä gansikloviirilla saatua (ks. alla).

### *HIV- ja CMV-positiivisille potilaille annettu valgansikloviiri:*

HIV- ja CMV-positiivisten potilaiden systeeminen altistus viikon kestäneen, kaksi kertaa vuorokaudessa tapahtuneen gansikloviiri- ja valgansikloviiriannostelun jälkeen:

Muuttuja	Gansikloviiri (5 mg/kg, i.v.) n = 18	Valgansikloviiri (900 mg, p.o.) n = 25	
		Gansikloviiri	Valgansikloviiri
AUC(0–12 h) (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

Gansikloviirin tehon (mitattu kykyä pidentää CMV:n aiheuttaman retiniitin etenemiseen kuluva aika) ja systeemisen altistuksen (AUC) välillä on havaittu korrelaatio.

### *Elinsiirtopotilaille annettu valgansikloviiri:*

Elinsiirtopotilaiden vakaan tilan systeeminen altistus päivittäisen, suun kautta otetun gansikloviiri- ja valgansikloviiriannostelun jälkeen:

Muuttuja	Gansikloviiri (1000 mg x 3/vrk) n = 82	Valgansikloviiri (900 mg kerran vrk:ssa) n = 161
		Gansikloviiri
AUC(0–24 h) (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

Gansikloviirin systeeminen altistus oli samanlainen sydämen-, munuaisen- ja maksansiirtopotilailla kreatiniinipuhdistuman mukaisesti säädetyn, suun kautta otetun valgansikloviiriannoksen jälkeen.

Oraaliliuksena annetun valgansikloviiriannoksen jälkeen saavutetaan samanlainen gansikloviirin systeeminen altistus kuin tablettiannostelun jälkeen.

### *Ruoan vaikutus:*

Valgansikloviirin suositusannos 900 mg otettuna ruokailun yhteydessä nosti sekä gansikloviirin keskimääräistä AUC<sub>24</sub>-arvoa (noin 30 %) että C<sub>max</sub>-arvoa (noin 14 %) verrattuna paastotilanteeseen. Myös gansikloviiri-altistuksen yksilöllinen vaihtelu pienenee, kun Valcyte otetaan ruokailun yhteydessä.

Kliinisissä tutkimuksissa Valcyte otettiin vain ruoan kanssa. Siksi Valcyte suositellaan otettavaksi aterian yhteydessä (ks. kohta 4.2).

### Jakautuminen

Koska valgansikloviiri muuttuu nopeasti gansikloviiriksi, valgansikloviirin sitoutumisastetta plasman proteiineihin ei ole määritetty. Gansikloviirin vakaan tilan (steady state) jakautumistilavuus oli laskimonsisäisen annon jälkeen  $0,680 \pm 0,161$  l/kg (n = 114). Laskimoon annetun gansikloviirin jakautumistilavuus korreloi painon kanssa, ja vakaan tilan jakautumistilavuus on  $0,54-0,87$  l/kg. Gansikloviiri kulkeutuu aivo-selkäydinnesteeseen. Gansikloviiripitoisuuksilla  $0,5-51$  µg/ml plasman proteiineihin sitoutui 1–2 %.

### Biotransformaatio

Valgansikloviiri metaboloituu nopeasti ja laajasti gansikloviiriksi; muita metaboliitteja ei ole löydetty. Itse gansikloviiri ei metaboloitu merkittävässä määrin.

### Eliminaatio

Oraalisen annoksen jälkeen valgansikloviiri hydrolysoituu nopeasti gansikloviiriksi. Gansikloviiri eliminoituu systeemisestä verenkierrosta glomerulusfiltraation ja aktiivisen tubulaarisen erittymisen kautta. Potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali, yli 90 % laskimoon annetusta gansikloviiriannoksesta oli havaittavissa 24 tunnin kuluessa muuttumattomana aineena virtsassa. Potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali, valgansikloviirin annon jälkeinen gansikloviirin pitoisuus pienenee plasmassa saavutetun huippupitoisuuden jälkeen siten, että puoliintumisaika on  $0,4-2,0$  tuntia.

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

#### *Pediatriset potilaat*

Farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta selvittävässä faasin II tutkimuksessa elinsiirteiden saaneille lapsipotilaille (iältään 4 kuukautta – 16 vuotta, n = 63) annettiin valgansikloviiria kerran vuorokaudessa 100 päivän ajan. Farmakokineettiset parametrit olivat samankaltaiset siirännäisestä ja iästä riippumatta ja verrattavissa aikuisten parametreihin. Populaation farmakokineettinen mallinnus viittasi siihen, että biologinen hyötyosuus olisi noin 60 %. Sekä kehon pinta-ala että munuaisten toiminta vaikuttivat myönteisesti puhdistumaan.

Farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta selvittäneessä faasin I tutkimuksessa sydänsiirron saaneille pediatrisille potilaille (iältään 3 viikkoa – 125 päivää, n = 14) annettiin valgansikloviiria kerran vuorokaudessa kahden tutkimuspäivän ajan. Populaatiofarmakokinetiikan perusteella arvioitu keskimääräinen biologinen hyötyosuus oli 64 %.

Näiden kahden tutkimuksen tulosten ja aikuispotilasjoukon farmakokineettisten tulosten vertailu osoittaa, että  $AUC_{0-24h}$ -arvojen vaihteluväli oli kaikissa ikäryhmissä, myös aikuisilla, hyvin samankaltainen. Keskimääräiset  $AUC_{0-24h}$ - ja  $C_{max}$ -arvot olivat samankaltaiset myös kaikissa < 12-vuotiaissa pediatrisissa ikäryhmissä, vaikka  $AUC_{0-24h}$ - ja  $C_{max}$ -arvojen keskiarvot yleensä pienenevätkin kaikissa pediatrisissa ikäryhmissä, mikä vaikutti olevan yhteydessä iän lisääntymiseen. Tällainen muutos oli puhdistuman ja puoliintumisaajan ( $t_{1/2}$ ) keskimääräisillä arvoilla selkeämpi. Tämä oli kuitenkin oletettavissa, koska paino, pituus ja potilaan kasvuun liittyvä munuaisten toiminta vaikuttavat puhdistumaan, minkä populaatiofarmakokineettinen mallinnus osoitti.

Seuraavassa taulukossa esitetään yhteenveto näissä kahdessa tutkimuksessa mallin perusteella arvioiduista gansikloviirin  $AUC_{0-24h}$ -arvoista sekä  $AUC_{0-24h}$ -,  $C_{max}$ -, CL- ja  $t_{1/2}$ -arvojen keskiarvoista ja keskihajonnasta tutkituissa pediatristen potilaiden ikäryhmissä verrattuna aikuisten arvoihin:

PK-muuttuja	Aikuiset*	Pediatriset potilaat
-------------	-----------	----------------------

	≥ 18 vuotta (n = 160)	< 4 kuukautta (n = 14)	4 kuukautta – ≤ 2 vuotta (n = 17)	> 2 – < 12 vuotta (n = 21)	≥ 12 vuotta – 16 vuotta (n = 25)
AUC <sub>0-24h</sub> (µg·h/ml)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
AUC <sub>0-24h</sub> -arvon vaihteluväli	15,4–116,1	34–124	34–152	36–108	22–93
C <sub>max</sub> (µg/ml)	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
Puhdistuma (l/h)	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
t <sub>1/2</sub> (h)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

\* Poimittu tutkimusraportista PV 16000

Edellä kuvattu Valcyten kerran päivässä annetun annoksen suuruus perustui kummassakin tutkimuksessa kehon pinta-alaan (BSA, body surface area) ja kreatiniinipuhdistumaan (Pt-Krea-Cl) ja se laskettiin kohdassa 4.2 esitetyn annoslaskukaavan mukaan.

Gansikloviirin farmakokinetiikkaa arvioitiin valgansikloviirin antamisen jälkeen kahdessa tutkimuksessa myös oireista synnynnäistä CMV-tautia sairastavilla vastasyntyneillä ja imeväisillä. Ensimmäisessä tutkimuksessa 24 vastasyntynyttä (iältään 8–34 päivää) sai laskimonsisäistä gansikloviiria annostuksella 6 mg/kg 2:sti vuorokaudessa. Sen jälkeen potilaat hoidettiin oraalilla valgansikloviirilla (jauhe oraaliuosta varten). Annosvaihtelu oli 14 mg/kg – 20 mg/kg 2:sti vuorokaudessa, ja hoidon kokonaiskesto oli 6 viikkoa. Valgansikloviiriliuoksen annos 16 mg/kg 2:sti vuorokaudessa johti vastasyntyneillä samanlaiseen alistukseen, joka aikaansaatii laskimonsisäisellä annoksella 6 mg/kg 2:sti vuorokaudessa. Saavutettu gansikloviirialtistus oli myös samankaltainen kuin aikuisten laskimonsisäisellä annoksella 5 mg/kg saavutettu.

Toisessa tutkimuksessa 109 vastasyntynyttä (iältään 2–30 päivää) sai 16 mg/kg valgansikloviiria jauheena oraaliuosta varten kaksi kertaa päivässä 6 viikon ajan, minkä jälkeen näistä 109 tutkimukseen mukaan otetusta potilaasta 96 satunnaistettiin jatkamaan valgansikloviirihoitoa tai saamaan lumelääkettä 6 kuukauden ajan. Keskimääräinen AUC<sub>0-12h</sub>-arvo oli kuitenkin pienempi verrattuna ensimmäisen tutkimuksen AUC<sub>0-12h</sub>-arvoihin. Seuraavassa taulukossa esitetään AUC-, C<sub>max</sub>- ja t<sub>1/2</sub>-arvojen keskiarvot (± keskihajonta) verrattuina aikuisten arvoihin:

PK-muuttuja	Aikuiset	Pediatriiset potilaat (vastasyntyneet ja imeväiset)		
	5 mg/kg GAN kerta-annos (n = 8)	6 mg/kg GAN 2x/vrk (n = 19)	16 mg/kg VAL 2x/vrk (n = 19)	16 mg/kg VAL 2x/vrk (n = 100)
AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC <sub>0-12h</sub> (µg·h/mL)	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
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	2,98 ± 1,12

GAN = Gansikloviiri, i.v.

