

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valganciclovir Accord 450 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 496,3 mg valgansikloviirihydrokloridia, joka vastaa 450 mg:aa valgansikloviiria (vapaana emäksenä).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Noin 16,7 x 7,8 mm vaaleanpunainen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”J” ja toisella puolella ”156”.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

Valganciclovir Accord on tarkoitettu CMV-infektion estohoitoon CMV-negatiivisille 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 samantarvoinen kuin laskimonsisäinen gansikloviiriannos 5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa.

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

##### Aikuiset

##### *CMV-retiniitin aloitushoito:*

Aktiivista CMV-retiniittiä sairastaville potilaille suositeltu annos on 900 mg valgansikloviiria (kaksi 450 mg:n Valganciclovir Accord -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 Accord -tablettia) kerran vuorokaudessa. Tabletit on otettava mahdollisuuksien mukaan aterian yhteydessä. Jos potilaan retiniitti pahenee, aloitushoito voidaan uusua, mutta viruslääkeresistenssin mahdollisuus on otettava huomioon.

Ylläpitoehdön kesto pitäisi päättää yksilöllisesti.

#### *Pediatriset potilaat*

Valgansikloviirin turvallisuutta ja tehoa lapsipotilaiden CMV-retiniitin hoidossa ei ole varmistettu riittävässä ja hyvin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa.

#### *Elinsiirtopotilaiden CMV-infektion estohoito:*

##### *Aikuispotilaat*

Munuaisensiirtopotilaille suositeltu annos on 900 mg (kaksi 450 mg:n Valganciclovir Accord -tablettia) kerran vuorokaudessa. Hoito aloitetaan 10 vuorokauden kuluessa elinsiirrosta ja jatkuu, 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 elinsiirteeseen kuin munuaisen saaneille potilaille suositeltu annos on 900 mg (kaksi 450 mg:n Valganciclovir Accord -tablettia) kerran vuorokaudessa. Hoito aloitetaan 10 vuorokauden kuluessa elinsiirrosta ja jatkuu, kunnes elinsiirrosta on kulunut 100 vuorokautta.

Tabletit on otettava mahdollisuuksien mukaan aterian yhteydessä.

##### *Pediatriset potilaat*

Pediatrisille elinsiirtopotilaille (vastasyntyneistä alkaen), joilla on CMV-infektion riski, suositeltu kerran vuorokaudessa annettava valgansikloviiriannos perustuu kehon pinta-alaan (BSA) ja Schwartzin kaavasta (ClcrS) johdettuun kreatiniinipuhdistumaan (Clcr), ja se lasketaan seuraavan kaavan mukaan:

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

Jos laskettu Schwartzin kreatiniinipuhdistuma on yli 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, yhtälössä käytetään enimmäisarvoa 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>:

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

$$\text{Schwartzin kreatiniinipuhdistuma (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{pituus (cm)}}{\text{plasman kreatiniini (} \frac{\text{mg}}{\text{dl}} \text{)}}$$

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 suositeltu kerran vuorokaudessa annettava annos ( $7 \times \text{BSA} \times \text{ClcrS}$ ) on aloitettava 10 vuorokauden kuluessa elinsiirrosta ja jatkettava, kunnes elinsiirrosta on kulunut 200 vuorokautta.

Pediatriisille potilaille, jotka ovat saaneet jonkin muun elinsiirteen kuin munuaisen, suositeltu kerran vuorokaudessa annettava annos ( $7 \times \text{BSA} \times \text{ClcrS}$ ) on aloitettava 10 vuorokauden kuluessa elinsiirrosta ja jatkettava, kunnes elinsiirrosta on kulunut 100 vuorokautta.

Kaikki lasketut annokset on pyöristettävä lähimpään 25 mg:aan, jolloin saadaan varsinainen annettava annos. Jos laskennallinen annos on yli 900 mg, annetaan enimmäisannos 900 mg. Suositelluin lääkekuoto on oraaliliuos, koska sitä on mahdollista antaa edellä mainitun kaavan mukaisesti laskettuina annoksina; kalvopäällysteisiä valgansikloviiritabletteja voidaan kuitenkin käyttää, jos lasketut annokset ovat 10 %:n sisällä annoksesta, joka on mahdollista ottaa tabletteina, ja potilas pystyy nielemään tabletteja. Jos esimerkiksi laskettu annos on 405–495 mg, voidaan ottaa yksi 450 mg:n tabletti.

Seerumin kreatiniinipitoisuuksien säännöllinen seuranta on suositeltavaa. Muutokset potilaan painossa ja pituudessa on otettava huomioon ja annosta muutettava tarpeen mukaan profylaksiavaiheen aikana.

