

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valganciclovir Orion 450 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää valgansikloviirihydrokloridia, joka vastaa 450 mg valgansikloviiria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaaleanpunainen, soikion muotoinen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kohokuviona H-kirjain ja toisella puolella ”96”. Koko on 16,8 mm x 7,9 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Valganciclovir Orion on tarkoitettu sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttaman retiniitin aloitus- ja ylläpitohoitoon aikuisille potilaille, joilla on immuunikato (AIDS).

Valganciclovir Orion on tarkoitettu CMV-infektion estohoitoon CMV-negatiivisille elinsiirron saaneille aikuisille ja lapsille (syntymästä 18 vuoden ikäisiin), jotka ovat saaneet elinsiirteen CMV-positiiviselta luovuttajalta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Varoitus – annostussuosituksia on noudatettava tarkasti yliannostuksen välttämiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.9).

Valgansikloviiri metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti gansikloviiriksi peroraalisen annostelun jälkeen. Suun kautta otettava valgansikloviiriannos 900 mg kahdesti vuorokaudessa on terapeuttisesti samanarvoinen kuin laskimonsisäinen gansikloviiriannos 5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa.

Sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttaman retiniitin hoito

Aikuispotilaat

CMV-retiniitin aloitushoito:

Aktiivista CMV-retiniittiä sairastaville potilaille suositeltu annos on 900 mg valgansikloviiria (kaksi 450 mg:n Valganciclovir Orion -tablettia) kaksi kertaa vuorokaudessa 21 vuorokauden ajan. Tabletit on otettava mahdollisuuksien mukaan aterian yhteydessä. Pitempi aloitushoito saattaa suurentaa luuydintoksisuuden riskiä (ks. kohta 4.4).

CMV-retiniitin ylläpitohoito:

Aloitushoidon jälkeen tai potilaille, joilla on inaktiivinen CMV-retiniitti, suositeltu annos on 900 mg valgansikloviiria (kaksi 450 mg:n Valganciclovir Orion -tablettia) kerran vuorokaudessa. Tabletit on otettava mahdollisuuksien mukaan aterian yhteydessä. Jos potilaan retiniitti pahenee, aloitushoito voidaan uusida, mutta viruslääkeresistenssin mahdollisuus on otettava huomioon.

Ylläpitohoidon kesto pitää päättää yksilöllisesti.

Pediatriset potilaat

Vagansikloviirin 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 (kaksi 450 mg:n Valganciclovir Orion -tablettia) kerran vuorokaudessa alkaen 10 päivän kuluessa elinsiirtoleikkauksesta ja jatkuen siihen saakka, kunnes elinsiirrosta on kulunut 100 vuorokautta. Estohoitoa voidaan jatkaa, kunnes elinsiirrosta on kulunut 200 vuorokautta (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

Muun elinsiirteen kuin munuaisen saaneille potilaille suositeltu annos on 900 mg (kaksi 450 mg:n Valganciclovir Orion -tablettia) kerran vuorokaudessa alkaen 10 päivän kuluessa elinsiirtoleikkauksesta ja jatkuen siihen saakka, kunnes elinsiirrosta on kulunut 100 vuorokautta.

Tabletit on otettava mahdollisuuksien mukaan aterian yhteydessä.

Pediatriset potilaat

Valgansikloviirin 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 m², yhtälössä on käytettävä maksimiarvoa 150 ml/min/1,73 m²:

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

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

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 x BSA x 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 x BSA x Pt-Krea-Cl) 10 päivän kuluessa elinsiirtoleikkauksesta ja jatkuen siihen saakka, kunnes leikkauksesta on kulunut 100 päivää.

Kaikki lasketut annokset pitää pyöristää ylöspäin seuraavaan 25 mg:aan, jotta saadaan varsinainen annettava annos. Jos laskennallinen annos ylittää 900 mg, annetaan maksimiannos 900 mg. Oraaliliuksen käyttämistä suositellaan, koska sitä on mahdollista antaa edellä mainitun kaavan mukaisesti laskettuina annoksina. Valganciclovir Orion 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.

Erityiset annostusohjeet

Pediatriiset potilaat:

Elinsiirteen saaneiden pediatristen potilaiden annostus on yksilöllinen ja perustuu potilaan munuaistoimintaan sekä kehon pinta-alaan.

Ikäkkäät potilaat:

Lääkkeen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä. Yli 65-vuotiailla aikuisilla ei ole tehty tutkimuksia. Koska munuaisten toiminta heikkenee iän myötä, valgansikloviirin antamisessa iäkkäille pitää olla varovainen ja heidän munuaistensa toiminta pitää huomioida erityisesti (ks. edempänä oleva taulukko sekä kohta 5.2).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta:

Seerumin kreatiniinipitoisuuksia tai arvioitua kreatiniinipuhdistumaa on seurattava huolellisesti. Annostusta on muutettava kreatiniinipuhdistuman mukaan seuraavan taulukon mukaisesti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Arvioitu kreatiniinipuhdistuma (ml/min) voidaan laskea seerumin kreatiinista seuraavalla kaavalla:

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

Naiset = 0,85 × miesten arvo

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Valgansikloviirin aloitusannos	Valgansikloviirin ylläpito- ja estoannos
≥ 60	900 mg (kaksi tablettia) kaksi kertaa vuorokaudessa	900 mg (kaksi tablettia) kerran vuorokaudessa
40–59	450 mg (yksi tabletti) kaksi kertaa vuorokaudessa	450 mg (yksi tabletti) kerran vuorokaudessa
25–39	450 mg (yksi tabletti) kerran vuorokaudessa	450 mg (yksi tabletti) joka toinen vuorokausi
10–24	450 mg (yksi tabletti) joka toinen vuorokausi	450 mg (yksi tabletti) kaksi kertaa viikossa
< 10	ei suositella	ei suositella

Hemodialyysihoitoa saavat potilaat:

Hemodialyysipotilaille (kreatiniinipuhdistuma < 10 ml/min) ei voida antaa annossuositusta. Siksi Valganciclovir Orion kalvopäällysteisiä tabletteja ei saa käyttää näille potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta:

Valgansikloviiritablettien turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joilla on vaikea leukopenia, neutropenia, anemia, trombosytopenia ja pansytopenia:

Ks. kohta 4.4 ennen hoidon aloittamista.

Jos verisolujen määrä laskee huomattavasti valgansikloviirihoiton aikana, hoitoa hematopoeettisilla kasvutekijöillä ja/tai hoidon keskeyttämistä on harkittava (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Valgansikloviiri otetaan suun kautta ja mahdollisuuksien mukaan aterian yhteydessä (ks. kohta 5.2).

Jos lapsipotilas ei pysty nielemään Valganciclovir Orion kalvopäällysteisiä tabletteja, voidaan käyttää valgansikloviirijauhetta oraaliuosta varten.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Tabletteja ei saa jakaa eikä murskata. Koska valgansikloviiria pidetään ihmisille mahdollisesti teratogeenisena ja karsinogeenisena, rikkoutuneita tabletteja on käsiteltävä varovasti (ks. kohta 4.4). Rikkoutuneiden tai murskattujen tablettien joutumista suoraan iholle tai limakalvoille on vältettävä. Altistunut kohta on pestävä tarvittaessa huolellisesti saippualla ja vedellä ja silmät on huuhdeltava huolellisesti steriilillä vedellä tai tavallisella vedellä, jos steriiliä vettä ei ole saatavissa.

4.3 Vasta-aiheet

Valganciclovir Orion on vasta-aiheinen potilailla, jotka ovat yliherkkiä valgansikloviirille, gansikloviirille tai kohdassa 6.1 mainituille aputoimille.

Valganciclovir Orion on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ristiyliherkkyys

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

Mutageenisuus, teratogeenisuus, karsinogeenisuus, hedelmällisyys ja raskauden ehkäisy

Ennen valgansikloviirihoiton aloittamista potilaille on kerrottava mahdollisista riskeistä sikiölle. Eläinkokeissa on havaittu, että gansikloviiri on mutageeninen, teratogeeninen, aspermatogeeninen ja karsinogeeninen ja heikentää naaraiden hedelmällisyyttä. Valgansikloviiria on siksi pidettävä ihmisille mahdollisesti teratogeenisena ja karsinogeenisena aineena, joka mahdollisesti aiheuttaa sikiön epämuodostumia ja syöpiä (ks. kohta 5.3). Kliinisten ja non-kliinisten tutkimusten perusteella pidetään lisäksi todennäköisenä, että valgansikloviiri estää spermatogeneesin väliaikaisesti tai pysyvästi. Hedelmällisessä iässä olevia naisia on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 30 vuorokauden ajan hoidon jälkeen. Miehiä on neuvottava käyttämään mekaanista ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja vähintään 90 vuorokautta hoidon jälkeen, ellei ole täysin varmaa, ettei naispuolisella kumppanilla ole raskausriskiä (ks. kohdat 4.6, 4.8 ja 5.3).