VAL = Valgansikloviiri, oraalinen

Tutkimustulokset ovat liian rajalliset, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä tehosta tai antaa annostussuosituksia CMV-infektiosta kärsiville lapsipotilaille.

#### *Läkkäät potilaat*

Valgansikloviirin tai gansikloviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla aikuisilla (ks. kohta 4.2).

#### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Suun kautta otetun 900 mg:n valgansikloviirikerta-annoksen jälkeistä gansikloviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin 24 munuaisten vajaatoimintaa sairastavalla henkilöllä, jotka olivat muuten terveitä.

Suun kautta otetun Valcyte-tablettien 900 mg:n kerta-annoksen farmakokineettiset parametrit potilailla, joilla on eriasteista munuaisten vajaatoimintaa:

<b>Arvioitu kreatiniinipuhdistuma (ml/min)</b>	<b>N</b>	<b>Näennäinen puhdistuma (ml/min), keskiarvo ± keskihajonta</b>	<b>AUC<sub>last</sub> (µg·h/ml), keskiarvo ± keskihajonta</b>	<b>Puoliintumisaika (tuntia), keskiarvo ± keskihajonta</b>
51–70	6	249 ± 99	49,5 ± 22,4	4,85 ± 1,4
21–50	6	136 ± 64	91,9 ± 43,9	10,2 ± 4,4
11–20	6	45 ± 11	223 ± 46	21,8 ± 5,2
≤ 10	6	12,8 ± 8	366 ± 66	67,5 ± 34

Munuaisten toiminnan heikkeneminen vähensi valgansikloviirista peräisin olevan gansikloviirin puhdistumaa ja pidensi vastaavasti terminaalista puoliintumisaikaa. Siksi annosmuutoksia tarvitaan munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### *Hemodialyysihoidon saavat potilaat*

Hemodialyysipotilaille suositellaan Valcyte-jauhetta oraaliuosta varten, jotta annos voitaisiin sovittaa yksilöllisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### *Maksansiirtopotilaat joiden tila on vakaa*

Valgansikloviirista peräisin olevan gansikloviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin stabiileilla maksansiirtopotilailla eräässä avoimessa neliosaisessa ristikkäistutkimuksessa (N = 28). 900 mg:n valgansikloviirikerta-annoksen jälkeen valgansikloviirista peräisin olevan gansikloviirin biologinen hyötyosuus ruokailun jälkeen oli noin 60 %. Gansikloviirin AUC<sub>0-24h</sub>-arvo oli verrannollinen sen arvon kanssa, joka todettiin 5 mg/kg gansikloviiria laskimoon saaneilla maksansiirtopotilailla.

#### *Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Valcyten turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Maksan vajaatoiminta ei vaikuttane merkittävästi gansikloviirin farmakokinetiikkaan, koska se erittyi munuaisten kautta ja siksi erityisiä annossuosituksia ei anneta.

#### *Kystistä fibroosia sairastavat potilaat*

Farmakokinetiikkaa koskevassa faasin I tutkimuksessa kystistä fibroosia sairastavilla ja sairastamattomilla keuhkosiirron saaneilla potilailla 31 potilasta (16 kystistä fibroosia sairastavaa/15 kystistä fibroosia sairastamatonta) sai siirtoleikkauksen jälkeen estohoitona Valcyteä 900 mg/vrk. Tutkimus osoitti, että kystisellä fibroosilla ei ollut keuhkosiirtopotilailla tilastollisesti merkitsevää vaikutusta gansikloviirin keskimääräiseen systeemiseen kokonaisaltistukseen. Keuhkosiirtopotilaiden gansikloviirialtistus oli verrattavissa altistukseen, jonka osoitettiin olevan tehokas CMV-taudin estossa muun elinsiirteen saaneilla potilailla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Valgansikloviiri on gansikloviirin esiaste (prodrug) ja siksi gansikloviirilla havaitut vaikutukset koskevat myös valgansikloviiria. Valgansikloviirin toksisuus oli turvallisuutta koskeneissa prekliinisissä tutkimuksissa sama kuin gansikloviirilla on todettu. Toksisuutta ilmaantui ihmisen käyttämästä induktioannoksesta aiheutuvaan altistukseen nähden verrannollisella tai pienemmällä altistuksella.

Tällaisia löydöksiä olivat gonadotoksisuus (kivessolukato) ja munuaistoksisuus (uremia, solujen rappeutuminen), jotka olivat korjautumattomia, sekä luuydintoksisuus (anemia, neutropenia, lymfosytopenia) ja gastrointestinaalinen toksisuus (limakalvosolujen nekroosi), jotka olivat korjautuvia.

Gansikloviiri oli mutageeninen hiiren lymfoomasoluissa ja klastogeeninen nisäkässoluissa. Tällaiset tulokset ovat yhdenmukaisia gansikloviiria koskevien positiivisten hiiren karsinogeenisuustutkimusten kanssa. Gansikloviiri on mahdollisesti karsinogeeninen.

Lisätutkimukset ovat osoittaneet, että gansikloviiri on teratogeeninen ja alkiotoksinen ja että se estää spermatogeneesiä (eli heikentää miehen hedelmällisyyttä) ja vähentää naisten hedelmällisyyttä. Eläimistä saadut tiedot osoittavat, että gansikloviiri erittyy imettävien rottien maitoon.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Povidoni  
Fumaarihappo  
Natriumbentsoaatti (E 211)  
Sakkariinatrium  
Mannitoli

Tutti frutti -makuaine:  
Maltodekstriini (maissi)  
Propyleeniglykoli  
Arabikumi (E 414)  
Luontaisen kaltaisia makeutusaineita koostuen pääosin banaani-, ananas- sekä persikkamakuaineista.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

Jauhe oraaliliuosta varten: 3 vuotta.  
Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos: 49 vuorokautta. Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.  
Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko**

Pakkaus sisältää 100 ml:n ruskean lasipullon, jossa on polypropeeninen lapsiturvallinen kierrekorkki ja polyeteenistä valmistettu tiiviste sekä polyeteenistä valmistettu välikappale (adapteri). Pakkauksessa on lisäksi muovipussi, jossa on kaksi polypropeenista/polyeteenistä (säiliö/mäntä) valmistettua annosasteikolla varustettua mittaruiskua (annokset 0,5 ml:n [25 mg:n] välein 10 ml:aan [500 mg:aan] asti).

Jokainen pullo sisältää 12 g jauhetta oraaliuosta varten. Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen liuoksen tilavuus on 100 ml, josta vähintään 88 ml on käytettävissä.

Pakkauskoko: yksi 12 g jauhetta sisältävä pullo.

## **6.6 Erityiset varoimet hävittämislle ja muut käsittelyohjeet**

Koska Valcyteä pidetään ihmisille potentiaalisena teratogeenisena ja karsinogeenisena aineena, varovaisuutta tulisi noudattaa käsiteltäessä jauhetta ja valmista liuosta (ks. kohta 4.4). Vältä jauheen ja liuoksen hengittämistä tai joutumista suoraan iholle tai limakalvoille. Jos ainetta joutuu iholle tai limakalvoille, altistunut kohta on pestävä huolellisesti vedellä ja saippualla. Jos jauhetta tai liuosta on joutunut silmiin, ne huuhdellaan huolellisesti vedellä.

Ennen lääkkeen luovuttamista potilaalle on suositeltavaa, että Valcyte-jauhe oraaliuosta varten sekoitetaan käyttövalmiiksi apteekissa.

### Oraaliuoksen valmistaminen

1. Mittaa 91 ml vettä asteikolla varustettuun mittalasiin.
2. Poista lapsiturvallinen korkki, lisää vesimäärä pulloon, sulje pullo lapsiturvallisella korkilla. Ravista suljettua pulloa, kunnes jauhe on liennut ja muodostanut kirkkaan, värittömän tai rusehtavan liuoksen.
3. Poista lapsiturvallinen korkki ja aseta pullon välikappale pullonkaulaan.
4. Sulje pullo tiukasti lapsiturvallisella korkilla (pullon välikappaleen päälle). Tämä varmistaa välikappaleen paikalleen asettumisen oikein pullon suuhun ja lapsiturvallisen korkin toimivuuden.
5. Kirjoita käyttövalmiin liuoksen kesto aika pullon etikettiin (ks. 6.3).

Kertakäyttökäsineitä suositellaan käytettäväksi valmistuksen aikana ja pyyhkiessä pullon/suojakorkin ulkopintaa sekä pöydän pintaa valmistuksen jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Roche Oy, PL 112, 02101 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

22935

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.toukokuuta 2008  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17. lokakuuta 2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

17.12.2021

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen Fimean kotisivuilta [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Valcyte 50 mg/ml pulver till oral lösning.

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje flaska innehåller 5,5 g valganciklovirhydroklorid per 12 g pulver till oral lösning.

Varje ml av beredd lösning innehåller 50 mg valganciklovir (som hydroklorid).

#### Hjälpämne med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 1 mg/ml natriumbensoat och totalt 0,188 mg/ml natrium (som natriumbensoat och sackarinnatrium) efter beredning (näst intill ”natriumfritt”). För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till oral lösning.

Pulvret är ett granulat med en vit till ljusgul färg.

När pulvret är upplöst blir det en klar, färglös till brun lösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Valcyte används för induktions- och underhållsbehandling av cytomegalovirus (CMV)-retinit hos vuxna patienter med förvärvat immunbristsyndrom (AIDS).

Valcyte är indicerat som profylax mot CMV-sjukdom hos CMV-negativa vuxna och barn (från födseln till 18 år) som fått ett organtransplantat från en CMV-positiv donator.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

**Försiktighet – Strikt följsamhet till doseringsrekommendationerna är nödvändig för att undvika överdosering (se avsnitt 4.4 och 4.9).**

Valganciklovir metaboliseras snabbt och fullständigt till ganciklovir efter oral dosering. Oralt valganciklovir 900 mg två gånger dagligen är terapeutiskt ekvivalent med intravenöst ganciklovir 5 mg/kg två gånger dagligen. Den systemiska exponeringen av ganciklovir efter administrering av 900 mg valganciklovir oral lösning är ekvivalent med valganciklovir 900 mg tableter.