### Erityiset annosohjeet

#### *Pediatriiset potilaat:*

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

#### *Iäkkäät potilaat:*

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

#### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat:*

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:

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

*Naiset = 0,85 x miesten arvo*

Kreatiniinipuhdistuma Clcr (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 Clcr < 10 ml/min) ei voida antaa annossuositusta. Siksi valgansikloviiria ei saa käyttää näiden potilaiden hoidossa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

*Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat:*

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

*Potilaat, joilla on vaikea leukopenia, neutropenia, anemia, trombositopenia ja pansytopenia:*

Ks. kohta 4.4 ennen hoidon aloittamista.

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

Antotapa

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

Pediatriksille potilaille, jotka ei pysty nielemään kalvopäällysteisiä Valganciclovir Accord -tabletteja, voidaan antaa valgansikloviirijauhetta oraaliliuosta 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 Accord on vasta-aiheinen potilailla, jotka ovat yliherkkiä valgansikloviirille, gansikloviirille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Valganciclovir Accord on vasta-aiheista rintaruokinnan 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 Valganciclovir Accordin 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 valgansikloviirihoidon 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) Lisäksi pidetään todennäköisenä, että valgansikloviiri estää spermatogeneesin väliaikaisesti tai pysyvästi. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, 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, trombositopeniaa, pansytopeniaa, luuytimen vajaatoimintaa ja aplastista anemiaa. Hoitoa ei saa aloittaa, jos neutrofiilien absoluuttinen määrä on alle 500 solua/ $\mu$ l tai jos verihiutaleiden määrä on alle 25 000/ $\mu$ 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 Valganciclovir Accord -valmistetta potilaille, joilla on hematologinen sytopenia tai aikaisemmin todettu lääkkeestä johtuva hematologinen sytopenia, tai sädehoitoa saaville potilaille.

Täydellisen veren kuvan ja verihiutaleiden määrän seuranta on suositeltavaa hoidon aikana. Hematologisen seurannan tehostaminen voi olla aiheellista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, ja lapsipotilaille, vähintään aina elinsiirtopoliklinikakäynneillä. Hoitoa hematopoeettisilla kasvutekijöillä ja/tai hoidon keskeyttämistä on suositeltavaa harkita potilaille, joille kehittyy vaikea leukopenia, neutropenia, anemia ja/tai trombositopenia (ks. kohta 4.2).

Ero biologisessa hyötyosuudessa oraaliseen gansikloviiriin verrattuna

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 gansikloviiri-altistukseen voi liittyä hengenvaarallisia haittavaikutuksia. Siksi suositellaan, että annossuosituksia noudatetaan huolellisesti aloitushoidossa, aloitushoidosta ylläpitohoitoon siirryttäessä ja potilailla, jotka vaihtavat oralisesta gansikloviirista valgansikloviiriin, koska gansikloviirikapseleita

ei voi korvata Valganciclovir Accord -valmisteella suhteessa 1:1. Gansikloviirikapseleista vaihtavia potilaita on varoitettava yliannostuksen vaarasta, jos he ottavat enemmän Valganciclovir Accord -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).

Valganciclovir Accord -valmistetta ei saa käyttää hemodialyysihoitoa 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 suolisiirteen 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 (AUC-arvon) tilastollisesti merkitsevän nousun (40 %). Nämä muutokset johtuvat interaktiomekanismista, johon liittyy kilpailua munuaistiehyiden aktiivisesta erityksestä. Probenesidiä ja Valganciclovir Accordia käyttäviä potilaita tulisi siksi seurata tarkasti gansikloviirista aiheutuvien toksisten vaikutusten varalta.

##### *Didanosini*

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

### *Muut retroviruslääkkeet*

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

### *Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset*

#### *Imipeneemi-silastatiini*

Kouristuksia on ilmoitettu esiintyneen gansikloviiria ja imipeneemi-silastatiinia samanaikaisesti ottavilla potilailla, siksi farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Näitä lääkkeitä ei saa käyttää samanaikaisesti, elleivät hoidon mahdolliset hyödyt ole suurempia kuin mahdolliset riskit (ks. kohta 4.4).

#### *Tsidovudiini*

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

### *Muut mahdolliset lääkkeiden yhteisvaikutukset*

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

## **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

### Ehkäisy miehille ja naisille

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

### Raskaus

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

Valganciclovir Accord -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei odotettu terapeuttinen hyöty äidille ole suurempi kuin mahdollinen teratogeeninen riski sikiölle.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö gansikloviiri ihmisen rintamaitoon, mutta mahdollisuutta, että gansikloviiri erittyy rintamaitoon aiheuttaen vakavia haittavaikutuksia rintaruokituille vauvalle, ei voida jättää huomioimatta. Eläinkokeet osoittavat, että gansikloviiri erittyy imettävien rottien maitoon. Siksi imetys on lopetettava valgansikloviirihoidon ajaksi (ks. kohta 4.3 ja 5.3).