Valgansikloviiri voi olla pitkällä aikavälillä karsinogeeninen ja aiheuttaa lisääntymistoksisuutta.

Luuydinlama

Valgansikloviirilla (ja gansikloviirilla) hoidetuilla potilailla on todettu vaikeaa leukopeniaa, neutropeniaa, anemiaa, trombosytopeniaa, pansytopeniaa, luuytimen vajaatoimintaa ja aplastista anemiaa. Hoitoa ei saa aloittaa, jos neutrofiilien absoluuttinen määrä on alle 500 solua/ μ l tai jos verihiutaleiden määrä on alle 25 000/ μ l tai jos hemoglobiinipitoisuus on alle 8 g/dl (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Jos estohoitoa jatketaan yli 100 vuorokautta, leukopenian ja neutropenian kehittymisen mahdollinen riski on otettava huomioon (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.1).

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä valgansikloviiria potilaille, joilla on hematologinen sytopenia tai aikaisemmin todettu lääkkeestä johtuva hematologinen sytopenia, tai sädehoitoa saaville potilaille.

Täydellisen verenkuvan ja verihiutaleiden määrän säännöllinen seuranta on suositeltavaa hoidon aikana. Hematologisen seurannan tehostaminen voi olla aiheellista potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, ja myös pediatriisilla potilailla. Seuranta tehdään vähintään joka kerta kun potilas käy elinsiirtoklinikalla. Hoitoa hematopoeettisilla kasvutekijöillä ja/tai hoidon keskeyttämistä on suositeltavaa harkita potilaille, joille kehittyy vaikea leukopenia, neutropenia, anemia ja/tai trombosytopenia (ks. kohta 4.2).

Hyötyosuuden ero oraalisen gansikloviiriannoksen jälkeen

Gansikloviirin hyötyosuus valgansikloviirin 900 mg:n kerta-annoksen jälkeen on noin 60 % ja 1 000 mg:n oraalisen gansikloviiriannoksen jälkeen (kapseleina otettuna) noin 6 %. Liialliseen gansikloviirialtistukseen voi liittyä hengenvaarallisia haittavaikutuksia. Siksi suositellaan, että annossuosituksia noudatetaan huolellisesti aloitushoidossa, aloitushoidosta ylläpitohoitoon siirryttäessä ja potilailla, jotka vaihtavat oraaliseen gansikloviirista valgansikloviiriin, koska gansikloviirikapseleita ei voi korvata valgansikloviirilla suhteessa 1:1. Gansikloviirikapseleista vaihtavia potilaita on varoitettava yliannostuksen vaarasta, jos he ottavat enemmän Valganciclovir Orion -tabletteja kuin lääkäri on määrännyt (ks. kohdat 4.2 ja 4.9).

Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, annostusta on muutettava kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Valgansikloviiri-tabletteja ei saa käyttää hemodialyysihoidosta saaville potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Muiden lääkkeiden käyttö

Kouristuksia on ilmoitettu esiintyneen imipeneemi-silastatiinia ja gansikloviiria ottavilla potilailla. Valgansikloviiria ei saa käyttää samanaikaisesti imipeneemi-silastatiinin kanssa, elleivät hoidon mahdolliset hyödyt ole suurempia kuin mahdolliset riskit (ks. kohta 4.5).

Potilaita, joita hoidetaan valgansikloviirilla ja (a) didanosiinilla, (b) lääkkeillä, joilla tiedetään olevan myelosuppressiivinen vaikutus (esimerkiksi tsidovudiinilla), tai (c) munuaisten toimintaan vaikuttavilla lääkkeillä, on seurattava tarkasti suurentuneen toksisuuden varalta (ks. kohta 4.5).

Kontrolloituun kliiniseen tutkimukseen, jossa käytettiin valgansikloviiria CMV-infektion estohoidossa elinsiirtopotilaille ja jonka tulokset on esitetty kohdassa 5.1, ei osallistunut keuhko- tai suolisierteen saaneita potilaita. Siksi lääkkeen käytöstä näille elinsiirtopotilaille on vain vähän kokemusta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset valgansikloviirin kanssa

Valgansikloviirilla ei ole tehty *in vivo* -yhteisvaikutustutkimuksia. Koska valgansikloviiri metaboloituu tehokkaasti ja nopeasti gansikloviiriksi, on odotettavissa, että gansikloviirin käytön yhteydessä havaittuja 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 tilastollisesti merkitsevään nousuun (40 %). Nämä muutokset johtuvat interaktiomekanismista, johon liittyy kilpailua erityyppisestä munuaistiehyissä. Siksi probenesidiä ja valgansikloviiria ottavia potilaita on seurattava tarkasti gansikloviirista aiheutuvan toksisuuden varalta.

Didanosini

Plasman didanosinipitoisuuksien havaittiin johdonmukaisesti nousseen yhdistelmähoidossa laskimonsisäisesti annetun gansikloviirin kanssa. Laskimoon annettujen annosten 5 mg/kg/vrk ja 10 mg/kg/vrk havaittiin suurentaneen didanosinin AUC-arvoa 38–67 %, joka vahvistaa, että näiden lääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä esiintyy farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Gansikloviiripitoisuuksissa ei havaittu merkittäviä muutoksia. Potilaita on seurattava huolellisesti didanosinista aiheutuvan toksisuuden, esim. haimatulehduksen varalta (ks. kohta 4.4).

Muut antiretroviraaliset lääkkeet

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

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Imipeneemi/silastatiini

Kouristuksia on raportoitu imipeneemia/silastatiinia ja gansikloviiria samanaikaisesti käyttävillä potilailla, siksi farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Näitä lääkeaineita 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 täysin annoksina (ks. kohta 4.4).

Mahdolliset lääkkeiden yhteisvaikutukset

Toksisuus saattaa suurentua, kun valgansikloviiria annetaan yhdessä muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan luuydinlammaa tai joihin tiedetään liittyvän munuaisten vajaatoimintaa. Tämä koskee nukleosideja (esim. tsidovudiini, didanosini, stavudini) ja nukleotidianalogeja (esim. tenofoviiri, adefoviiri), immunosuppressiivisia lääkkeitä (esim. siklosporiini, takrolimuusi, mykofenolaattimofetiili), syöpälääkkeitä (esim. doksorubisiini, vinblastiini, vinkristiini, hydroksiurea) ja infektio-lääkkeitä (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 imeytys

Ehkäisy miehille ja naisille

Mahdollisen lisääntymistoksisuuden ja teratogeenisuuden vuoksi naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, tulisi neuvoa käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 30 vuorokauden ajan hoidon jälkeen. Miespotilaiden tulisi huolehtia ehkäisystä käyttämällä kondomia valgansikloviirihoidon aikana ja vähintään 90 päivää hoidon jälkeen, ellei raskausriski ole täysin poissuljettu (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

Raskaus

Valgansikloviirin turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole varmistettu. Sen aktiivinen metaboliitti, gansikloviiri, läpäisee ihmisen istukan helposti. Sen farmakologisen vaikutusmekanismin ja gansikloviirilla tehdyissä eläinkokeissa havaitun lisääntymistoksisuuden perusteella (ks. kohta 5.3) on olemassa teoreettinen riski, että gansikloviiri on teratogeeninen ihmiselle.

Valgansikloviiritabletteja ei saa käyttää raskauden aikana, ellei terapeutinen hyöty äidille ole suurempi kuin mahdollinen teratogeeninen riski sikiölle.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö gansikloviiri ihmisen rintamaitoon, mutta mahdollisuutta, että gansikloviiri erittyy rintamaitoon ja aiheuttaa 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).