#### **Behandling av cytomegalovirus (CMV) retinit**

##### *Vuxna patienter*

##### *Induktionsbehandling vid CMV-retinit:*



För patienter med aktiv CMV-retinit är den rekommenderade dosen 900 mg valganciklovir två gånger dagligen i 21 dagar. Förlängd induktionsbehandling kan öka risken för benmärgstoxicitet (se avsnitt 4.4).

#### *Underhållsbehandling vid CMV-retinit:*

Efter induktionsbehandling, eller för patienter med inaktiv CMV-retinit, är den rekommenderade dosen 900 mg valganciklovir en gång dagligen. Patienter vars retinit förvärras kan behöva upprepade induktionsbehandling, emellertid bör möjligheten för resistens mot antiviral behandling beaktas.

Hur länge underhållsbehandlingen bör pågå bör beslutas från fall till fall.

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Valcyte för barn vid behandling av CMV-retinit har inte fastställts i adekvata och välkontrollerade kliniska studier.

### **Profylax mot CMV-sjukdom vid organtransplantation**

#### *Vuxna patienter*

För patienter som fått ett njurtransplantat, är den rekommenderade dosen 900 mg en gång dagligen, med början inom 10 dagar efter transplantation och t.o.m. 100 dagar efter transplantation. Profylaxen kan fortsätta t.o.m. 200 dagar efter transplantation (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

För patienter som fått ett organtransplantat, annat än njure, är den rekommenderade dosen 900 mg en gång dagligen, med början inom 10 dagar efter transplantation och t.o.m. 100 dagar efter transplantation.

#### *Pediatrik population*

Hos pediatrika patienter, i åldern från födelsen, som fått organtransplantat och som löper risk att utveckla CMV-sjukdom, är den rekommenderade dosen av Valcyte en gång dagligen baserad på kroppsyta (Body Surface Area (BSA)) och kreatininclearance (Clcr) erhållen från Schwartz-formel (Clcr) och räknas ut med ekvationen nedan:

Barndos (mg) = 7 x BSA x ClcrS (se Mosteller BSA formel och Schwartz kreatininclearance formel nedan).

Om uträknat Schwartz kreatininclearance överstiger 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ska ett maximalt värde på 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> användas i ekvationen:

$$\text{Mosteller BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Längd (cm)} \times \text{Vikt (kg)}}{3600}}$$

$$\text{Schwartz kreatininclearance (ml / min / 1,73m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{Längd (cm)}}{\text{Serumkreatinin (mg / dl)}}$$

där k = 0,45\* för patienter i åldern <2 år, 0,55 för pojkar i åldern 2 till <13 år och flickor i åldern 2 till 16 år och 0,7 för pojkar i åldern 13 till 16 år. Se dosering för vuxna för patienter äldre än 16 år.

k-värdena som erhålls är baserade på Jaffe-metoden för mätning av serumkreatinin och kan kräva korrigering när enzymatiska metoder används.

\*För lämpliga subpopulationer kan en minskning av k-värdet också vara nödvändigt (t ex hos pediatrika patienter med låg födelsevikt).

För barn med njurtransplantat ska den rekommenderade dosen i mg en gång dagligen ( $7 \times \text{BSA} \times \text{ClcrS}$ ) starta inom 10 dagar efter transplantationen och fortsätta till och med 200 dagar efter transplantationen.

För barn som erhållit ett organtransplantat förutom njure, ska den rekommenderade dosen i mg en gång dagligen ( $7 \times \text{BSA} \times \text{ClcrS}$ ) starta inom 10 dagar efter transplantationen och fortsätta till och med 100 dagar efter transplantationen.

Alla beräknade doser ska avrundas till närmaste 25 mg intervall för den faktiska dosen som ska ges. Den orala doseringssprutan är graderad i ml. En dos på 50 mg motsvarar 1 ml:

valganciklovirdos	Valcyte oral lösning som ska administreras
50 mg	1 ml
75 mg	1,5 ml
100 mg	2 ml
500 mg	10 ml

Om den uträknade dosen överstiger 900 mg ( $2 \times 9$  ml), ska den maximala dosen 900 mg ( $2 \times 9$  ml) administreras. Den orala lösningen är den läkemedelsform som är att föredra eftersom den gör det möjligt att administrera en dos som beräknats med ovanstående formel. Valcyte filmdragerade tabletter kan emellertid användas om den beräknade dosen är inom 10% av den tillgängliga dosen för tabletter och patienten kan svälja tabletter. Till exempel, om den beräknade dosen är mellan 405 mg och 495 mg kan en 450 mg tablett tas.

Det rekommenderas att monitorera serumkreatininnivåerna regelbundet och ta förändringar i längd och kroppsvikt i beaktande och anpassa dosen som det är lämpligt under profylaxperioden.

#### Särskilda doseringsföreskrifter

##### *Pediatrik population*

Dosering till barn som erhållit organtransplantat är individuell och baseras på patientens njurfunktion tillsammans med kroppsyta.

##### *Äldre patienter*

Säkerhet och effekt har inte fastställts för denna patientpopulation. Inga studier har genomförts på vuxna över 65 år. Då njurclearance minskar med stigande ålder bör Valcyte administreras till äldre patienter med särskild hänsyn till deras njurstatus (se tabell nedan).

##### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Serumkreatininnivåerna eller beräknat kreatininclearance skall kontrolleras regelbundet. Dosjustering bör göras utifrån värdet på kreatininclearance enligt nedanstående tabell (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Kreatininclearance (ml/min) kan relateras till serumkreatinin enligt följande formel:

$$\text{För män} = \frac{(140 - \text{ålder [år]}) \times (\text{kroppsvikt [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{serumkreatinin [mikromol/l]})}$$

För kvinnor = 0,85 x värdet för män

Clcr (ml/min)	Induktionsdos av valganciklovir	Underhålls-/profylaktisk dos av
---------------	---------------------------------	---------------------------------

		valganciklovir
≥ 60	900 mg två gånger dagligen	900 mg en gång dagligen
40 – 59	450 mg två gånger dagligen	450 mg en gång dagligen
25 – 39	450 mg en gång dagligen	225 mg en gång dagligen
10 – 24	225 mg en gång dagligen	125 mg en gång dagligen
<10	200 mg tre gånger per vecka efter dialys	100 mg tre gånger per vecka efter dialys

Dosering för patienter med nedsatt njurfunktion:

valganciklovidos	Valcyte oral lösning som ska administreras
125 mg	2,5 ml
225 mg	4,5 ml
450 mg	9 ml

*Patienter som genomgår hemodialys:*

Dosjustering är nödvändigt för patienter som genomgår hemodialys (Clcr <10 ml/min) (se avsnitt 4.4 och 5.2) och en doseringsrekommendation anges i tabellen ovan.

*Patienter med nedsatt leverfunktion:*

Säkerhet och effekt av Valcyte har inte fastställts hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

*Patienter med svår leukopeni, neutropeni, anemi, trombocytopeni och pancytopeni:*

Se avsnitt 4.4 innan behandling påbörjas. Om antalet blodkroppar minskar markant under behandling med Valcyte, bör behandling med hematopoetiska tillväxtfaktorer och/eller avbrott av behandlingen övervägas (se avsnitt 4.4).

#### Administreringssätt

Valcyte administreras oralt och bör, om möjligt, tas tillsammans med föda (se avsnitt 5.2).

*Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet*

Valcyte pulver till oral lösning måste beredas innan det administreras oralt. Två sprutor för oral administrering som är graderade upp till 10 ml (500 mg), med 0,5 ml-(25 mg) graderingar, medföljer. Det rekommenderas att patienter använder doseringssprutan. Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 4.4 och 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Valcyte är kontraindicerat hos patienter med överkänslighet mot valganciklovir, ganciklovir eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Valcyte är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.6).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Korsöverkänslighet

På grund av den likartade kemiska strukturen hos ganciklovir med den hos aciklovir och penciklovir, kan en korsöverkänslighetsreaktion mellan dessa läkemedel vara möjlig. Försiktighet ska därför iakttagas när Valcyte förskrivs till patienter med känd överkänslighet mot aciklovir eller penciklovir (eller mot deras prodrugs valaciclovir och famciclovir).

#### Försiktighetsåtgärder som ska vidtas före hantering

På grund av teratogena egenskaper skall Valcyte pulver och färdigberedd lösning hanteras med försiktighet. Inandning ska undvikas. Om pulvret eller lösningen kommer i direkt kontakt med hud ska området tvättas noggrant med tvål och vatten. Om lösningen kommer i ögonen ska ögonen genast sköljas noggrant med vatten.

#### Mutagenicitet, teratogenicitet, karcinogenicitet, fertilitet och antikonception

Innan behandling med valganciklovir påbörjas, skall patienterna informeras om de potentiella riskerna för fostret. I djurstudier har ganciklovir visat sig vara mutagen, teratogen, karcinogen och minskar fertiliteten. Valcyte skall därför betraktas som potentiellt teratogen och karcinogen hos människa med risk att orsaka fosterskador och cancer (se avsnitt 5.3). Baserat på kliniska och prekliniska studier anses det också sannolikt att Valcyte orsakar temporär eller permanent hämning av spermatogenesisen. Kvinnor i fertil ålder skall rådas att använda effektiv antikonception under behandling och i minst 30 dagar efter avslutad behandling. Män skall rådas att använda kondom under behandlingen, och ytterligare i minst 90 dagar, om det inte är säkert att den kvinnliga partnern inte riskerar att bli gravid (se avsnitt 4.6, 4.8 och 5.3).

Valganciklovir har potential att orsaka cancer och reproduktionstoxicitet på lång sikt.

#### Myelosuppression

Svår leukopeni, neutropeni, anemi, trombocytopeni, pancytopeni, benmärgssvikt och aplastisk anemi har observerats hos patienter som behandlats med Valcyte (och ganciklovir). Behandling skall inte sättas igång om det absoluta neutrofilantalet är färre än 500 celler/ $\mu$ l eller om antalet trombocyter är färre än 25000/ $\mu$ l eller om hemoglobinvärdet är lägre än 8 g/dl (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Vid förlängd profylax, längre än 100 dagar, bör risken för att utveckla leukopeni och neutropeni tas i beaktande (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.1).