### Hedelmällisyys

Valgansikloviirin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja saatavissa. Hedelmällisyystutkimuksia ei ole toistettu valgansikloviirilla, koska valgansikloviiri muuntuu elimistössä nopeasti ja tehokkaasti gansikloviiriksi. Gansikloviiriin on eläinkokeissa liittynyt hedelmällisyyden heikentymistä (ks. kohta 5.3).

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

Valmisteen vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

Valgansikloviiri ja/tai gansikloviirin käytön yhteydessä on raportoitu kouristuskohtauksia, huimausta ja sekavuustiloja. Nämä oireet voivat esiintyessään 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 valgansikloviirilla. Kaikkia valgansikloviirilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittuja haittavaikutuksia on aikaisemmin esiintynyt gansikloviirin käytön yhteydessä. Sen vuoksi edempänä olevassa haittavaikutustaulukossa mainitaan laskimoon annettavan tai suun kautta (lääkemuoto ei enää saatavissa) otettavan gansikloviirin tai valgansikloviirin käytössä raportoidut haittavaikutukset.

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

Taulukossa mainitut haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat HIV-infektiota sairastavien potilaiden yhdistettyyn potilasjoukkoon (n = 1704), joka sai ylläpitohoitona gansikloviiria tai valgansikloviiria. Poikkeuksen muodostavat anafylaktiset reaktiot, agranulosytoosi ja 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 ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ).

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

### **b. Haittavaikutustaulukko**

<b>Haittavaikutus (MedDRA)</b>	<b>Esiintyvyydsluokka</b>
------------------------------------	---------------------------



<b>Elinjärjestelmä</b>	
<b>Infektiot:</b>	
<i>Candida</i> -infektiot, mukaan lukien sammas	Hyvin yleinen
Ylähengitystieinfektiot	
Sepsis	Yleinen
Influenssa	
Virtsatieinfektio	
Selluliitti	
<b>Veri ja imukudos:</b>	
Neutropenia	Hyvin yleinen
Anemia	
Trombosytopenia	Yleinen
Leukopenia	
Pansytopenia	
Luuytimen vajaatoiminta	Melko harvinainen
Aplastinen anemia	Harvinainen
Agranulosytoosi*	
Granulosytopenia*	
<b>Immuunijärjestelmä:</b>	
Yliherkkyys	Yleinen
Anafylaktinen reaktio*	Harvinainen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</b>	
Heikentynyt ruokahalu	Hyvin yleinen
Painon lasku	Yleinen
<b>Psyykkiset häiriöt:</b>	
Masennus	Yleinen
Sekavuustila	
Ahdistuneisuus	
Agitaatio	Melko harvinainen
Psykoottiset häiriöt	
Poikkeava ajattelu	
Hallusinaatiot	
<b>Hermosto:</b>	
Päänsärky	Hyvin yleinen
Unettomuus	Yleinen
Perifeerinen neuropatia	
Heitehuimaus	
Parestesia	
Hypestesia	
Kouristukset	
Dysgeusia (makuhäiriöt)	
Vapina	Melko harvinainen
<b>Silmät:</b>	
Näkökyvyn heikkeneminen	Yleinen
Verkkokalvon irtauma**	
Lasiaskeallujat	
Silmäkipu	
Konjunktiviitti	
Makulaturvotus	

<b><i>Kuulo ja tasapainoelin:</i></b>	
Korvakipu	Yleinen
Kuuroutuminen	Melko harvinainen
<b><i>Sydän:</i></b>	
Sydämen rytmihäiriöt	Melko harvinainen
<b><i>Verisuonisto:</i></b>	
Hypotensio	Yleinen
<b><i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i></b>	
Yskä	Hyvin yleinen
Hengenahdistus	
<b><i>Ruoansulatuselimistö:</i></b>	
Ripuli	Hyvin yleinen
Pahoinvointi	
Oksentelu	
Vatsakipu	
Ruoansulatushäiriöt	Yleinen
Ilmavaivat	
Ylävatsakipu	
Ummetus	
Suun haavaumat	
Nielemishäiriöt	
Vatsan pingottuneisuus	
Haimatulehdus	
<b><i>Maksa ja sappi:</i></b>	
Kohonnut veren alkalisen fosfaatin pitoisuus	Yleinen
Maksan toimintahäiriö	
Kohonnut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus	
Kohonnut alaniiniaminotransferaasipitoisuus	
<b><i>Iho ja ihonalainen kudos:</i></b>	
Dermatiitti	Yleinen
Yöhikoilu	
Kutina	
Ihottuma	
Hiustenlähtö	
Kuiva iho	Melko harvinainen
Urtikaria	
<b><i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i></b>	
Selkäkipu	Yleinen
Lihassärky	
Nivelsärky	
Lihaskrampit	
<b><i>Munuaiset ja virtsatie:</i></b>	
Munuaisten vajaatoiminta	Yleinen
Vähentynyt munuaisten kreatiniinipuhdistuma	
Kohonnut veren kreatiniinipitoisuus	
Munuaisten vajaatoiminta	Melko harvinainen
Hematuria	
<b><i>Sukupuolielimet ja rinnat</i></b>	
Miehen hedelmättömyys	Melko harvinainen