Hedelmällisyys

Valgansikloviiriä 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 valgansikloviirin lopettamisen 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

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Valgansikloviirin ja/tai gansikloviirin käytön yhteydessä on ilmoitettu esiintyneen kouristuksia, heitehuimausta ja sekavuutta. Jos näitä oireita esiintyy, ne voivat vaikuttaa potilaan valppauteen ja siten myös ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Valgansikloviiri on gansikloviirin aihiolääke, joka suun kautta otettuna metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti gansikloviiriksi. On odotettavissa, että gansikloviirin käyttöön liittyviä tunnettuja haittavaikutuksia esiintyy myös valgansikloviirin käytön yhteydessä. 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 = 1 704), joka sai ylläpitohoitona gansikloviiria tai valgansikloviiria. Poikkeuksen muodostavat anafylaktiset reaktiot, agranulosytoosi ja granulosityopeniaa, joiden esiintyvyydet perustuvat valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen. Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmäluokkien mukaisesti. Esiintyvyydet esitetään seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), 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 irtaumaa, jota on raportoitu vain HIV-potilailla, joilla on sytomegalovirusperäinen verkkokalvotulehdus. Tiettyjen haittavaikutusten esiintyvyydessä on kuitenkin joitakin eroja. Valgansikloviirin käyttöön liittyy suurempi ripulin riski verrattuna laskimonsisäiseen gansikloviiriin. Kuumetta, *Candida*-infektioita, masennusta, vaikea-asteista neutropeniaa (absoluuttinen neutrofiilimäärä $< 500/\mu\text{l}$) ja ihoreaktioita on raportoitu useammin HIV-potilailla. Munuaisten ja maksan toimintahäiriöitä on raportoitu useammin elinsiirron saaneilla.

b. Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä	Esiintyvyydsluokka
Infektiot:	
<i>Candida</i> -infektiot, mukaan lukien sammaset	Hyvin yleinen
Ylähengitystieinfektiot	
Sepsis	Yleinen
Influenssa	
Virtsatieinfektio	
Selluliitti	
Veri ja imukudos:	
Neutropenia	Hyvin yleinen
Anemia	
Trombosytopenia	Yleinen
Leukopenia	
Pansytopenia	
Luuytimen vajaatoiminta	Melko harvinainen
Aplastinen anemia	Harvinainen
Agranulosytoosi*	
Granulosityopenia*	
Immuunijärjestelmä:	
Yliherkkyys	Yleinen
Anafylaktinen reaktio*	Harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus:	
Heikentynyt ruokahalu	Hyvin yleinen
Painon lasku	Yleinen
Psyykkiset häiriöt:	
Masennus	Yleinen
Sekavuustila	

Ahdistuneisuus	
Agitaatio	Melko harvinainen
Psykoottiset häiriöt	
Poikkeava ajattelu	
Hallusinaatiot	
<i>Hermosto:</i>	
Päänsärky	Hyvin yleinen
Unettomuus	Yleinen
Perifeerinen neuropatia	
Heitehuimaus	
Parestesia	
Hypestesia	
Kouristukset	
Dysgeusia (makuhäiriöt)	
Vapina	Melko harvinainen
<i>Silmät:</i>	
Näkökyvyn heikkeneminen	Yleinen
Verkkokalvon irtauma**	
Lasiaiskellujat	
Silmäkipu	
Konjunktiviitti	
Makulaturvotus	
<i>Kuulo ja tasapainoelin:</i>	
Korvakipu	Yleinen
Kuuroutuminen	Melko harvinainen
<i>Sydän:</i>	
Sydämen rytmihäiriöt	Melko harvinainen
<i>Verisuonisto:</i>	
Hypotensio	Yleinen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i>	
Yskä	Hyvin yleinen
Hengenahdistus	
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	
Ripuli	Hyvin yleinen
Pahoinvointi	
Oksentelu	
Vatsakipu	
Ruoansulatushäiriöt	Yleinen
Ilmavaivat	
Ylävatsakipu	
Ummetus	

Suun haavaumat	
Nielemishäiriöt	
Vatsan pingottuneisuus	
Haimatulehdus	
<i>Maksa ja sappi:</i>	
Kohonnut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus	Yleinen
Maksan toimintahäiriö	
Kohonnut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus	
Kohonnut alaniiniaminotransferaasipitoisuus	
<i>Iho ja ihonalainen kudος:</i>	
Dermatiitti	Hyvin yleinen
Yöihkoilu	Yleinen
Kutina	
Ihottuma	
Hiustenlähtö	
Kuiva iho	Melko harvinainen
Urtikaria	
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	
Selkäkipu	Yleinen
Lihassärky	
Nivelsärky	
Lihaskrampit	
<i>Munuaiset ja virtsatie:</i>	
Munuaisten vajaatoiminta	Yleinen
Vähentynyt munuaisten kreatiniinipuhdistuma	
Kohonnut veren kreatiniinipitoisuus	
Munuaisten vajaatoiminta	Melko harvinainen
Hematuria	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat:</i>	
Miehen hedelmättömyys	Melko harvinainen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	
Kuume	Hyvin yleinen
Uupumus	
Kipu	Yleinen
Vilunväreet	
Huonovointisuus	
Voimattomuus	
Rintakehän kipu	Melko harvinainen

*Näiden haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen.

** Verkkokalvon irtoamisia on raportoitu vain AIDS-potilailla, jotka ovat saaneet hoitoa CMVretiniitiin.

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 ($< 100\,000/\mu\text{l}$), on tavanomaista suurempi trombosytopenian kehittymisen riski. Jos potilaalla on immunosuppressiivisesta lääkeshoidosta aiheutuva iatrogeeninen 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 ($\text{ANC} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$) 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 vaikea-asteisen 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.

Valgansikloviirin kokonaisturvallisuusprofiili ei muuttunut, kun estohoitoa jatkettiin aikuisilla korkean riskin munuaissirtopotilailla, 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. Pediatriset potilaat

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

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

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

Valgansikloviirialitistuksen pidentämiseen munuaissirteen saaneilla pediatrisilla potilailla enintään 200 vuorokauteen ei liittynyt haittavaikutusten ilmaantuvuuden yleistä lisääntymistä. Vaikea-asteisen neutropenian ($\text{ANC} < 500/\mu\text{l}$) ilmaantuvuus oli suurempi pediatrisilla munuaissirtopotilailla, jotka saivat hoitoa päivään 200 saakka, verrattuna hoitoa päivään 100 saakka saaneisiin pediatrisiin potilaisiin sekä

verrattuna aikuisiin munuaissiirtopotilaisiin, jotka saivat hoitoa päivään 100 tai päivään 200 saakka (ks. kohta 4.4).

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: 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 voi mahdollisesti johtaa suurentuneeseen 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 näistä tapauksista ei ilmoitettu haittavaikutuksia. Suurimmalla osalla potilaista ilmeni yksi tai useampi seuraavista haittavaikutuksista:

- *hematologinen toksisuus*: luuydinlama, mukaan lukien pansytopenia, luuytimen vajaatoiminta, leukopenia, neutropenia, granulocytopenia
- *maksatoksisuus*: hepatiitti, maksan toimintahäiriö
- *munuaistoksisuus*: hematurian paheneminen potilaalla, jonka munuaistoiminta on heikentynyt; akuutti munuaisten vajaatoiminta, kohonnut kreatiniiniarvo
- *maha-suolikanavan toksisuus*: vatsakipu, ripuli, oksentelu
- *neurotoksisuus*: yleistynyt vapina, kouristukset.

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 käänneisokopioijan estäjiä, ATC-koodi: J05A B14.

Vaikutusmekanismi:

Valgansikloviiri on gansikloviirin L-valyyliesteri (aihiolääke). Suun kautta otettuna valgansikloviiri metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti gansikloviiriksi suoliston ja maksan esteraasien avulla. Gansikloviiri on 2'-deoksiganosiinin synteettinen analogi, joka estää herpesvirusten replikaatiota *in vitro* ja *in vivo*. Valgansikloviirille herkkiä ihmisviruksia ovat 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-zostervirus (VZV) ja hepatiitti B -virus (HBV).