Valcyte bör användas med försiktighet på patienter med tidigare hematologisk cytopeni eller en sjukdomshistoria med läkemedelsrelaterad hematologisk cytopeni och på patienter som får strålbehandling.

Det rekommenderas att komplett blodstatus tas och att trombocytvärdet kontrolleras regelbundet under behandlingen. Ytterligare blodkontroll kan vara befogad för patienter med nedsatt njurfunktion och hos barn, minst varje gång patienten besöker transplantationskliniken. Hos patienter som utvecklar svår leukopeni, neutropeni, anemi och/eller trombocytopeni rekommenderas att behandling med hematopoetiska tillväxtfaktorer och/eller dosuppehåll övervägs (se avsnitt 4.2 och 4.8).

#### Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion krävs dosjustering baserat på kreatininclearance (se avsnitt 4.2 och 5.2).

#### Användning med andra läkemedel

Kramper har rapporterats hos patienter som tar imipenem-cilastatin och ganciklovir. Valcyte skall inte tas tillsammans med imipenem-cilastatin såvida inte de förväntade fördelarna överväger de eventuella riskerna (se avsnitt 4.5).

Patienter som behandlas med Valcyte och (a) didanosin, (b) läkemedel som är kända för att vara benmärgshämmande (t.ex. zidovudin) eller (c) substanser som påverkar njurfunktionen skall kontrolleras noga avseende tecken på ökad toxicitet (se avsnitt 4.5).

Den kontrollerade kliniska studien med valganciklovir för profylaktisk behandling av CMV-sjukdom vid transplantation, som beskrivs i detalj i avsnitt 5.1 inkluderade inte lung- och tartransplanterade patienter. Därför är erfarenheten av dessa transplantationspatienter begränsad.

#### Kontrollerad diet

Detta läkemedel innehåller totalt 0,188 mg/ml natrium, d.v.s. är näst intill natriumfritt. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

#### Bensoesyra och bensoater (natriumbensoat)

Detta läkemedel innehåller 100 mg natriumbensoat i varje 12 g flaska, vilket motsvarar 1 mg/ml efter beredning. Bensoatsalt kan öka risken för gulsot (gulaktig hud och ögon) hos nyfödda (upp till 4 veckors ålder).

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Läkemedelsinteraktioner med valganciklovir

Interaktionsstudier med Valcyte *in vivo* har inte utförts. Eftersom valganciklovir fullständigt och snabbt metaboliseras till ganciklovir, förväntas samma läkemedelsinteraktioner med valganciklovir som de som är förenade med ganciklovir.

#### Läkemedelsinteraktioner med ganciklovir

##### Farmakokinetiska interaktioner

###### *Probenecid*

Probenecid som gavs tillsammans med oralt ganciklovir resulterade i en statistiskt signifikant minskning i njurclearance av ganciklovir (20%), vilket ledde till en statistiskt signifikant ökad exponering (40%). Dessa förändringar överensstämde med en interaktionsmekanism som involverar konkurrens om njurtubulär sekretion. Därför skall patienter som tar probenecid och valganciklovir kontrolleras noggrant för ganciklovirtoxicitet.

###### *Didanosin*

Plasmakoncentrationerna av didanosin visade sig följdriktigt öka när det gavs tillsammans med intravenöst ganciklovir. Vid intravenösa doser om 5 och 10 mg/kg/dygn observerades en ökning av AUC för didanosin med mellan 38 – 67% vilket bekräftar en farmakokinetisk interaktion vid samtidig administrering av dessa läkemedel. Det var ingen signifikant effekt på ganciklovirkoncentrationerna. Patienterna ska kontrolleras noggrant för didanosintoxicitet, t.ex. pankreatit (se avsnitt 4.4).

###### *Andra antivirala läkemedel*

Cytokrom P450-isoenzymerna är inte inblandat i ganciklovirs farmakokinetik. Därför förväntas inga farmakokinetiska interaktioner med proteashämmare och icke-nukleosid omvänd transkriptas hämmare.

#### Farmakodynamiska interaktioner

###### *Imipenem-cilastatin*

Kramper har rapporterats hos patienter som tar ganciklovir och imipenem-cilastatin samtidigt och en farmakodynamisk interaktion mellan dessa två läkemedel kan inte uteslutas. Dessa läkemedel skall inte användas samtidigt såvida inte de förväntade fördelarna överväger de eventuella riskerna (se avsnitt 4.4).

### *Zidovudin*

Både zidovudin och ganciklovir har potential att orsaka neutropeni och anemi. En farmakodynamisk interaktion kan uppkomma vid samtidig administrering av dessa läkemedel. Det kan hända att vissa patienter inte tolererar samtidig behandling med full dos (se avsnitt 4.4).

### *Möjliga läkemedelsinteraktioner*

Toxiciteten kan öka när ganciklovir/valganciklovir administreras samtidigt med andra läkemedel som är kända för att vara myelosuppressiva eller förknippas med nedsatt njurfunktion. Detta inkluderar nukleosider (t.ex. zidovudin, didanosin, stavudin) och nukleotidanaloger (t.ex. tenofovir, adefovir), immunsuppressiva läkemedel (t.ex. ciklosporin, takrolimus, mykofenolatmofetil), antineoplastiska läkemedel (t.ex. doxorubicin, vinblastin, vinkristin, hydroxiurea) och antiinfektiva läkemedel (trimetoprim/sulfa, dapson, amfotericin B, flucytosin, pentamidin). Därför ska samtidig användning av dessa läkemedel med valganciklovir endast övervägas om den möjliga nyttan överväger de möjliga riskerna (se avsnitt 4.4).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Preventivmetoder för män och kvinnor

Som en följd av den potentiella risken för reproduktionstoxicitet och teratogenicitet måste fertila kvinnor rådas att använda effektivt preventivmedel under behandlingen och i minst 30 dagar efter avslutad behandling. Manliga patienter måste rådas att använda kondom under behandlingen och i minst 90 dagar efter avslutad behandling med valganciklovir såvida det inte är säkert att den kvinnliga partnern inte riskerar att bli gravid (se avsnitt 4.4 och 5.3).

### Graviditet

Säkerheten för användning av Valcyte till gravida kvinnor har inte fastställts. Den aktiva metaboliten, ganciklovir, diffunderar lätt igenom den humana placentan. Baserat på den farmakologiska mekanismen för verkan samt reproduktionstoxiciteten som observerats i djurstudier med ganciklovir (se avsnitt 5.3), finns en teoretisk risk för fosterskadande effekt hos människa.

Valcyte ska inte användas vid graviditet, om inte den terapeutiska nyttan för modern överväger den potentiella risken för teratogen skada på fostret.

### Amning

Det är okänt om ganciklovir utsöndras i bröstmjölk hos människa, men möjligheten att ganciklovir utsöndras i bröstmjölk och orsakar allvarliga biverkningar hos ammade barn kan inte uteslutas. Djurdatal tyder på att ganciklovir utsöndras i mjölken till diande råttor. Därför måste amningen avbrytas under behandling med valganciklovir (se avsnitt 4.3 och 5.3).

### Fertilitet

En mindre klinisk studie med njurtransplanterade patienter som fick Valcyte för CMV-profylax i upp till 200 dagar visade att valganciklovir påverkade spermatogenesisen med minskad spermiedensitet och spermierörlighet. Mätningarna gjordes efter det att behandlingen avslutats. Denna effekt verkade vara reversibel och cirka sex månader efter att Valcyte avslutats återgick spermiedensiteten och spermierörligheten till nivåer jämförbara med de som observerats hos obehandlade kontrollpersoner.

I djurstudier med ganciklovir minskade fertiliteten hos han- och honnöss och har visats hämma spermatogenesisen och inducera testikelatrofi hos möss, råttor och hundar vid doser som anses kliniskt relevanta.

Baserat på kliniska och prekliniska studier anses det sannolikt att ganciklovir (och valganciklovir) kan orsaka temporär eller permanent hämning av human spermatogenes (se avsnitt 4.4 och 5.3).

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

Biverkningar såsom kramper, yrsel och förvirring har rapporterats vid användning av Valcyte och/eller ganciklovir. Om detta inträffar kan sådana effekter påverka patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

##### a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Valganciklovir är en prodrug av ganciklovir, och metaboliseras snabbt och fullständigt till ganciklovir efter oral administrering. De biverkningar som är kända från användning av ganciklovir kan förväntas förekomma även med valganciklovir. Alla biverkningar som observerats i kliniska studier med valganciklovir har tidigare observerats med ganciklovir. Därför är biverkningar som rapporterats med intravenöst eller oralt (läkemedelsformulering som inte längre är tillgänglig) ganciklovir eller med valganciklovir inkluderade i nedanstående tabell över biverkningar.

Hos patienter som behandlats med valganciklovir/ganciklovir är de allvarligaste och vanligaste biverkningarna hematologiska reaktioner och inkluderar neutropeni, anemi och trombocytopeni – se avsnitt 4.4.

Frekvenserna som presenteras i tabellen över biverkningar härrör från en poolad patientpopulation (n=1704) som fått underhållsbehandling med ganciklovir eller valganciklovir. Undantaget är anafylaktisk reaktion, agranulocytos och granulocytopeni, där frekvenserna härrör från erfarenhet efter marknadsintroduktionen. Biverkningarna är listade enligt MedDRAs klassificering av organsystem. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).

Den övergripande säkerhetsprofilen för ganciklovir/valganciklovir överensstämmer mellan HIV-populationen och populationen som fått transplanterat, förutom att näthinneavslossning endast rapporterats hos patienter med CMV-retinit. Det föreligger emellertid vissa skillnader i frekvens för vissa biverkningar. Valganciklovir förknippas med en högre risk för diarré jämfört med intravenöst ganciklovir. Feber, candidainfektion, depression, svår neutropeni (ANC  $< 500/\mu\text{l}$ ) och hudreaktioner har rapporterats oftare hos patienter med HIV. Njur- och leverrubbingar rapporteras oftare hos patienter som fått organtransplanterat.