<b><i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i></b>	
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 CMV-retiniittiin.

### ***Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus***

#### *Neutropenia*

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

#### *Trombosytopenia*

Potilailla, joiden trombosyyttimäärä on ennen hoitoa pieni (< 100 000/ $\mu$ l), on tavanomaista suurempi trombosytopenian kehittymisen riski. Jos potilaalla on immunosuppressiivisesta lääkähoidosta 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 (ANC <0,5 x 10<sup>9</sup>/l) raportoitiin useammin CMV-retiniittiä sairastavilla potilailla (14 %), jotka saivat ylläpitohoitona valgansikloviiria tai suun kautta otettavaa tai laskimoon annettavaa gansikloviiria, kuin elinsiirtopotilailla, jotka saivat valgansikloviiria tai suun kautta otettavaa gansikloviiria. Valgansikloviiria tai suun kautta otettavaa gansikloviiria 100 päivää elinsiirron jälkeen saaneilla potilailla vaikea-asteisen neutropenian ilmaantuvuus oli 5 % (valgansikloviiri) ja 3 % (suun kautta otettava gansikloviiri), kun taas valgansikloviiria 200 päivää elinsiirron jälkeen saaneilla potilailla 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.

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

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

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

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

Elinsiirteiden saaneiden potilaiden kokonaisturvallisuusprofiili oli pediatriassa potilailla samankaltainen kuin aikuisilla. Neutropeniaa raportoitiin näissä kahdessa tutkimuksessa elinsiirteiden saaneilla pediatriassa potilailla hieman yleisemmin kuin aikuisilla, mutta neutropenian ja infektiota liittyvien haittavaikutusten välillä ei pediatriassa potilasjoukolla ollut yhteyttä keskenään.

Valgansikloviirialtistuksen pidentämiseen munuaissiirteiden saaneilla pediatriassa potilailla enintään 200 vuorokauden ei liittynyt haittavaikutusten ilmaantuvuuden yleistä lisääntymistä. Vaikea-asteisen neutropenian (ANC < 500/μl) ilmaantuvuus oli suurempi pediatriassa munuaispotilailla, jotka saivat hoitoa päivään 200 saakka, verrattuna hoitoa päivään 100 saakka saaneisiin pediatriassa 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

### Yliannostuskokemukset valgansikloviirin ja laskimonsisäisen gansikloviirin käytöstä

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

Laskimonsisäisen gansikloviirin yliannostustapauksia, joista osa on johtanut potilaan kuolemaan, on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen. Muutamissa tapauksissa ei raportoitu haittavaikutuksia. Suurin osa potilaista koki yhden tai useamman seuraavista haittavaikutuksista:

- *hematologinen toksisuus*: luuydinlama mukaan lukien pansytopenia, luuytimen aplasia, leukopenia, neutropenia, granulositytopenia
- *maksatoksisuus*: maksatulehdus, maksan toimintahäiriö
- *munuaistoksisuus*: hematurian eteneminen munuaisten vajaatoimintapotilaalla, akuutti munuaisten toimintahäiriö, kohonnut kreatiniiniarvo
- *gastrointestinaalinen toksisuus*: vatsakipu, ripuli, oksentaminen
- *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: systeemiset viruslääkkeet, nukleosidit ja nukleotidit lukuun ottamatta käänteiskopioijan estäjiä, ATC-koodi: J05A B14.

#### Vaikutusmekanismi

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

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

Gansikloviirin antiviraalinen vaikutus perustuu viruksen DNA-synteesin seuraavin tavoin: a) gansikloviiri estää kilpailevasti DNA-polymeraasin katalysoimaa deoksiguanosiinirifosfaatin liittymistä DNA:han ja b) gansikloviitrifosfaatti liittyy viruksen DNA:han, jolloin DNA-ketjun pidentyminen loppuu tai on hyvin vähäistä.