CMV:n infektoimissa soluissa viruksen proteiinkinaasi pUL97 fosforyloi gansikloviirin ensin monofosfaatiksi. Solun kinaasit fosforyloivat sen edelleen gansikloviirifosfaatiksi, joka sen jälkeen metaboloituu hitaasti solun sisällä. Trifosfaattimetaboliaa on havaittu HSV:n ja HCMV:n infektoimissa soluissa, joissa gansikloviirin puoliintumisaika on 18 tuntia (HSV) ja 6–24 tuntia (HCMV), sen jälkeen kun solunulkoisen gansikloviiri on poistettu. Koska fosforylaatio riippuu pitkälti viruskinaasista, gansikloviirin fosforylaatiota esiintyy pääasiassa viruksen infektoimissa soluissa.

Gansikloviirin virustaattinen vaikutus perustuu viruksen DNA-synteesin estoon kahdella mekanismilla: (a) gansikloviiri estää kilpailevasti viruksen DNA-polymeraasin katalysoimaa deoksiguanosiinifosfaatin liittymistä DNA:han, ja (b) gansikloviirifosfaatti liittyy viruksen DNA:han, jolloin DNA-ketjun pidentyminen loppuu tai on hyvin vähäistä.

Antiviraalinen vaikutus

Gansikloviirin antiviraalinen IC₅₀-arvo CMV:tä vastaan on *in vitro* 0,08–14 µM (0,02–3,5 µg/ml). Valgansikloviirin kliininen antiviraalinen teho on osoitettu sellaisten AIDS-potilaiden hoidossa, joilla oli äskettäin diagnosoitu CMV-retiniitti. Tutkittavista potilaista 46 % (32/69) eritti CMV:tä virtsaan tutkimuksen alussa, jaa neljä viikkoa kestäneen valgansikloviirihoiton jälkeen määrä laski 7 %:iin (4/55).

Kliininen teho ja turvallisuus

Aikuispotilaat

CMV-retiniitin hoito:

Eräässä tutkimuksessa potilaat, joilla oli äskettäin diagnosoitu CMV-retiniitti, satunnaistettiin kahteen ryhmään, joista toiselle annettiin aloitushoitona 900 mg valgansikloviiria kahdesti vuorokaudessa ja toiselle 5 mg gansikloviiria painokiloa kohden laskimonsisäisesti kahdesti vuorokaudessa. CMV-retiniitin valokuvaamalla todettu eteneminen oli neljän viikon kohdalla samankaltainen molemmissa hoitoryhmissä: laskimonsisäistä gansikloviiria saaneiden ryhmässä tauti oli edennyt 7 potilaalla 70:stä ja valgansikloviiria saaneiden ryhmässä 7 potilaalla 71:stä.

Aloitushoidon annostuksen jälkeen kaikille tämän tutkimuksen potilaille annettiin ylläpitohoitona 900 mg valgansikloviiria kerran vuorokaudessa. Keskimääräinen aika (mediaaniaika) satunnaistamishetkestä CMV-retiniitin etenemiseen oli valgansikloviiria sekä aloitus- että ylläpitohoitona saaneiden ryhmässä 226 (160) vuorokautta ja laskimonsisäistä gansikloviiria aloitushoitona sekä valgansikloviiria ylläpitohoitona saaneiden ryhmässä vastaavasti 219 (125) vuorokautta.

Elinsiirtopotilaiden CMV-infektion estohoito:

Kaksoissokkoutettuun, kaksoislumetekniikalla ja aktiivisen vertailuryhmän kanssa toteutettuun kliiniseen tutkimukseen osallistui sydämen-, maksan- ja munuaisensiirtopotilaita, joilla oli suuri CMV-infektion riski (D+/R-). Tutkimukseen ei osallistunut keuhko- tai suolisiirteiden saaneita potilaita. Tutkittavat saivat joko valgansikloviiria (900 mg kerran vuorokaudessa) tai suun kautta otettavaa gansikloviiria (1 000 mg kolmesti vuorokaudessa). Hoito aloitettiin 10 vuorokauden kuluessa elinsiirrosta ja jatkui, kunnes elinsiirrosta oli kulunut 100 vuorokautta. Ensimmäisten kuuden kuukauden kuluessa elinsiirron jälkeen CMV-infektion (oireellinen CMV-infektion + CMV-löydös kudoksesta) ilmaantuvuus oli 12,1 % valgansikloviirihaarassa (n = 239) verrattuna 15,2 %:iin suun kautta otettavaa gansikloviiria saaneiden haarassa (n = 125). Suurin osa tapauksista ilmeni estolääkityksen lopettamisen jälkeen (100. vuorokauden jälkeen) ja siten, että valgansikloviirihaarassa tapaukset ilmenivät keskimäärin myöhemmin kuin suun kautta otettavaa gansikloviiria saaneiden potilaiden haarassa. Akuutin hylkimisreaktion ilmaantuvuus ensimmäisten kuuden kuukauden aikana oli valgansikloviiriin satunnaistetuilla potilailla 29,7 %, suun kautta otettavaa gansikloviiria saaneiden haarassa 36,0 %. Siirteiden menettämisen ilmaantuvuus oli 0,8 % molemmissa haaroissa.

Eräiseen kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun tutkimukseen osallistui 326 munuaisensiirtopotilasta, joilla oli suuri CMV-infektion riski (D+/R-). Tutkimuksessa arvioitiin

valgansikloviirin tehoa ja turvallisuutta CMV-infektion estohoidossa, kun hoitoa pidennetään 100 vuorokaudesta 200 vuorokauteen elinsiirrosta. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan valgansikloviiritabletteja (900 mg kerran vuorokaudessa) 10 vuorokauden kuluessa elinsiirrosta joko 200 vuorokauden ajan elinsiirrosta tai 100 vuorokauden ajan elinsiirrosta. Jälkimmäisessä tapauksessa lääkitystä seurasi 100 vuorokauden lumelääkejakso.

Seuraavassa taulukossa esitetään niiden potilaiden osuudet, joille kehittyi CMV-infektio elinsiirtoa seuranneiden ensimmäisten 12 kuukauden aikana.

Niiden munuaisensiirtopotilaiden prosenttiosuus, joilla kehittyi CMV-infektio¹, 12 kuukauden ITT-populaatio^A

	Valgansikloviiri 900 mg kerran vuorokaudessa 100 vuorokautta (N = 163)	Valgansikloviiri 900 mg kerran vuorokaudessa 200 vuorokautta (N = 155)	Hoitoryhmien välinen ero
Potilaat, joilla on vahvistettu tai epäilty CMV-infektio ²	71 (43,6 %) [35,8 % ; 51,5 %]	36 (23,2 %) [16,8 % ; 30,7 %]	20,3 % [9,9 % ; 30,8 %]
Potilaat, joilla on vahvistettu CMV-infektio	60 (36,8 %) [29,4 % ; 44,7 %]	25 (16,1 %) [10,7 % ; 22,9 %]	20,7 % [10,9 % ; 30,4 %]

¹ CMV-infektion määritelmä: oireellinen CMV-infektio tai CMV-löydös kudoksista.

² Vahvistettu CMV on CMV-infektion kliinisesti varmistettu tapaus. Potilailla epäiltiin olevan CMV-infektio, jos arviointia ei tehty viikolla 52 eikä CMV:tä ollut vahvistettu ennen tätä ajankohtaa.

^A 24 kuukauden tulokset olivat linjassa 12 kuukauden tulosten kanssa: vahvistettu tai epäilty CMV-infektio havaittiin 48,5 %:lla potilaista, joita hoidettiin 100 vuorokautta, ja 34,2 %:lla potilaista, joita hoidettiin 200 vuorokautta; hoitoryhmien välinen ero oli 14,3 % [3,2 % ; 25,3 %].

Huomattavasti pienemmälle osalle suuren riskin munuaisensiirtopotilaista kehittyi CMV-infektio saatuaan valgansikloviiria CMV:n estohoitona 200 vuorokautta elinsiirron jälkeen verrattuna potilaisiin, jotka saivat valgansikloviiria CMV:n estohoitona 100 vuorokautta elinsiirron jälkeen.