##### b. Tabell över läkemedelsbiverkningar

Biverkning (MedDRA) Klassificering av organsystem	Frekvenskategori
<b>Infektioner och infestationer:</b>	
Candidainfektion inklusive oral candidainfektion	Mycket vanliga
Övre luftvägsinfektion	
Sepsis	Vanliga
Influensa	
Urinvägsinfektion	

<b>Biverkning (MedDRA) Klassificering av organsystem</b>	<b>Frekvenskategori</b>
Cellulit	
<b><i>Blodet och lymfsystemet:</i></b>	
Neutropeni	Mycket vanliga
Anemi	
Trombocytopeni	Vanliga
Leukopeni	
Pancytopeni	
Benmärgsdepression	Mindre vanliga
Aplastisk anemi	Sällsynta
Agranulocytos*	
Granulocytopeni*	
<b><i>Immunsystemet:</i></b>	
Överkänslighet	Vanliga
Anafylaktisk reaktion*	Sällsynta
<b><i>Metabolism och nutrition:</i></b>	
Aptitlöshet	Mycket vanliga
Viktminskning	Vanliga
<b><i>Psykiska störningar:</i></b>	
Depression	Vanliga
Förvirringstillstånd	
Oro	
Agitation	Mindre vanliga
Psykotisk sjukdom	
Onormala tankar	
Hallucinationer	
<b><i>Centrala och perifera nervsystemet:</i></b>	
Huvudvärk	Mycket vanliga
Sömnlöshet	Vanliga
Perifer neuropati	
Yrsel	
Parestesi	
Hypestesi	
Kramper	
Dysgeusi (smakstörning)	
Tremor	Mindre vanliga
<b><i>Ögon:</i></b>	
Synrubbing	Vanliga
Näthinneavlossning**	
Glaskroppsstörning	
Ögonvärk	
Konjunktivit	
Makulaödem	
<b><i>Öron och balansorgan:</i></b>	
Öronvärk	Vanliga
Dövhet	Mindre vanliga



<b>Biverkning (MedDRA) Klassificering av organsystem</b>	<b>Frekvenskategori</b>	
<b><i>Hjärtat:</i></b>		
Arytmier	Mindre vanliga	
<b><i>Blodkärlet:</i></b>		
Hypotoni	Vanliga	
<b><i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i></b>		
Hosta	Mycket vanliga	
Dyspné		
<b><i>Magtarmkanalen:</i></b>		
Diarré	Mycket vanliga	
Illamående		
Kräkning		
Buksmäta		
Dyspepsi	Vanliga	
Gasbildning		
Övre buksmäta		
Förstoppning		
Munsår		
Dysfagi		
Utspänd buk		
Pankreatit		
<b><i>Lever och gallvägar:</i></b>		
Förhöjt alkaliskt fosfatas i blod		Vanliga
Onormal leverfunktion		
Förhöjt aspartataminotransferas		
Förhöjt alaninaminotransferas		
<b><i>Hud och subkutan bindväv:</i></b>		
Dermatit	Mycket vanliga	
Nattliga svettningar	Vanliga	
Klåda		
Hudutslag		
Alopeci		
Torr hud	Mindre vanliga	
Urtikaria		
<b><i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i></b>		
Ryggsmäta	Vanliga	
Myalgi		
Artralgi		
Muskelkramper		
<b><i>Njurar och urinvägar:</i></b>		
Njurfunktionsnedsättning	Vanliga	
Minskat renalt kreatininclearance		
Ökat kreatinin i blod		
Njursvikt	Mindre vanliga	
Hematuri		
<b><i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i></b>		

<b>Biverkning (MedDRA) Klassificering av organsystem</b>	<b>Frekvenskategori</b>
Manlig infertilitet	Mindre vanliga
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</b>	
Pyrexia	Mycket vanliga
Trötthet	
Smärta	Vanliga
Frossa	
Sjukdomskänsla	
Asteni	
Bröstsmärta	Mindre vanliga

*\*Frekvenserna av dessa biverkningar härrör från erfarenhet efter marknadsintroduktionen*

*\*\*Näthinneavlossning har endast rapporterats hos HIV-patienter som behandlats för CMV-retinit*

### **Beskrivning av utvalda biverkningar**

#### *Neutropeni*

Risken för neutropeni är inte förutsägbar baserat på antalet neutrofiler innan behandlingen startar. Neutropeni uppkommer vanligen under den första eller andra veckan av induktionsbehandling. Antalet blodkroppar normaliseras vanligtvis inom 2 till 5 dagar efter att läkemedlet avslutats eller dosen minskats (se avsnitt 4.4).

#### *Trombocytopeni*

Patienter med lågt antal trombocyter innan behandlingen startar (<100 000/ $\mu$ l) har en ökad risk att utveckla trombocytopeni. Patienter med iatrogen immunsuppression på grund av behandling med immunsuppressiva läkemedel löper större risk att få trombocytopeni än patienter med AIDS (se avsnitt 4.4). Svår trombocytopeni kan förknippas med potentiellt livshotande blödning.

#### *Behandlingstidens eller indikationens inverkan på biverkningar*

Svår neutropeni (ANC <500/ $\mu$ l) ses oftare hos patienter med CMV-retinit (14%) som får behandling med valganciklovir, intravenöst eller oralt ganciklovir än hos patienter med organtransplantat som får valganciklovir eller oralt ganciklovir. Hos patienter som fått valganciklovir eller oralt ganciklovir i 100 dagar efter transplantationen var incidensen för svår neutropeni 5% hos patienter som fått valganciklovir och 3% hos patienter som fått oralt ganciklovir. Hos patienter som fått valganciklovir i 200 dagar efter transplantationen var incidensen för svår neutropeni 10%.

En större ökning av serumkreatinin sågs hos patienter som fått organtransplantat och som behandlades i 100 eller 200 dagar efter transplantationen med både valganciklovir eller oralt ganciklovir jämfört med patienter med CMV-retinit. Nedsatt njurfunktion förekommer emellertid ofta hos organtransplanterade patienter.

Den övergripande säkerhetsprofilen för Valcyte ändrades inte när profylaxbehandlingen förlängdes i upp till 200 dagar hos njurtransplanterade högriskpatienter. Leukopeni rapporterades med en något högre incidens hos gruppen som fick behandling i 200 dagar medan incidensen för neutropeni, anemi och trombocytopeni var likvärdig i båda grupperna.

#### **c. *Pediatrisk population***

Valcyte har studerats på 179 pediatrika patienter som fått organtransplantat och som löpte risk att utveckla CMV-sjukdom (i åldrarna 3 veckor till 16 år) och hos 133 nyfödda med symptomatisk kongenital

CMV-sjukdom (i åldrarna 2 till 31 dagar), med en exponering för ganciklovir som varierade mellan 2 till 200 dagar.

De vanligast rapporterade biverkningarna vid behandling i pediatrika kliniska prövningar var diarré, illamående, neutropeni, leukopeni och anemi.

Hos patienter som erhållit organtransplantat var den övergripande säkerhetsprofilen likvärdig hos barn jämfört med vuxna. Neutropeni rapporterades med en något högre incidens i de två studierna som utförts på pediatrika patienter med organtransplantat jämfört med vuxna. Det fanns dock inget samband mellan neutropeni och infektiösa biverkningar i den pediatrika populationen. En högre risk för cytopenier hos nyfödda och spädbarn motiverar noggrann kontroll av blodvärden hos dessa åldersgrupper (se avsnitt 4.4).

Hos njurtransplanterade pediatrika patienter förknippades inte förlängd exponering för valganciklovir upp till 200 dagar med en övergripande ökning av incidensen av biverkningar. Incidensen av allvarlig neutropeni (ANC <500/ $\mu$ l) var högre hos barn som fått njurtransplantat och som behandlades upp till 200 dagar jämfört med barn som behandlades upp till 100 dagar, att jämföra med vuxna patienter med njurtransplantat som behandlats upp till 100 dagar eller 200 dagar (se avsnitt 4.4).

Endast begränsade data finns tillgängliga för nyfödda och spädbarn med symtomatisk kongenital CMV-infektion som behandlats med Valcyte. Säkerheten verkar dock vara överensstämmande med den kända säkerhetsprofilen för valganciklovir/ganciklovir.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Erfarenhet av överdosering med valganciklovir och intravenöst ganciklovir

Det kan förväntas att en överdos av valganciklovir eventuellt skulle kunna resultera i förhöjd njurtoxicitet (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Rapporter om överdosering med intravenöst ganciklovir, några med dödlig utgång, har inkommit från kliniska studier samt efter lanseringen. I några av dessa fall har inga biverkningar rapporterats. Majoriteten av patienterna fick en eller flera av följande biverkningar:

- *Hematologisk toxicitet*: myelosuppression inkluderande pancytopeni, benmärgssvikt, leukopeni, neutropeni, granulocytopeni
- *Hepatotoxicitet*: hepatit, leverfunktionsrubbnings
- *Njurtoxicitet*: försämring av hematuri hos en patient med tidigare njurfunktionsnedsättning, akut njurskada, förhöjt kreatinin
- *Gastrointestinal toxicitet*: buksmärta, diarré, kräkningar
- *Neurotoxicitet*: generaliserad tremor, kramper

Hemodialys och hydratisering kan vara till nytta för att reducera blodplasmanivåerna hos patienter som får en överdos av valganciklovir (se avsnitt 5.2).

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, nukleosider och nukleotider exkl. omvänd transkriptashämmare, ATC-kod: J05A B14.

#### Verkningsmekanism

Valganciklovir är en L-valinsyraester (prodrug) av ganciklovir. Efter oral administrering metaboliseras valganciklovir snabbt och fullständigt till ganciklovir av tarm- och leveresteraser. Ganciklovir är en syntetisk analog av 2'-deoxiguanosin och hämmar replikation av herpesvirus *in vitro* och *in vivo*. Känsliga humanvirus inkluderar humant cytomegalovirus (HCMV), herpes simplex-virus-1 och -2 (HSV-1 och HSV-2), humant herpesvirus-6, -7 och -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barr-virus (EBV), varicella-zoster-virus (VZV) och hepatit B-virus (HBV).