#### Antiviraalinen vaikutus

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

Valgansikloviirin kliininen antiviraalinen teho on osoitettu kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui AIDS-potilaita, joilla oli äskettäin todettu CMV:n aiheuttama retiniitti. Tutkimuspotilaista 46 % (32/69) eritti CMV:tä virtsaan tutkimuksen alussa, mutta neljä viikkoa kestäneen valgansikloviirihoidon jälkeen määrä putosi 7 %:iin (4/55).

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### Aikuispotilaat

##### *CMV-retiniitin hoito:*

Potilaita, joilla oli äskettäin todettu CMV:n aiheuttama retiniitti, satunnaistettiin kliinisessä tutkimuksessa kahteen ryhmään. He saivat aloitushoitona joko valgansikloviiria (900 mg kahdesti vrk:ssa) tai

laskimonsisäistä gansikloviiria (5 mg/kg kahdesti vrk:ssa). CMV:n aiheuttaman retiniitin eteneminen (valokuvaamalla todettu) oli neljän viikon kohdalla samanlainen molemmissa hoitoryhmissä; tauti eteni laskimonsisäistä gansikloviiria saavassa ryhmässä 7/70 potilaalla ja valgansikloviiriryhmässä 7/71 potilaalla.

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

#### *Elinsiirtopotilaiden CMV-infektion estohoito:*

Kaksoissokkoutettuun, kaksoislumetekniikalla (double-dummy) toteutettuun, vertailevaan kliiniseen tutkimukseen osallistui sydämen-, maksan- ja munuaisensiirtopotilaita, joilla oli korkea riski sairastua CMV-tautiin (D+/R-). Tutkimukseen ei osallistunut keuhko- tai suolisiirännäisen saaneita potilaita. Tutkimuspotilaat saivat joko valgansikloviiria (900 mg kerran vrk:ssa) tai oraalista gansikloviiria (1 000 mg kolmesti vrk:ssa). Lääkehoito aloitettiin 10 päivän sisällä elinsiirtoleikkauksesta ja jatkui siihen saakka, kunnes leikkauksesta oli kulunut 100 päivää. Ensimmäisten kuuden kuukauden aikana siirtoleikkauksesta CMV-infektion ilmaantuvuus (oireinen CMV-infektio + sytomegaloviruslöydös kudoksista) oli 12,1 % valgansikloviirihaarassa (n = 239) verrattuna 15,2 % :iin oraalista gansikloviiria saaneessa haarassa (n = 125). Suurin osa tapauksista ilmeni estolääkityksen lopettamisen jälkeen (100. päivän jälkeen), valgansikloviirihaarassa tapaukset ilmenivät keskimäärin myöhemmin kuin oraalista gansikloviiria saaneessa haarassa. Akuutin hylkimisreaktion ilmaantuvuus ensimmäisten kuuden kuukauden aikana oli valgansikloviiriryhmässä 29,7 % verrattuna 36 % :iin oraalista gansikloviiria saaneessa haarassa. Siirännäisen menettämisen esiintymistiheys oli 0,8 % molemmissa tutkimushaaroissa.

Kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun kliiniseen tutkimukseen osallistui 326 munuaisensiirtopotilasta, joilla oli korkea riski sairastua CMV-tautiin (D+/R-). Tutkimuksessa selvitettiin valgansikloviirin tehoa ja turvallisuutta CMV-infektion profylaksiassa hoidon pidentyessä 100:sta päivästä 200:aan päivään siirtoleikkauksesta. Potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan valgansikloviiritabletteja (900 mg kerran vuorokaudessa) 10 päivän kuluessa elinsiirtoleikkauksesta joko 200 päivän ajan leikkauksesta tai 100 päivän ajan leikkauksesta, jonka jälkeen molemmissa haaroissa seurasi 100 päivän lumejakso. Seuraavassa taulukossa esitetään niiden potilaiden osuus, joille kehittyi CMV-tauti elinsiirtoleikkauksen jälkeisenä 12 ensimmäisen kuukauden aikana.

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

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

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

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

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

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

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

### Virusresistenssi

Gansikloviirille resistenttejä viruksia voi kehittyä valgansikloviirin pitkäaikaisen käytön jälkeen, kun gansikloviirin monofosforylaatiosta vastaavassa viruksen kinaasigeenissä (UL97) ja/tai viruksen polymeerasigeenissä (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 polymeerasiini vaikuttaville viruslääkkeille.