Siirteen eloonjäämisprosentti ja akuutin, biopsialla varmistetun hylkäämisreaktion ilmaantuvuus oli samankaltainen molemmissa ryhmissä. Siirteen eloonjäämisprosentti 12 kuukautta elinsiirron jälkeen oli 98,2 % (160/163) 100 vuorokauden annostusohjelmassa ja 98,1 % (152/155) 200 vuorokauden annostusohjelmassa. Enimmillään 24 kuukautta elinsiirron jälkeen ilmoitettiin lisäksi neljä uutta siirteen menettämistapausta, kaikki 100 vuorokauden annostusryhmästä. Akuutin, biopsialla varmistetun hylkäämisreaktion ilmaantuvuus 12 kuukautta elinsiirron jälkeen oli 17,2 % (28/163) 100 vuorokauden annostusohjelmassa ja 11,0 % (17/155) 200 vuorokauden annostusohjelmassa. Enimmillään 24 kuukautta elinsiirron jälkeen ilmoitettiin lisäksi yksi uusi tapaus 200 vuorokauden annostusryhmästä.

Virusresistenssi

Gansikloviirille resistenttejä viruksia 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 viruksen polymeraasiin vaikuttaville viruslääkkeille.

CMV-retiniitin hoito:

Yhdessä kliinisessä tutkimuksessa tehty genotyyppianalyysi 148 CMV-retiniittipotilaan polymorfonukleaaristen leukosyyttien (PMNL) isolaattien CMV:stä 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.

Elinsiirtopotilaiden CMV-infektion estohoito:

Tutkimus, jossa käytettiin aktiivista vertailuryhmää

Resistenssiä selvitettiin genotyyppianalyysillä, jolla tutkittiin PMNL-näytteiden CMV:tä, kun näytteet oli otettu i) tutkimuksen 100. vuorokautena (kun estohoito tutkimuslääkkeellä oli lopetettu) ja ii) tapauksissa, joissa epäilty CMV-infektio ilmaantui kuuden kuukauden kuluessa elinsiirrosta. Niitä 245 potilaalta, jotka satunnaistettiin saamaan valgansikloviiria, testaukseen oli käytettävissä 198 näytettä 100. vuorokautena. Näytteissä ei havaittu gansikloviiriresistenssimutaatioita. Tutkimuksen vertailevassa haarassa potilaat saivat gansikloviiria suun kautta, ja näiltä potilailta testattiin 103 näytettä, joista kahdesta (1,9 %:sta) löytyi gansikloviiriresistenssimutaatioita.

Niistä 245 potilaasta, jotka satunnaistettiin saamaan valgansikloviiria, tutkittiin näytteet 50 potilaalta, joilla oli epäilty CMV-infektio. Näytteistä ei löydetty resistenssimutaatioita. Gansikloviiria saaneeseen vertailuhaaraan satunnaistettiin yhteensä 127 potilasta. Näytteitä tutkittiin heistä 29 potilaalta, joilla oli epäilty CMV-infektio, ja näistä näytteistä löydettiin kaksi resistenssimutaatiota. Resistenssin ilmaantuvuus oli näin ollen 6,9 %.

Tutkimus, jossa estohoitoa pidennettiin 100 vuorokaudesta 200 vuorokauteen elinsiirron jälkeen

Genotyyppianalyysi tehtiin 72 potilaalta eristetyn viruksen UL54- ja UL97-geeneille. Potilaat täyttivät resistenssianalyysin kriteerit, jotka olivat positiivinen viruskuorma (> 600 kopiota/ml) estohoidon päättyessä ja/tai varmistettu CMV-infektio enimmillään 12 kuukautta (52 viikkoa) elinsiirron jälkeen. Molemmissa hoitoryhmissä kolmella potilaalla tiedettiin olevan gansikloviiriresistenssimutaatio.

Pediatriset potilaat

CMV-retiniitin hoito

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset valgansikloviirin 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 kuukaudesta 16 vuoteen, n = 63) annettiin valgansikloviiria kerran vuorokaudessa enintään 100 vuorokauden ajan tietyn pediatrisia potilaita koskevan annostusalgoritmin 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) lähtötilanteessa oli D+/R- 40 %, D+/R+ 38 %, D-/R+ 19 % ja D-/R- 3 %. Seitsemällä potilaalla ilmoitettiin olevan CMV-virus. Havaitut haittavaikutukset olivat luonteeltaan samankaltaisia kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8).

Siedettävyyttä selvittäneessä faasin IV tutkimuksessa pediatrisilla munuaissiirtopotilaille (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 annossuosituksen 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 pediatria 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 pediatria potilailla ja aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa oli yhdenmukainen, mutta potilasmäärä ja valgansikloviirialtistus olivat tässä tutkimuksessa pienet.

Synnyttäminen CMV

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

Ensimmäisessä tutkimuksessa tutkittiin valgansikloviirin kerta-annoksen (annosvaihtelu 14, 16, 20 mg/kg/annos) farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta 24 vastasyntyneellä (iältään 8–34 päivää), joilla oli oireellinen synnyttäminen CMV-infektio (ks. kohta 5.2). Vastasyntyneet saivat antiviraalista hoitoa 6 viikon ajan siten, että 19:ää potilasta 24:stä hoidettiin ensin 4 viikkoa oraalilla valgansikloviirilla, minkä jälkeen he saivat gansikloviiria laskimonsisäisesti 2 viikon ajan. Loput 5 potilasta saivat laskimonsisäistä gansikloviiria suurimman osan tutkimusjaksosta. Toisessa tutkimuksessa tehoa ja turvallisuutta verrattiin kuuden viikon ja kuuden kuukauden valgansikloviirihoiton aikana 109 iältään 2–30 päivän ikäisellä imeväisellä, joilla oli oireinen synnyttäminen 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 käyttöaihetta ei tällä hetkellä suositella valgansikloviirille. Tutkimusasettelu ja saadut tulokset ovat liian rajalliset, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä valgansikloviirin tehosta ja turvallisuudesta.

5.2 Farmakokinetiikka

Valgansikloviirin farmakokinetiikkaa on tutkittu HIV- ja CMV-seroposiivisilla potilailla, AIDS-potilailla, joilla on CMV-retiniitti, sekä elinsiirtopotilailla.

Annoksen verrannollisuutta gansikloviirin AUC-arvoon tutkittiin antamalla ruokailun yhteydessä valgansikloviiriannoksia, jotka vaihtelivat 450 mg:sta 2 625 mg:aan.

Imeytyminen

Valgansikloviiri on gansikloviirin aihiolääke. Se 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 hyötyosuus on noin 60 % koko tutkimuksessa potilaspopulaatiossa, ja saavutettu gansikloviirialtistus on samankaltainen kuin gansikloviirin laskimonsisäisen annon jälkeen (ks. alla olevat tiedot). Vastaavasti gansikloviirin hyötyosuus on 6–8 % oraalisen 1 000 mg:n (kapseleina otetun) gansikloviiriannoksen jälkeen.

HIV- ja CMV-positiivisille potilaille annettu valgansikloviiri:

HIV- ja CMV-positiivisten potilaiden systeeminen altistus, kun gansikloviiria ja valgansikloviiria on annettu kaksi kertaa vuorokaudessa yhden viikon ajan:

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 _{max} (µg/ml)	10,4 ± 4,9	6,7 ± 2,1	0,18 ± 0,06

Gansikloviirin tehon, joka mitataan kykynä pidentää CMV-retiniitin etenemiseen kuluvaan aikaan, on osoitettu korreloivan systeemisen altistuksen (AUC) kanssa.

Elinsiirtopotilaille annettu valgansikloviiri:

Elinsiirtopotilaiden vakaan tilan systeeminen altistus suun kautta otettavan gansikloviirin ja valgansikloviirin päivittäisen annon jälkeen:

Muuttuja	Gansikloviiri (1 000 mg 3 kertaa vrk:ssa) 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 _{max} (µg/ml)	1,4 ± 0,5	5,3 ± 1,5

Gansikloviirin systeeminen altistus oli samankaltainen sydämen-, munuaisen- ja maksansiirtopotilailla munuaistoiminnan mukaisen annostusalgorithmien mukaisen, suun kautta otetun valgansikloviiriannoksen jälkeen.