Hos CMV-infekterade celler fosforyleras ganciklovir initialt till ganciklovirmonofosfat av virusproteinkinas, pUL97. Ytterligare fosforylering sker med hjälp av cellulära kinaser till ganciklovirtrifosfat, som sedan långsamt metaboliseras intracellulärt. Metabolism av trifosfat har visat sig förekomma i HSV- och HCMV-infekterade celler med halveringstider på 18 respektive mellan 6 och 24 timmar, efter avlägsnande av extracellulärt ganciklovir. Eftersom fosforyleringen i hög grad är beroende av viruskinas, sker fosforylering av ganciklovir huvudsakligen hos virusinfekterade celler.

Ganciklovirs virostatiska aktivitet beror på hämning av syntesen av virus-DNA genom: (a) kompetitiv hämning av inkorporering av deoxiguanosintrifosfat i DNA genom virusets DNA-polymeras, och (b) inkorporering av ganciklovirtrifosfat i virus-DNA, vilket medför att ytterligare förlängning av virus-DNA avbryts, eller blir mycket begränsad.

#### Antiviral aktivitet

Den antivirala aktiviteten *in vitro* mätt som IC<sub>50</sub> för ganciklovir mot CMV är inom området 0,08 µM (0,02 µg/ml) till 14 µM (3,5 µg/ml).

Valcytes kliniska antivirala effekt har påvisats vid behandling av AIDS-patienter med nyligen diagnostiserad CMV-retinit. Förekomsten av CMV-utsöndring i urin minskade från 46% (32/69) av patienterna vid studiestarten till 7% (4/55) av patienterna efter fyra veckors behandling med Valcyte.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### Vuxna patienter

###### *Behandling av CMV-retinit:*

Patienter med nyligen diagnostiserad CMV-retinit randomiserades i en studie för induktionsterapi med antingen Valcyte 900 mg (2 gånger dagligen) eller intravenöst ganciklovir 5 mg/kg (2 gånger dagligen). Andelen patienter med fotografisk progression av CMV-retinit vid vecka 4 var jämförbar i båda behandlingsgrupperna. Antalet patienter som förvärrades var 7/70 i gruppen som fick i.v. ganciklovir respektive 7/71 i valganciklovir-gruppen.

Efter induktionsbehandlingen fick samtliga patienter i denna studie underhållsbehandling med Valcyte i dosen 900 mg en gång dagligen. Medel- (median-) tiden från randomisering till progression av CMV-retinit

i den grupp som fick induktions- och underhållsbehandling med Valcyte var 226 (160) dagar, och i gruppen som fick induktionsbehandling med intravenöst ganciklovir och underhållsbehandling med Valcyte var den 219 (125) dagar.

*Profylax mot CMV-sjukdom vid transplantation:*

En dubbel-blind klinisk prövning har genomförts med hjärt-, lever- och njurtransplanterade patienter (lung- och magtarmtransplanterade patienter inkluderades inte i studien) med hög risk för CMV-sjukdom (D+/R-) som antingen fick Valcyte (900 mg 1 gång dagligen) eller oralt ganciklovir (1000 mg 3 gånger dagligen) med början inom 10 dagar och t.o.m. 100 dagar efter transplantation. Incidensen av CMV-sjukdom (CMV-syndrom + vävnadsinvasiv sjukdom) var under de första 6 månaderna efter transplantation 12,1% i Valcyte-armen (n=239) jämfört med 15,2% i armen med oralt ganciklovir (n=125). Den övervägande delen av fallen uppträdde efter avbrottet av profylax (efter dag 100) som i valganciklovir-armen i genomsnitt uppträdde senare än de i armen med oralt ganciklovir. Incidensen av akuta avstötningsepisoder under de första 6 månaderna var 29,7% hos patienter randomiserade till valganciklovir jämfört med 36,0% i armen med oralt ganciklovir, med en likvärdig incidens av transplantatförlust som uppträdde hos 0,8% av patienterna i varje arm.

En dubbel-blind, placebokontrollerad studie har genomförts på 326 njurtransplanterade patienter med hög risk för CMV-sjukdom (D+/R-) för att bedöma effekt och säkerhet av förlängt CMV-profylax med Valcyte från 100 till 200 dagar efter transplantation. Patienter randomiserades (1:1) att få Valcyte tabletter (900 mg en gång dagligen) inom 10 dagar t.o.m. 200 dagar efter transplantation eller t.o.m. 100 dagar efter transplantation följt av 100 dagar med placebo.

Andelen patienter som utvecklade CMV-sjukdom under de första 12 månaderna efter transplantation visas i tabellen nedan.

**Procent av njurtransplanterade patienter med CMV-sjukdom<sup>1</sup>, 12 månader ITT population <sup>A</sup>**

	<b>Valganciklovir 900 mg en gång dagligen 100 dagar (n=163)</b>	<b>Valganciklovir 900 mg en gång dagligen 200 dagar (n=155)</b>	<b>Skillnad mellan behandlings-grupper</b>
Patienter med bekräftad eller förmodad CMV-sjukdom <sup>2</sup>	71 (43,6%) [35,8% ; 51,5%]	36 (23,2%) [16,8% ; 30,7%]	20,3% [9,9% ; 30,8%]
Patienter med bekräftad CMV- sjukdom	60 (36,8%) [29,4% ; 44,7%]	25 (16,1%) 10,7% ; 22,9%]	20,7% [10,9% ; 30,4%]

<sup>1</sup> CMV-sjukdom definieras som antingen CMV-syndrom eller vävnadsinvasiv CMV. <sup>2</sup> Bekräftad CMV är ett kliniskt bekräftat fall av CMV-sjukdom. Patienter förmodades ha CMV-sjukdom om utvärdering vecka 52 saknades och om bekräftelse på CMV-sjukdom före denna tidpunkt saknades.

<sup>A</sup> Resultaten som sågs upp till 24 månader var i linje med resultaten upp till 12 månader: Bekräftad eller förmodad CMV-sjukdom var 48,5% i gruppen med behandling i 100 dagar jämfört med 34,2% i gruppen med behandling i 200 dagar; skillnaden mellan behandlingsgrupperna var 14,3% [3,2% ; 25,3%].

Signifikant färre njurtransplanterade högriskpatienter utvecklade CMV-sjukdom efter CMV-profylax med Valcyte t.o.m. 200 dagar efter transplantationen jämfört med patienter som fick CMV-profylax med Valcyte t.o.m. 100 dagar efter transplantationen.

Transplantatets överlevnad såväl som incidensen av biopsidokumenterad akut avstötning var likvärdig i båda behandlingsgrupperna. Transplantatets överlevnad vid 12 månader efter transplantationen var 98,2% (160/163) vid dosering i 100 dagar och 98,1% (152/155) vid dosering i 200 dagar. Upp till 24 månader efter transplantationen rapporterades ytterligare fyra fall av transplantatförlust, alla i gruppen med dosering i 100 dagar. Incidensen av biopsidokumenterad akut avstötning vid 12 månader efter transplantationen var 17,2% (28/163) vid dosering i 100 dagar och 11,0% (17/155) vid dosering i 200 dagar. Upp till 24 månader efter transplantationen har ytterligare ett fall rapporterats i gruppen med dosering i 200 dagar.

### Virusresistens

Virusresistens mot ganciklovir kan uppkomma under underhållsbehandling med valganciklovir genom vissa mutationer i viruskinasgenen (UL97), som svarar för monofosforylering av ganciklovir och/eller genom mutationer i viruspolymerasgenen (UL54). I kliniska isolat var sju vedertagna UL97-substitutioner, M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W, de vanligast rapporterade ganciklovirresistens-associerade substitutionerna. Virus som innehåller mutationer i UL97-genen är endast resistenta mot ganciklovir, medan virus med mutationer i UL54-genen är resistenta mot ganciklovir men kan eventuellt visa korsresistens även mot andra antivirala medel som också verkar på viruspolymeras.

### *Behandling av CMV-retinit:*

En genotypisk analys av CMV hos polymorfonukleära leukocyt (PMNL)-isolat från 148 patienter med CMV-retinit som inkluderats i en klinisk studie har visat att 2,2%, 6,5%, 12,8% och 15,3% innehåller UL97-mutationer efter 3, 6, 12 respektive 18 månaders behandling med valganciklovir.

### *Profylax mot CMV-sjukdom vid transplantation:*

#### Studie med aktivt jämförelseläkemedel

Resistens undersöktes genom genotypisk analys av CMV i PMNL-prov insamlade a) på dag 100 (vid slutet av profylax med studiemedicin) och b) vid fall av misstänkt CMV-sjukdom upp till 6 månader efter transplantation. Från de 245 patienterna randomiserade till att få valganciklovir fanns 198 prover från dag 100 tillgängliga för analys och i dessa observerades inga mutationer för ganciklovirresistens. Detta kan jämföras med 2 mutationer för ganciklovirresistens som detekterades i de 103 prover som testades (1,9%) från patienter i jämförelsearmen med oralt ganciklovir.

Av de 245 patienterna som randomiserades till att få valganciklovir, testades prover från 50 patienter med misstänkt CMV-sjukdom och inga mutationer för resistens observerades. Av de 127 patienterna som randomiserades till jämförelsearmen med ganciklovir, testades prover från 29 patienter med misstänkt CMV-sjukdom från vilka två mutationer för resistens observerades, vilket gav en incidens för resistens på 6,9%.

#### Förlängd profylaxstudie från 100 till 200 dagar efter transplantation

Genotypisk analys utfördes på UL54- och UL97-generna från virus extraherade från 72 patienter som uppfyllde kriterierna för resistensanalys: patienter med en positiv virusmängd (>600 kopior/ml) vid slutet av profylaxen och/eller patienter som hade bekräftad CMV-sjukdom upp till 12 månader (52 veckor) efter transplantationen. Tre patienter i varje behandlingsgrupp hade känd ganciklovir resistensmutation.