### *CMV-retiniitin hoito:*

Yhdessä kliinisessä tutkimuksessa tehty genotyypianalyysi 148 CMV-retiniitipotilaan 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 genotyypianalyysillä, 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. Niiltä 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

Genotyypianalyysi 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 oli tunnettu 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-infektion estohoito:*

Farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta selvittävässä faasin II tutkimuksessa elinsiirteeseen saaneille lapsipotilaille (iältään 4 kuukaudesta 16 vuoteen, n = 63) annettiin valgansikloviiria kerran vuorokaudessa enintään 100 vuorokauden ajan tietyin annostusalgoritmin mukaan. Aikaansaadut altistukset olivat samankaltaisia kuin aikuisilla (ks. kohta 5.2). Hoidon jälkeinen seuranta-aika oli 12 viikkoa. Potilaiden serologinen status (CMV D/R) hoidon alussa oli: D+/R- 40 %, D+/R+ 38 %, D-/R+ 19 % ja D-/R- 3 %. Seitsemällä potilaalla raportoituihin CMV-virus. Raportoidut haittavaikutukset olivat samantyyppisiä kuin aikuisilla raportoidut (ks. kohta 4.8).

Siedettävyyttä selvittäneessä faasin IV tutkimuksessa pediatrisilla munuaissiirtopotilailla (iältään 1–16 vuotta, n = 57), jotka saivat valgansikloviiria kerran päivässä enintään 200 päivän ajan annostuskaavan (ks. kohta 4.2) mukaan laskettuina annoksina, CMV-taudin ilmaantuvuus oli vähäistä. Hoidon jälkeinen seuranta-aika 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 raportoituihin 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 annoksen valgansikloviiria kerran päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä pediatrisia potilaita koskevan annostuskaavan mukaisella annostuksella (ks. kohta 4.2), altistus oli samankaltainen kuin aikuisilla (ks. kohta 5.2). Seuranta-aika hoidon jälkeen oli 7 vuorokautta. Turvallisuusprofiili muissa pediatrisilla potilailla ja aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa oli yhdenmukainen, mutta potilasmäärä ja valgansikloviirialtistus olivat tässä tutkimuksessa pienet.

##### *Synnynäinen CMV*

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



Ensimmäisessä tutkimuksessa arvioitiin valgansikloviirin kerta-annoksen (annosvaihtelu 14–16–20 mg/kg/annos) farmakokineetiikkaa ja turvallisuutta 24 vastasyntyneellä (iältään 8–34 päivää), joilla oli oireinen synnynnäinen CMV-infektio (ks. kohta 5.2). Vastasyntyneet saivat antiviraalista hoitoa 6 viikon ajan siten, että 19 potilasta 24:stä hoidettiin ensin 4 viikkoa oraalilla valgansikloviirilla, minkä jälkeen he saivat gansikloviiria laskimonsisäisesti 2 viikon ajan. Tutkimuksen muut 5 potilasta saivat laskimonsisäistä gansikloviiria suurimman osan tutkimusjaksosta. Toisessa tutkimuksessa tehoa ja turvallisuutta verrattiin kuuden viikon ja kuuden kuukauden valgansikloviirihoiton aikana 109 iältään 2–30 päivän ikäisellä imeväisellä, joilla oli oireinen synnynnäinen CMV-tauti. Kaikki imeväiset saivat valgansikloviiria suun kautta annoksina 16 mg/kg kahdesti vuorokaudessa 6 viikon ajan. Imeväiset satunnaistettiin 6 viikon hoidon jälkeen suhteessa 1:1 jatkamaan valgansikloviirihoitoa samalla annoksella tai saamaan kaltaistettua lumehoitoa, kunnes hoitoa oli kestänyt 6 kuukautta.

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

## 5.2 Farmakokineetiikka

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

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

### Imeytyminen

Valgansikloviiri on gansikloviirin aihiolääke, joka imeytyy hyvin maha-suolikanavasta ja metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti gansikloviiriksi suolen seinämässä ja maksassa. Valgansikloviirin systeeminen altistus on lyhytaikaista ja pientä. Suun kautta otetusta valgansikloviirista saadun gansikloviirin biologinen hyötyosuus on noin 60 % koko tutkitussa potilasaineistossa ja saavutettu gansikloviiri-altistus vastaa laskimonsisäisellä gansikloviirilla saatua (ks. alla). Vastavasti biologinen hyötyosuus on noin 6–8 % oraalisen gansikloviiriannoksen (1 000 mg kapseleina otettuna) jälkeen.