Ruoan vaikutus:

Kun valgansikloviirin suositusannos 900 mg annettiin aterian yhteydessä, sekä gansikloviirin keskimääräinen AUC-arvo (noin 30 %) että gansikloviirin keskimääräinen C_{max}-arvo (noin 14 %) nousivat verrattuna paastotilanteeseen. Lisäksi gansikloviiri-altistuksen yksilöllinen vaihtelu pienenee, kun valgansikloviiri otetaan aterian yhteydessä. Kliinisissä tutkimuksissa valgansikloviiri annettiin vain ruoan kanssa. Siksi valgansikloviiri on suositeltavaa ottaa aterian yhteydessä (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen:

Koska valgansikloviiri muuttuu nopeasti gansikloviiriksi, valgansikloviirin sitoutumista proteiineihin ei ole määritetty. Gansikloviirin vakaan tilan jakautumistilavuus (V_d) oli laskimonsisäisen annon jälkeen 0,680 ± 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 aivoselkäydinnesteeseen. Gansikloviiripitoisuuksilla 0,5–51 µg/ml plasman proteiineihin sitoutui 1–2 %.

Biotransformaatio

Valgansikloviiri metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti 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 erityisissä kliinisissä tilanteissa

Pediatriset potilaat

Farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta selvittävässä faasin II tutkimuksessa, johon osallistui elinsiirteiden saaneita lapsipotilaita (iältään 4 kuukaudesta 16 vuoteen, n = 63), annettiin valgansikloviiria kerran vuorokaudessa 100 vuorokauden ajan. Farmakokineettiset muuttujat olivat samankaltaiset elinsiirteestä ja iästä riippumatta ja verrattavissa aikuisten muuttujiin. Populaatiofarmakokineettinen mallinnus viittasi siihen, että 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 pediatriassa ikäryhmissä, vaikka AUC_{0-24h} - ja C_{max} -arvojen keskiarvot yleensä pienenivätkin kaikissa pediatriassa ikäryhmissä, mikä vaikutti olevan yhteydessä iän lisääntymiseen. Tällainen muutos oli puhdistuman ja puoliintumisajan ($t_{1/2}$) 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 arvioituista gansikloviirin AUC_{0-24h} -arvoista sekä AUC_{0-24h} -, C_{max} -, CL- ja $t_{1/2}$ -arvojen keskiarvoista ja keskihajonnasta tutkituissa pediatrien potilaiden ikäryhmissä verrattuna aikuisten arvoihin:

PK-muuttuja	Aikuiset*	Pediatriiset potilaat			
		< 4 kuukautta (n = 14)	4 kuukautta – ≤ 2 vuotta (n = 17)	> 2 – < 12 vuotta (n = 21)	≥ 12 vuotta – 16 vuotta (n = 25)
AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	46,3 ± 15,2 (n = 160)	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
AUC_{0-24h} -arvon vaihteluväli	15,4–116,1	34–124	34–152	36–108	22–93
C_{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
Puhdistuma (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

* Tiedot otettu tutkimusraportista PV 16000

Edellä kuvattu kerran vuorokaudessa annetun valgansikloviiriannoksen suuruus perustui kummassakin tutkimuksessa kehon pinta-alaan (BSA) ja modifoidulla Schwartzin kaavalla saatuun kreatiniinin puhdistumaan (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 kahdesti vuorokaudessa. Tämän jälkeen potilaita hoidettiin suun kautta annettavalla valgansikloviirilla (jauheella oraaliiliuosta varten), jonka annostus oli 14 mg/kg–20 mg/kg kahdesti vuorokaudessa, ja hoidon kokonaiskesto oli 6 viikkoa. Valgansikloviirin (jauheen oraaliiliuosta varten) annos 16 mg/kg kahdesti vuorokaudessa johti vastasyntyneillä samanlaiseen gansikloviiriälistukseen, joka saatiin aikaan laskimonsisäisellä gansikloviiriannoksella 6 mg/kg kahdesti vuorokaudessa. Sillä saavutettiin myös samankaltainen gansikloviiriälistus kuin aikuisten laskimonsisäisellä annoksella 5 mg/kg.

Toisessa tutkimuksessa 109 vastasyntynyttä (iältään 2–30 päivää) sai 16 mg/kg valgansikloviiria jauheena oraaliiliuosta 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_{0-12h} -arvo oli kuitenkin pienempi verrattuna ensimmäisen tutkimuksen AUC_{0-12h} -arvoihin. Seuraavassa taulukossa esitetään AUC -, C_{max} - ja $t_{1/2}$ -arvojen keskiarvot ja keskihajonnat verrattuna aikuisten tietoihin:

PK-muuttuja	Aikuiset	Pediatriiset potilaat (vastasyntyneet ja imeväiset)		
		6 mg/kg GAN kahdesti vuorokaudessa (n = 19)	16 mg/kg VAL kahdesti vuorokaudessa (n = 19)	16 mg/kg VAL kahdesti vuorokaudessa (n = 100)
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	25,4 ± 4,32	–	–	–
AUC_{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 = gansikloviiri laskimoon
VAL = valgansikloviiri suun kautta

Nämä tiedot ovat liian rajalliset, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä tehosta tai antaa annostussuosituksia lapsipotilaille, joilla on synnynnäinen CMV-infektio.

Iäkkäät 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.

Gansikloviirin farmakokineettiset parametrit suun kautta otetun valgansikloviirin (tabletti, 900 mg:n kerta-annos) jälkeen potilailla, joilla on eriasteista munuaisten vajaatoimintaa:

Arvioitu kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	N	Näennäinen puhdistuma (ml/min), keskiarvo ± keskihajonta	AUClast (µg·h/ml), keskiarvo ± keskihajonta	Puoliintumisaika (tuntia), keskiarvo ± keskihajonta
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).

Hemodialyysihoitoa saavat potilaat

Hemodialyysipotilaille ei voida antaa Valganciclovir Orion 450 mg sisältävien kalvopäällysteisten tablettien annossuosituksia. Tämä johtuu siitä, että näiden potilaiden tarvitsema yksittäinen annos on pienempi kuin tabletin vahvuus 450 mg. Siksi Valganciclovir Orion kalvopäällysteisiä tabletteja ei saa käyttää näiden potilaiden hoitoon (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_{0-24h}-arvo oli verrannollinen sen arvon kanssa, joka todettiin 5 mg/kg gansikloviiria laskimoon saaneilla maksansiirtopotilailla.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Valgansikloviiri-tablettien turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Maksan vajaatoiminta ei vaikuttane merkittävästi gansikloviirin farmakokinetiikkaan, koska se erittyy 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 valgansikloviiriä 900 mg/vrk. Tutkimus osoitti, että kystisellä fibroosilla ei ollut keuhkosiirtopotilailla tilastollisesti

merkitsevää vaikutusta gansikloviirin keskimääräiseen systeemiseen kokonaisaltistukseen. Keuhkonsiirtopotilaiden 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

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (tyyppi 101 ja tyyppi 102)

Krospovidoni (tyyppi B)

Povidoni (K-30)

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi (3 cP, 6 cP)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 400

Polysorbaatti 80

Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kalvopäällysteiset Valganciclovir Orion -tabletit ovat saatavissa läpipainopakkauksessa (polyamidi-alumiini-PVC/alumiini) ja HDPE-pullossa, jossa on polypropeenikorkki ja täytevanua.

Pakkauskoot:

Läpipainopakkaukset: 10, 30, 60 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-pakkaukset: 60 ja 1 000 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valetta Water Front
Floriana FRN 1913
Malta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

31874

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.1.2015

Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 8.10.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.1.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Valganciclovir Orion 450 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller valganciclovirhydroklorid motsvarande 450 mg valganciclovir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Rosa, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter med ”H” tryckt på ena sidan och på andra sidan ”96”. Storleken är 16,8 mm x 7,9 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Valganciclovir Orion 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).

Valganciclovir metaboliseras snabbt och fullständigt till ganciclovir efter oral dosering. Oralt valganciclovir 900 mg 2 gånger dagligen är terapeutiskt ekvivalent med i.v. ganciclovir 5 mg/kg 2 gånger dagligen.

Behandling av cytomegalovirus (CMV) retinit

Vuxna patienter

Induktionsbehandling vid CMV-retinit:

För patienter med aktiv CMV-retinit är den rekommenderade dosen 900 mg valganciclovir (Valganciclovir Orion 450 mg 2 tabletter) två gånger dagligen i 21 dagar och bör, om möjligt, tas tillsammans med föda. 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 valganciclovir (Valganciclovir Orion 450 mg 2 tabletter) en gång dagligen och bör, om möjligt, tas tillsammans med föda. 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 av valganciclovir 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 (Valganciclovir Orion 450 mg 2 tabletter) 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 (Valganciclovir Orion 450 mg 2 tabletter) en gång dagligen, med början inom 10 dagar efter transplantation och t.o.m. 100 dagar efter transplantation.