### Pediatrisk population

#### *Behandling av CMV-retinit:*

Den europeiska läkemedelsmyndigheten (the European Medicines Agency) har tagit bort kravet att utföra studier med Valcyte för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av infektion på grund av CMV hos patienter med nedsatt immunförsvar (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

#### *Profylax mot CMV-sjukdom vid transplantation:*

En fas II farmakokinetik- och säkerhetsstudie hos barn som erhållit organtransplantat (i åldrarna 4 månader till 16 år, n = 63) och som fick valganciklovir en gång dagligen i upp till 100 dagar enligt doseringsalgoritmen för barn (se avsnitt 4.2) visade en exponering som liknar den hos vuxna (se avsnitt 5.2). Uppföljningstiden efter behandling var 12 veckor. Status för CMV D/R serologi vid baseline var D+/R- hos 40%, D+/R+ hos 38%, D-/R+ hos 19% och D-/R- hos 3% av fallen. Förekomst av CMV-virus rapporterades hos 7 patienter. Biverkningarna som observerades liknade de hos vuxna (se avsnitt 4.8).

En fas IV tolerabilitetsstudie på pediatrika mottagare av njurtransplantat (i åldrarna 1 till 16 år, n=57) som fick valganciklovir en gång dagligen upp till 200 dagar enligt doseringsalgoritmen (se avsnitt 4.2) resulterade i en låg incidens av CMV. Uppföljningstiden efter behandling var 24 veckor. CMV D/R serologistatus vid studiestart var D+/R+ hos 45%, D+/R- hos 39%, D-/R+ hos 7%, D-/R- hos 7% och ND/R+ hos 2% av fallen. CMV viremi rapporterades hos 3 patienter och ett fall av CMV-syndrom misstänktes hos en patient men det bekräftades inte genom CMV PCR av centrallaboratoriet. De observerade biverkningarna var av liknande karaktär som de hos vuxna (se avsnitt 4.8).

Dessa data stödjer extrapolering av effektdata från vuxna till barn och ger doseringsrekommendationer för pediatrika patienter.

En fas I farmakokinetisk- och säkerhetsstudie hos hjärttransplanterade patienter (i åldrarna 3 veckor till 125 dagar, n=14) vilka erhöll en daglig singeldos med valganciklovir enligt doseringsalgoritmen för barn (se avsnitt 4.2) under två dagar i följd gav en exponering som liknade den hos vuxna (se avsnitt 5.2). Uppföljningstiden efter behandling var 7 dagar. Säkerhetsprofilen överensstämde med andra studier på barn och vuxna, även om patientantalet och exponeringen för valganciklovir var begränsad i denna studie.

#### *Kongenital CMV:*

Effekten och säkerheten av ganciklovir och/eller valganciklovir studerades på nyfödda och spädbarn med kongenital symtomatisk CMV-infektion i två studier.

I den första studien, studerades farmakokinetiken och säkerheten av en singeldos med valganciklovir (dosintervall 14-16-20 mg/kg/dos) hos 24 nyfödda barn (i åldrarna 8 till 34 dagar) med symtomatisk kongenital CMV-sjukdom (se avsnitt 5.2). De nyfödda barnen fick 6 veckors antiviral behandling, varav 19 av de 24 patienterna fick upp till 4 veckors behandling med oralt valganciklovir och under de återstående 2 veckorna fick de ganciklovir intravenöst. De 5 återstående patienterna fick ganciklovir intravenöst under den mesta delen av studietiden. I den andra studien studerades effekt och säkerhet vid sex veckors behandling jämfört med sex månaders behandling med valganciklovir hos 109 spädbarn i åldrarna 2 till 30 dagar med symtomatisk kongenital CMV-sjukdom. Alla spädbarn erhöll valganciklovir oralt i en dos om 16 mg/kg två gånger dagligen under 6 veckor. Efter 6 veckors behandling randomiserades spädbarnen 1:1 för fortsatt behandling med valganciklovir med samma dos eller att få matchande placebo för att fullfölja 6 månaders behandling.

Denna behandlingsindikation rekommenderas för närvarande inte för valganciklovir. Designen av studierna och resultaten som erhöles är alltför begränsade för att kunna dra riktiga slutsatser om effekt och säkerhet för valganciklovir.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Valganciklovirs farmakokinetiska egenskaper har utvärderats på HIV- och CMV-seropositiva patienter, patienter med AIDS och CMV-retinit och på organtransplanterade patienter.

Dosproportionalitet med avseende på AUC för ganciklovir efter administrering av valganciklovir inom dosområdet 450 till 2625 mg visades enbart då föda intogs samtidigt.

#### Absorption

Valganciklovir är en prodrug av ganciklovir. Den absorberas väl i mag-tarmkanalen och metaboliseras snabbt och fullständigt till ganciklovir i tarmväggen och levern. Systemexponeringen av valganciklovir är kortvarig och låg. Biotillgängligheten av ganciklovir från oral dosering av valganciklovir är cirka 60% över samtliga patientpopulationer som studerats och den resulterande exponeringen av ganciklovir är likartad den som efter intravenös administrering (se tabell nedan).

*Valganciklovir hos HIV-positiva, CMV-positiva patienter:*

Systemisk exponering hos HIV-positiva, CMV-positiva patienter efter administrering av ganciklovir och valganciklovir 2 gånger dagligen i en vecka är:

Parameter	Ganciklovir (5 mg/kg, i.v.) n = 18	Valganciklovir (900 mg, p.o.) n = 25	
		Ganciklovir	Valganciklovir
AUC (0 - 12 h) ( $\mu\text{g tim/ml}$ )	28,6 $\pm$ 9,0	32,8 $\pm$ 10,1	0,37 $\pm$ 0,22
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	10,4 $\pm$ 4,9	6,7 $\pm$ 2,1	0,18 $\pm$ 0,06

Effekten av ganciklovir som ökad tid till progression av CMV-retinit har visat sig korrelera med systemexponering (AUC).

*Valganciklovir hos organtransplanterade patienter:*

Systemexponering vid steady state av ganciklovir hos organtransplanterade patienter efter daglig oral administrering av ganciklovir och valganciklovir är:

Parameter	Ganciklovir (1000 mg 3 gånger dagligen) n = 82	Valganciklovir (900 mg 1 gång dagligen) n = 161
		Ganciklovir
AUC (0 - 24 h) ( $\mu\text{g tim/ml}$ )	28,0 $\pm$ 10,9	46,3 $\pm$ 15,2
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	1,4 $\pm$ 0,5	5,3 $\pm$ 1,5

Systemexponeringen av ganciklovir hos hjärt-, njur- och levertransplanterade mottagare var likartad efter oral administrering av valganciklovir enligt dosalgoritmen för renal funktion.

Efter administrering av valganciklovir som oral lösning var den erhållna systemexponeringen av ganciklovir likvärdig med tablettformuleringen.

*Effekt av födointag:*

När valganciklovir gavs tillsammans med föda och i den rekommenderade dosen 900 mg, sågs högre medelvärden av både AUC för ganciklovir (cirka 30%) och av C<sub>max</sub> för ganciklovir (cirka 14%), än vid fasta. Den interindividuella variationen i exponering av ganciklovir minskar också då Valcyte tas med föda. I kliniska studier har Valcyte endast administrerats tillsammans med föda. Därför rekommenderas att Valcyte administreras tillsammans med föda (se avsnitt 4.2).

Distribution

På grund av den snabba omvandlingen av valganciklovir till ganciklovir, fastställdes inte valganciklovirs proteinbindning. Distributionsvolymen vid steady state ( $V_d$ ) var 0,680  $\pm$  0,161 l/kg (n = 114) efter intravenös administrering av ganciklovir. För intravenöst ganciklovir, korrelerar distributionsvolymen med kroppsvikt med värden för distributionsvolym vid steady-state inom intervallet 0,54-0,87 l/kg. Ganciklovir penetrerar cerebrospinalvätskan. Bindning till plasmaproteiner var 1-2% över ganciklovirkoncentrationerna med 0,5 och 51  $\mu\text{g/ml}$ .

Metabolism

Valganciklovir metaboliseras snabbt och fullständigt till ganciklovir; inga andra metaboliter har detekterats. Ganciklovir i sig metaboliseras inte i någon större utsträckning.



### Eliminering

Efter dosering med oralt valganciklovir, hydrolyseras läkemedlet snabbt till ganciklovir. Ganciklovir elimineras från den systemiska cirkulationen genom glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion. Hos patienter med normal njurfunktion återfanns mer än 90% av intravenöst administrerat ganciklovir oförändrat i urinen inom 24 timmar. Efter administrering av valganciklovir till patienter med normal njurfunktion minskade ganciklovirs post-maximala plasmakoncentrationer av ganciklovir med en halveringstid i intervallet 0,4 till 2,0 timmar.

### Farmakokinetik i speciella patientgrupper

#### *Pediatrik population*

I en fas II farmakokinetik- och säkerhetsstudie hos barn som erhållit organtransplantat (i åldrarna 4 månader till 16 år, n=63) gavs valganciklovir en gång dagligen i upp till 100 dagar. Farmakokinetikparametrarna var likvärdiga för alla organtyper och åldersintervall och jämförbara med vuxnas. Populationsfarmakokinetisk modellering antydde att biotillgängligheten var cirka 60%. Clearance var positivt influerad av både kroppsytta och njurfunktion.

I en fas I farmakokinetisk- och säkerhetsstudie hos barn som erhållit hjärttransplantat (i åldrarna 3 veckor till 125 dagar, n=14) gavs valganciklovir en gång dagligen under två studiedagar. Populationsfarmakokinetiken uppskattade att medelvärdet för biotillgänglighet var 64%.

En jämförelse av resultaten från dessa två studier och de farmakokinetiska resultaten från den vuxna populationen visar att intervallen av  $AUC_{0-24\text{ h}}$  var likvärdiga över alla åldersgrupper, inklusive vuxna. Medelvärdena för  $AUC_{0-24\text{ h}}$  och  $C_{\text{max}}$  var också likvärdiga över alla pediatrika åldersgrupper <12 år, även om det fanns en trend av minskade medelvärden för  $AUC_{0-24\text{ h}}$  och  $C_{\text{max}}$  över hela det pediatrika åldersspannet, vilket föreföll att höra samman med ökande ålder. Denna trend var mer tydlig för medelvärden av clearance och halveringstid ( $t_{1/2}$ ). Detta kan emellertid förväntas eftersom clearance påverkas av förändringar i vikt, längd och njurfunktion i samband med att patienten växer, såsom indikeras av populationsfarmakokinetisk modellering.