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

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

Muuttuja	Gansikloviiri (5 mg/kg laskimoon) n = 18	Valgansikloviiri (900 mg suun kautta) n = 25	
		Gansikloviiri	Valgansikloviiri
AUC(0–12 h) (µg • h/ml)	28,6 ± 9,0	32,8 ± 10,1	0,37 ± 0,22
C <sub>max</sub> (µg/ml)	10,4 ± 4,9	6,7 ± 2,1	0,18 ± 0,06

Gansikloviirin tehon, joka mitataan kykyä pidentää CMV-retiniitin etenemiseen kuluvaa aikaa, 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 <sub>max</sub> (µg/ml)	1,4 ± 0,5	5,3 ± 1,5

Gansikloviirin systeeminen altistus oli samankaltainen sydämen-, munuaisen- ja maksansiirtopotilailla munuaistoiminnan mukaisen annostusalgoritmin 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<sub>max</sub>-arvo (noin 14 %) nousivat verrattuna paastotilanteeseen. Lisäksi gansikloviiriannostuksen yksilöiden välinen vaihtelu pienenee, kun valgansikloviiri otetaan aterian yhteydessä. Kliinisisä tutkimuksissa valgansikloviiri annettiin vain ruoan kanssa. Siksi Valganciclovir Accord 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 (Vd) 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 aivo-selkäydinnesteeseen. 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 elinsiirteen saaneille lapsipotilaille (iältään 4 kuukaudesta 16 vuoteen, n = 63) annettiin valgansikloviiria kerran vuorokaudessa 100 päivän ajan. Farmakokineettiset parametrit olivat samankaltaiset siirännäisestä ja iästä riippumatta ja verrattavissa aikuisten parametreihin. Populaatiofarmakokineettinen mallinnus viittasi siihen, että biologinen hyötyosuus olisi noin 60 %. Sekä kehon pinta-ala että munuaisten toiminta vaikuttivat puhdistumaa lisäävästi.

Farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta selvittäneessä faasin I tutkimuksessa sydänsiirron saaneille pediatriksille potilaille (iältään 3 viikosta 125 päivään, 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<sub>0-24h</sub>-arvojen vaihteluväli oli kaikissa ikäryhmissä, myös aikuisilla, hyvin samankaltainen. Keskimääräiset AUC<sub>0-24h</sub>- ja C<sub>max</sub>-arvot olivat samankaltaiset myös kaikissa < 12-vuotiaissa pediatriksissa ikäryhmissä, vaikka AUC<sub>0-24h</sub>- ja C<sub>max</sub>-arvojen keskiarvot yleensä pienivätkin kaikissa pediatriksissa ikäryhmissä, mikä vaikutti olevan yhteydessä iän lisääntymiseen. Tällainen muutos oli puhdistuman ja puoliintumisajan (t<sub>1/2</sub>) keskimääräisillä arvoilla selkeämpi. Tämä oli kuitenkin oletettavissa, koska paino, pituus ja potilaan kasvuun liittyvä munuaisten toiminta vaikuttavat puhdistumaan, minkä populaatiofarmakokineettinen mallinnus osoitti.

Seuraavassa taulukossa esitetään yhteenveto näissä kahdessa tutkimuksessa mallin perusteella arvioiduista gansikloviirin AUC<sub>0-24h</sub>-arvoista sekä AUC<sub>0-24h</sub>-, C<sub>max</sub>-, CL- ja t<sub>1/2</sub>-arvojen keskiarvoista ja keskihajonnasta tutkituissa pediatriksen potilaiden ikäryhmissä verrattuina 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 <sub>0-24h</sub> (µg·h/ml)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
AUC <sub>0-24h</sub> -arvon vaihteluväli (µg·h/ml)	15,4–116,1	34–124	34–152	36–108	22–93
C <sub>max</sub> (µg/ml)	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
Puhdistuma (l/h)	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
t <sub>1/2</sub> (h)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

\* Tiedot otettu tutkimusraportista PV 16000

Yllä kuvatuissa tutkimuksissa kerran vuorokaudessa annettu valgansikloviiriannos laskettiin kehon pinta-alan (BSA) ja modifioidulla Schwartzin kaavalla saadun kreatiniinin puhdistuman (CrCl) perusteella 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 vastasyntyntä (iältään 8–34 päivää) sai laskimonsisäistä gansikloviiria annostuksella 6 mg/kg kahdesti vuorokaudessa. Sen jälkeen potilaat hoidettiin oraalilla valgansikloviirilla (jauhe oraaliliuosta varten). Annosvaihtelu oli 14–20 mg/kg kahdesti vuorokaudessa, ja hoidon kokonaiskesto oli 6 viikkoa. Valgansikloviiriliuoksen annos 16 mg/kg kahdesti vuorokaudessa johti vastasyntyneillä

samanlaiseen alistukseen, joka aikaansaatiin laskimonsisäisellä annoksella 6 mg/kg kahdesti vuorokaudessa. Saavutettu gansikloviirialtistus oli myös samankaltainen kuin aikuisten laskimonsisäisellä annoksella 5 mg/kg saavutettu.