Om möjligt ska tabletterna tas tillsammans med föda.

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 valganciclovir en gång dagligen baserad på kroppsytan (Body Surface Area, BSA) och kreatininclearance (Clcr) erhållen från Schwartz-formel (ClcrS) 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 m², ska ett maximalt värde på 150 ml/min/1,73 m² 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.

De k-värden 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. Om den uträknade dosen överstiger 900 mg, ska den maximala dosen 900 mg 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. Valganciclovir Orion 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 övervaka 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 kroppsytan.

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 valganciclovir administreras till äldre patienter med särskild hänsyn till deras njurstatus (se tabell nedan). Se avsnitt 5.2.

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 valganciclovir	Underhålls-/profylaktisk dos av valganciclovir
≥ 60	900 mg (2 tabletter) två gånger dagligen	900 mg (2 tabletter) en gång dagligen
40–59	450 mg (1 tablett) två gånger dagligen	450 mg (1 tablett) en gång dagligen
25–39	450 mg (1 tablett) en gång dagligen	450 mg (1 tablett) varannan dag
10–24	450 mg (1 tablett) varannan dag	450 mg (1 tablett) två gånger per vecka
< 10	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte

Patienter som genomgår hemodialys:

För patienter som genomgår hemodialys (Clcr < 10 ml/minut) kan dosrekommendation ej ges. Valganciclovir Orion filmdragerade tabletter skall därför inte användas till dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Säkerhet och effekt av valganciclovir tabletter 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 valganciclovir bör behandling med hematopoetiska tillväxtfaktorer och/eller avbrott av behandlingen övervägas (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

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

Till barn som inte kan svälja Valganciclovir Orion filmdragerade tabletter kan valganciclovirpulver till oral lösning administreras.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Tabletterna skall inte brytas eller krossas. Eftersom valganciclovir anses vara potentiellt teratogent och karcinogent hos människa, skall försiktighet iaktas vid hantering av trasiga tabletter (se avsnitt 4.4). Undvik att trasiga eller krossade tabletter kommer i direkt kontakt med hud eller slemhinnor. Om detta inträffar, tvätta noga med tvål och vatten, skölj ögonen med riklig mängd sterilt vatten, eller med vanligt kranvatten om sterilt vatten inte finns tillgängligt.

4.3 Kontraindikationer

Valganciclovir Orion är kontraindicerat hos patienter med överkänslighet mot valganciclovir, ganciclovir eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Valganciclovir Orion är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Korsöverkänslighet

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

Mutagenitet, teratogenitet, karcinogenitet, fertilitet och antikonception

Innan behandling med valganciclovir påbörjas, skall patienterna informeras om de potentiella riskerna för fostret. I djurstudier har ganciclovir visat sig vara mutagent, teratogent, aspermatogent och karcinogent, och minska fertiliteten hos honor. Valganciclovir skall därför betraktas som potentiellt teratogent och karcinogent hos människa med risk att orsaka fosterskador och cancer (se avsnitt 5.3). Baserat på kliniska och prekliniska studier anses det också sannolikt att valganciclovir orsakar temporär eller permanent hämning av spermatogenesisen. Kvinnor i fertil ålder skall rådås att använda effektiv antikonception under behandling och i minst 30 dagar efter avslutad behandling. Män skall rådås 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).

Valganciclovir 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 valganciklovir (och ganciklovir). Behandling skall inte sättas igång om det absoluta neutrofilantalet är färre än 500 celler/ μ l eller om antalet trombocyter är färre än 25000/ μ 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).

Valganciklovir 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).

Skillnad i biotillgänglighet jämfört med oralt ganciklovir

Biotillgängligheten av ganciklovir efter en enkeldos på 900 mg valganciklovir är cirka 60 %, jämfört med cirka 6 % efter administrering av 1000 mg oralt ganciklovir (som kapslar). Överexponering för ganciklovir kan vara förenat med livshotande biverkningar. Därför bör dosrekommendationerna noggrant följas då behandling startas, vid övergång från induktion till underhållsbehandling och hos patienter som kan övergå från oralt ganciklovir till valganciklovir eftersom valganciklovir inte kan användas i stället för ganciklovir kapslar i antalet en mot en. Patienter som byter från ganciklovir kapslar skall informeras om risken för överdosering om de tar mer än förskrivet antal valganciklovirtabletter (se avsnitt 4.2 och 4.9).

Nedsatt njurfunktion

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

Valganciklovir tabletter skall inte användas av patienter som behandlas med hemodialys (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Användning med andra läkemedel

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

Patienter som behandlas med valganciklovir 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 tarmtransplanterade patienter. Därför är erfarenheten av dessa transplantationspatienter begränsad.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsinteraktioner med valganciklovir

Interaktionsstudier med valganciklovir *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 vid intag 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 regelbundet för didanosintoxicitet, t.ex. pankreatit (se avsnitt 4.4).

Andra antivirala läkemedel

Cytokrom P450-isoenzymen 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 ska 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 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 uppmanas att använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i minst 30 dagar efter avslutad behandling. Manliga patienter ska uppmanas att använda kondom under behandlingen med valganciklovir samt därefter i minst 90 dagar efter avslutad behandling om det inte är säkert att den kvinnliga partnern inte riskerar bli gravid (se avsnitt 4.4 och 5.3).

Graviditet

Säkerheten för användning av valganciklovir på 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.

Valganciklovir tabletter ska inte användas vid graviditet, om inte den terapeutiska nyttan för modern överväger den potentiella risken för fosterskadande effekt 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. Djurdata tyder på att ganciklovir utsöndras i mjölken till diande råttor. Därför måste amningen avbrytas under behandling med valganciklovir (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

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

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

Baserat på kliniska och pre-kliniska studier, anses det sannolikt att ganciklovir (och valganciclovir) 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.

Kramper, yrsel och förvirring har rapporterats vid användning av valganciklovir och/eller ganciklovir. Om detta inträffar kan uppgifter som kräver skärpt uppmärksamhet påverkas, såsom t. ex. 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 population av HIV-infekterade patienter (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 ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Den övergripande säkerhetsprofilen för ganciklovir/valganciklovir överensstämmer mellan HIV-populationen och populationen som fått transplantat, förutom att näthinneavlossning endast rapporterats hos HIV-patienter med CMV-retinit. Det föreligger emellertid vissa skillnader i frekvens för vissa biverkningar. Valganciklovir är förenat med en högre risk för diarré jämfört med intravenöst ganciklovir. Feber, candidainfektioner, 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 organtransplantat.

b. Tabell över läkemedelsbiverkningar

Biverkning (MedDRA) Klassificering av organsystem	Frekvenskategori
<i>Infektioner och infestationer:</i>	
Candidainfektion inklusive oral candidainfektion	Mycket vanliga
Övre luftvägsinfektion	
Sepsis	Vanliga
Influensa	
Urinvägsinfektion	
Cellulit	
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>	
Neutropeni	Mycket vanliga
Anemi	
Trombocytopeni	Vanliga
Leukopeni	
Pancytopeni	
Benmärgsdepression	Mindre vanliga
Aplastisk anemi	Sällsynta
Agranulocytos*	
Granulocytopeni*	
<i>Immunsystemet:</i>	
Överkänslighet	Vanliga
Anafylaktisk reaktion*	Sällsynta
<i>Metabolism och nutrition:</i>	
Aptitlöshet	Mycket vanliga
Viktminskning	Vanliga
<i>Psykiska störningar:</i>	
Depression	Vanliga
Förvirringstillstånd	
Oro	
Agitation	Mindre vanliga
Psykotisk sjukdom	
Onormala tankar	
Hallucinationer	
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	