Nedanstående tabell sammanfattar de modellberäknade  $AUC_{0-24}$  intervallen för ganciklovir från dessa två studier, liksom medelvärden och standardavvikelser för  $AUC_{0-24\text{ h}}$ ,  $C_{\text{max}}$ , CL och  $t_{1/2}$  för de relevanta åldersgrupperna för barn jämfört med data för vuxna:

PK Parameter	Vuxna*	Barn			
		< 4 månader (n = 14)	4 månader - ≤ 2 år (n=17)	> 2 - < 12 år (n=21)	≥ 12 år – 16 år (n=25)
$AUC_{0-24\text{h}}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
Intervall av $AUC_{0-24\text{h}}$	15,4 – 116,1	34 - 124	34 – 152	36 – 108	22 - 93
$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
Clearance (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

\* Utdrag från studierapport PV 16000

Dosering med Valcyte en gång dagligen i båda studierna som beskrivs ovan baserades på kroppsytta (Body Surface Area (BSA)) och kreatininclearance (CrCl) erhållen från en modifierad Schwartz-formel och räknades ut med doseringsalgoritmen som presenteras i avsnitt 4.2.

Farmakokinetiken för ganciklovir efter administrering med valganciklovir har också utvärderats i två studier på nyfödda och spädbarn med symtomatisk kongenital CMV-sjukdom. I den första studien fick 24 nyfödda barn i åldrarna 8 till 34 dagar 6 mg/kg ganciklovir intravenöst två gånger dagligen. Patienterna behandlades därefter med oralt valganciklovir där dosen med valganciklovir pulver till oral lösning varierade från 14 mg/kg till 20 mg/kg två gånger dagligen. Total behandlingstid var 6 veckor. En dos på 16 mg/kg två gånger dagligen med valganciklovir pulver till oral lösning gav en jämförbar ganciklovir-exponering som 6 mg/kg ganciklovir intravenöst två gånger dagligen till nyfödda. Exponeringen för ganciklovir som uppnåddes liknade också den effektiva dosen för vuxna som är 5 mg/kg intravenöst.

I den andra studien fick 109 nyfödda barn i åldrarna 2 till 30 dagar 16 mg/kg valganciklovir pulver till oral lösning två gånger dagligen under 6 veckor och därefter randomiserades 96 av 109 inkluderade patienter till att fortsätta få valganciklovir eller placebo under 6 månader. Medelvärdet för  $AUC_{0-12h}$  var lägre jämfört med medelvärdet för  $AUC_{0-12h}$  från den första studien. Följande tabell visar medelvärden för AUC,  $C_{max}$  och  $t_{1/2}$  inklusive standardavvikelser jämfört med data för vuxna:

PK Parameter	Vuxna		Barn (nyfödda och spädbarn)	
	5 mg/kg GAN Singeldos (n=8)	6 mg/kg GAN Två gånger dagligen (n=19)	16 mg/kg VAL Två gånger dagligen (n=19)	16 mg/kg VAL Två gånger dagligen (n = 100)
$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	25,4 ± 4,32	-	-	-
$AUC_{0-12h}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	-
$t_{1/2}$ (h)	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0,55	2,98 ± 1,26	2,98 ± 1,12

GAN = Ganciklovir, i.v. VAL = Valganciklovir, oralt

Dessa data är alltför begränsade för att dra några slutsatser angående effekt och doseringsrekommendationer till barn med kongenital CMV-infektion.

#### Äldre

Inga studier avseende farmakokinetiken för valganciklovir och ganciklovir har genomförts på vuxna äldre än 65 år (se avsnitt 4.2).

#### Patienter med nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för ganciklovir från en enstaka oral dos av 900 mg valganciklovir utvärderades hos 24 i övrigt friska individer med nedsatt njurfunktion,

Farmakokinetiska parametrar av ganciklovir från en enstaka oral dos av 900 mg Valcyte tabletter hos patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion:

Beräknat kreatininclearance (ml/min)	n	Skenbart clearance (ml/min) medelvärde ± SD	$AUC_{last}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) medelvärde ± SD	Halveringstid (timmar) medelvärde ± SD
--------------------------------------	---	---	---	--

51-70	6	249 ± 99	49,5 ± 22,4	4,85 ± 1,4
21-50	6	136 ± 64	91,9 ± 43,9	10,2 ± 4,4
11-20	6	45 ± 11	223 ± 46	21,8 ± 5,2
≤10	6	12,8 ± 8	366 ± 66	67,5 ± 34

SD= Standardavvikelse

Försämrad njurfunktion resulterade i minskat clearance av ganciklovir från valganciklovir med motsvarande ökning av den terminala halveringstiden. Därför krävs dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

#### *Patienter som genomgår hemodialys*

För patienter som genomgår hemodialys rekommenderas Valcyte pulver till oral lösning för att ge en individuellt anpassad dos (se avsnitt 4.2 och 4.4).

#### *Stabila levertransplanterade patienter*

Ganciklovirs farmakokinetik från valganciklovir hos stabila levertransplanterade patienter undersöktes i en öppen 4-delad cross-over studie (n=28). Biotillgängligheten av ganciklovir från valganciklovir, efter en enkeldos av 900 mg valganciklovir efter födointag var cirka 60%. Ganciklovir AUC<sub>0-24h</sub> var jämförbar med vad som uppnåddes med 5 mg/kg intravenöst ganciklovir hos levertransplanterade patienter.

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Säkerhet och effekt av Valcyte filmdragerade tabletter har inte undersökts hos patienter med nedsatt leverfunktion. Nedsatt leverfunktion bör inte påverka farmakokinetiken av ganciklovir eftersom ganciklovir utsöndras via njurarna och därför ges ingen speciell dosrekommendation.

#### *Patienter med cystisk fibros*

I en fas I farmakokinetisk studie på lungtransplanterade patienter med eller utan cystisk fibros (CF) fick 31 patienter (16 CF/15 utan CF) profylax med Valcyte 900 mg/dag efter transplantationen. Studien indikerade att cystisk fibros inte hade någon statistisk signifikant påverkan på den totala genomsnittliga systemiska exponeringen av ganciklovir hos lungtransplanterade patienter. Exponeringen av ganciklovir hos lungtransplanterade patienter var jämförbar med vad som visats vara effektivt vid profylax av CMV-sjukdom hos andra organtransplanterade patienter.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Valganciklovir är en prodrug till ganciklovir och därför är de effekter som observerats med ganciklovir lika för valganciklovir. Toxiciteten av valganciklovir i prekliniska säkerhetsstudier var densamma som den som setts med ganciklovir och inducerades vid exponeringsnivåer med ganciklovir som var jämförbara med, eller längre än, de som ges till människa som induktionsdos.

Fyndet var gonadotoxicitet (cellförlust i testiklar) och njurtoxicitet (uremi, degeneration av celler) som var irreversibla, myelotoxicitet (anemi, neutropeni, lymfocytopeni) och gastrointestinal toxicitet (nekros av slemhinneceller) som var reversibel.

Ganciklovir var mutagent i lymfomceller från mus och klastogent i däggdjursceller. Resultaten stämmer överens med den positiva karcinogenicitetsstudien på mus med ganciklovir. Ganciklovir är en potentiell karcinogen.

Ytterligare studier har visat att ganciklovir är teratogent, embryotoxiskt, hämmar spermatogenesisen (dvs försämrar fertiliteten hos hanar) och minskar fertiliteten hos honor.

Djurdata indikerar att ganciklovir utsöndras i bröstmjölken hos diande råttor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Povidon  
Fumarsyra  
Natriumbensoat (E211)  
Sackarinnatrium  
Mannitol

Tutti-frutti smakämne:  
Maltodextriner (majs)  
Propylenglykol  
Akaciagummi (E414) och naturliga smakämnen främst bestående av banan-, ananas- och persikosmak

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

Pulver till oral lösning: 3 år.  
Färdigberedd lösning: 49 dagar. Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.  
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Kartong innehållande en 100 ml barnstensfärgad glasflaska med ett barnsäkert polypropylenskruvlock med en insida av polyetylen, en låg-densitets-polyetylen flaskadapter och en plastpåse innehållande 2 polypropylen/polyetylen (cylinder/kolv) sprutor för oral administrering med gradering till 10 ml (500 mg), med graderingar om 0,5 ml (25 mg).

Varje flaska innehåller 12 g pulver till oral lösning. Efter beredning är mängden lösning 100 ml, som ger en användbar mängd på minst 88 ml.

Förpackningsstorlek: En flaska innehållande 12 g pulver.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Eftersom Valcyte anses vara en potentiell teratogen och karcinogen i människa ska försiktighet iakttas vid handhavandet av pulvret och den färdigberedda lösningen (se avsnitt 4.4). Undvik inandning och att pulver och lösning kommer i direkt kontakt med hud eller slemhinnor. Om sådan kontakt skulle inträffa tvätta noggrant med tvål och vatten. Om pulvret eller lösningen kommer i ögonen, skölj ögonen noggrant med vatten.

Det rekommenderas att Valcyte pulver till oral lösning bereds av farmaceut innan det ges till patient.

Beredning av lösning

1. Mät upp 91 ml vatten i ett graderat mätglas.
2. Avlägsna det barnsäkra locket, tillsätt vattnet till flaskan och stäng sedan flaskan med det barnsäkra locket. Skaka den stängda flaskan tills pulvret har lösts upp och det har blivit en klar, färglös till brun lösning.
3. Avlägsna det barnsäkra locket och tryck ner flaskadaptorn i flaskhalsen.
4. Stäng flaskan ordentligt med det barnsäkra locket. Detta säkerställer en korrekt inpassning av adaptorn i flaskan och en barnsäker förslutning.
5. Anteckna beredningsdatum för den färdigberedda lösningen på flaskans etikett (se avsnitt 6.3).

Det rekommenderas att använda engångshandskar när läkemedlet bereds och efter beredning när utsidan av flaskan/locket och bordet torkas av.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Roche Oy, PB 112, 02101 Esbo

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

22935

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 5. maj 2008

Datum för den senaste förnyelsen: 17. oktober 2013

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

17.12.2021

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Fimeas (Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet) webbplats [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).