Biverkning (MedDRA) Klassificering av organsystem	Frekvenskategori	
Huvudvärk	Mycket vanliga	
Sömlöshet	Vanliga	
Perifer neuropati		
Yrsel		
Parestesi		
Hypestesi		
Kramper		
Dysgeusi (smakstörning)		
Tremor		Mindre vanliga
Ögon:		
Synrubbing	Vanliga	
Näthinneavlossning**		
Glaskroppsstörning		
Ögonvärk		
Konjunktivit		
Makulaödem		
Öron och balansorgan:		
Öronvärk	Vanliga	
Dövhet	Mindre vanliga	
Hjärtat:		
Arytmier	Mindre vanliga	
Blodkärl:		
Hypotoni	Vanliga	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:		
Hosta	Mycket vanliga	
Dyspné		
Magtarmkanalen:		
Diarré	Mycket vanliga	
Illamående		
Kräkning		
Buksmäta		
Dyspepsi	Vanliga	
Gasbildning		
Övre buksmäta		
Förstoppning		
Munsår		
Dysfagi		
Utspänd buk		
Pankreatit		
Lever och gallvägar:		
Förhöjt alkaliskt fosfatas i blod		Vanliga
Onormal leverfunktion		
Förhöjt aspartataminotransferas		
Förhöjt alaninaminotransferas		
Hud och subkutan bindväv:		
Dermatit	Mycket vanliga	
Nattliga svettningar	Vanliga	
Pruritus		

Biverkning (MedDRA) Klassificering av organsystem	Frekvenskategori
Hudutslag	Mindre vanliga
Alopeci	
Torr hud	
Urtikaria	
Muskuloskeletala systemet och bindväv:	
Ryggsmärta	Vanliga
Myalgi	
Artralgi	
Muskelkramper	
Njurar och urinvägar:	
Njurfunktionsnedsättning	Vanliga
Minskat renalt kreatininclearance	
Ökat kreatinin i blod	
Njursvikt	Mindre vanliga
Hematuri	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel:	
Manlig infertilitet	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:	
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 AIDS-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/ μ 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/ μ 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 valganciklovir 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

Valganciklovir har studerats på 179 pediatriska patienter som fått organtransplantat och som löpte risk att utveckla CMV-sjukdom (i åldrarna 3 veckor till 16 år) och hos 133 nyfödda med symtomatisk 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 pediatriska 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 pediatriska patienter med organtransplantat jämfört med vuxna. Det fanns dock inget samband mellan neutropeni och infektiösa biverkningar i den pediatriska populationen. En högre risk för cytopenier hos nyfödda och spädbarn motiverar noggrann kontroll av blodvärden hos dessa åldersgrupper (se avsnitt 4.4).

Hos njurtransplanterade pediatriska 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/µl) var högre hos barn som fått njurtransplantat och som behandlades upp till 200 dagar jämfört med barn som behandlades upp till 100 dagar och jämfört 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 valganciklovir. 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:

webbplats: 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, leverfunktionsrubbnig.
- *Njurtoxicitet*: försämring av hematuri hos en patient med tidigare njurfunktionsnedsättning, akut njursvikt, 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 virusproteinkinase, 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 IC₅₀ för ganciklovir mot CMV är inom området 0,08 µM (0,02 µg/ml) till 14 µM (3,5 µg/ml).

Valganciklovir 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 valganciklovir.

Klinisk effekt och säkerhet

Vuxna patienter

Behandling av CMV-retinit:

Patienter med nyligen diagnostiserad CMV-retinit randomiserades i en studie för induktionsterapi med antingen valganciklovir 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 valganciklovir 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 valganciklovir var 226 (160) dagar, och i gruppen som fick induktionsbehandling med intravenöst ganciklovir och underhållsbehandling med valganciklovir 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 valganciklovir (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 valganciklovir-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 valganciklovir från 100 till 200 dagar efter transplantation. Patienter randomiserades (1:1) att få valganciklovir 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-sjukdom¹, 12 månader ITT population ^A

	Valganciklovir 900 mg en gång dagligen 100 dagar (n=163)	Valganciklovir 900 mg en gång dagligen 200 dagar (n=155)	Skillnad mellan behandlings- grupper
Patienter med bekräftad eller förmodad CMV-sjukdom ²	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 %]

¹ CMV-sjukdom definieras som antingen CMV-syndrom eller vävnadsinvasiv CMV. ² 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.

^A 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 valganciklovir t.o.m. 200 dagar efter transplantationen jämfört med patienter som fick CMV-profylax med valganciklovir 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.

Pediatrik population

Behandling av CMV-retinit:

Den europeiska läkemedelsmyndigheten (the European Medicines Agency) har tagit bort kravet att utföra studier med valganciklovir 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. Den absoluta 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). Som jämförelse är biotillgängligheten av ganciklovir 6–8 % efter administrering av 1 000 mg oralt ganciklovir (som kapslar).

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 _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	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 (1 000 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 _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	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.

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_{max} för ganciklovir (cirka 14 %), än vid fasta. Den interindividuelle variationen i exponering av ganciklovir minskar också då valganciklovir tas med föda. I kliniska studier har valganciklovir endast administrerats tillsammans med föda. Därför rekommenderas att valganciklovir 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 µg/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_{0-24h} var likvärdiga över alla åldersgrupper, inklusive vuxna. Medelvärdena för AUC_{0-24h} och C_{max} var också likvärdiga över alla pediatrika åldersgrupper <12 år, även om det fanns en trend av minskade medelvärden för AUC_{0-24h} och C_{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_{0-24h} , C_{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_{0-24h} (µg·h/ml)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
Intervall av AUC_{0-24h}	15,4–116,1	34–124	34–152	36–108	22–93
C_{max} (µg/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

PK Parameter	Vuxna*	Barn			
	≥ 18 år (n=160)	< 4 månader (n = 14)	4 månader - ≤ 2 år (n=17)	> 2 - < 12 år (n=21)	≥ 12 år – 16 år (n=25)
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 valganciklovir en gång dagligen i båda studierna som beskrivs ovan baserades på kroppsytta (Body Surface Area (BSA)) och kreatininclearance (Clcr) 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 intravenöst ganciklovir två gånger dagligen. Patienterna behandlades därefter med oral valganciklovir, där dosen av valganciklovir pulver för oral lösning som 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 av valganciklovir pulver till oral lösning tillhandahålls jämförbar ganciklovir exponering som 6 mg/kg intravenöst ganciklovir två gånger dagligen hos nyfödda, och även uppnått ganciklovir exponering liknande den effektiva vuxna 5 mg/kg intravenös dos.

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_{0-12 h} var lägre jämfört med medelvärdet för AUC_{0-12 h} 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-∞} (µgh/ml)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC _{0-12h} (µgh/ml)	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C _{max} (µg/ml)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	-
t _{1/2} (h)	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0,55	2,98 ± 1,26	2,98 ± 1,12

GAN = Ganciklovir, i.v.

VAL = Valganciklovir, oralt

Dessa data är för begränsade för att kunna dra slutsatser om effekt eller doseringsrekommendationer för pediatrika patienter med medfödd 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 valganciklovir tabletter hos patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion:

Beräknat kreatinin-clearance (ml/min)	n	Skenbart clearance (ml/min) medelvärde ± SD	AUC _{last} (µg·h/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

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 kan dosrekommendationer för Valganciklovir 450 mg filmdragerade tabletter inte ges. Detta eftersom den individuella dos av Valganciklovir som krävs för dessa patienter är mindre än tablettstyrkan på 450 mg. Därför ska Valganciklovir filmdragerade tabletter inte användas på dessa patienter (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_{0-24h} var jämförbar med vad som uppnåddes med 5 mg/kg intravenöst ganciklovir hos levertransplanterade patienter.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt av Valganciklovir 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 valganciklovir 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.

Fynden var gonadotoxicitet (cellförlust i testiklar) och njurtoxicitet (uremi, degeneration av celler) som var irreversibla, myelotoxicitet (anemi, neutropeni, lymfocytopeni) och gastrointestinal toxicitet (nekros av slemhinne-celler) som var reversibla.

Ganciklovir var mutagent i lymfoceller 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 (d.v.s. 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

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (typ 101 och typ 102)

Krosprovidon (Typ B)

Povidon (K-30)

Magnesiumstearat

Tablettdragering

Hypromellos (3 cP, 6 cP)

Titandioxid (E171)

Makrogol 400

Polysorbat 80

Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Valganciclovir Orion filmdragerade tabletter finns tillgängliga i polyamid/ aluminium/ PVC - aluminium blisterförpackning och HDPE-burk med polypropenförslutning och bomullsinlägg.

Förpackningsstorlekar:

Blisterförpackning: 10, 30, 60 och 100 filmdragerade tabletter.

HDPE-burk: 60 och 1 000 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana FRN 1913
Malta

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

31874

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23.1.2015
Datum för den senaste förnyelsen: 8.10.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.1.2022