Toisessa tutkimuksessa 109 vastasyntynyttä (iältään 2–30 päivää) sai 16 mg/kg valgansikloviiria jauheena oraaliin 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 ( $\pm$  keskihajonta) verrattuina aikuisten arvoihin:

PK-muuttuja	Aikuiset	Pediatriiset potilaat (vastasyntyneet ja imeväiset)V		
	5 mg/kg GAN kerta-annos (n = 8)	6 mg/kg GAN 2x/vrk (n = 19)	16 mg/kg VAL 2x/vrk (n = 19)	16 mg/kg VAL 2x/vrk (n = 100)
$AUC_{0-\infty}$ (mg.h/l)	25,4 $\pm$ 4,32	-	-	
$AUC_{12h}$ (mg.h/l)	-	38,25 $\pm$ 42,7	30,1 $\pm$ 15,1	20,85 $\pm$ 5,40
$C_{max}$ ( $\mu$ g/ml)	9,03 $\pm$ 1,26	12,9 $\pm$ 21,5	5,44 $\pm$ 4,04	
$t_{1/2}$ (h)	3,32 $\pm$ 0,47	2,52 $\pm$ 0,55	2,98 $\pm$ 1,26	2,98 $\pm$ 1,12

GAN = gansikloviiri laskimoon

VAL = valgansikloviiri suun kautta

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

#### *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.

**Suun kautta otetun Valganciclovir Accord -tablettien 900 mg:n kerta-annoksen farmakokineettiset parametrit potilailla, joilla on eriaasteista munuaisten vajaatoimintaa:**

Arvioitu kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	N	Näennäinen puhdistuma (ml/min), keskiarvo $\pm$ keskihajonta	AUClast ( $\mu$ g·h/ml), keskiarvo $\pm$ keskihajonta	Puoliintumisaika (tuntia), keskiarvo $\pm$ keskihajonta
51–70	6	249 $\pm$ 99	49,5 $\pm$ 22,4	4,85 $\pm$ 1,4
21–50	6	136 $\pm$ 64	91,9 $\pm$ 43,9	10,2 $\pm$ 4,4
11–20	6	45 $\pm$ 11	223 $\pm$ 46	21,8 $\pm$ 5,2
$\leq$ 10	6	12,8 $\pm$ 8	366 $\pm$ 66	67,5 $\pm$ 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 Valganciclovir Accord 450 mg:n kalvopäällysteisten tablettien annossuosituksia ei voida antaa. Tämä siksi, että näiden potilaiden yksilöllisesti tarvitsema Valganciclovir Accord -annos on pienempi kuin tabletin vahvuus 450 mg. Siksi Valganciclovir Accord kalvopäällysteisiä tabletteja ei pitäisi antaa näille potilaille (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*

Valganciclovir Accord kalvopäällysteisten tablettien turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Maksan vajaatoiminta ei vaikuttane 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 Valganciclovir Accordia 900 mg/vrk. Tutkimus osoitti, että kystisellä fibroosilla ei ollut keuhkosiirtopotilailla tilastollisesti merkitsevää vaikutusta gansikloviirin keskimääräiseen systeemiseen kokonaisaltistukseen. Keuhkosiirtopotilaiden gansikloviiri-altistus oli verrattavissa altistukseen, jonka osoitettiin olevan tehokas CMV-taudin estossa muun elinsiirteen saaneilla potilailla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Valgansikloviiri on gansikloviirin aihiolääke, ja siksi gansikloviirilla havaitut vaikutukset koskevat myös valgansikloviiria.

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

Gansikloviiri heikentää eläinten hedelmällisyyttä ja on eläimillä teratogeeninen. Eläinkokeissa indusoitiin aspermatogeneesi hoitoannoksia pienemmillä systeemisillä gansikloviiri-altistuksilla, joten tämän perusteella katsotaan todennäköiseksi, että gansikloviiri estää ihmisen spermatogeneesiä.

Eläimistä saadut tiedot osoittavat, että gansikloviiri erittyy imettävien rottien maitoon.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Tabletin ydin:*

Selluloosa, mikrokiteinen  
Krospovidoni (tyyppi A)  
Povidoni (K-30)  
Steariinihappo (50)

#### *Kalvopäällyste:*

Hypromelloosi (3 cP)  
Hypromelloosi (6 cP)  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli 400  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Polysorbaatti 80

### **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)**

OPA-alumiini-PVC/alumiini-läpipainopakkaus pahvikotelossa: 30, 60, 90 ja 120 tablettia.

Suuritiheyksisestä polyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on täytevanua, ja lapsiturvallinen polypropyleenistä valmistettu kierrekorkki ja paperitiiviste (valmistettu kuumasaumatusta taustapaperista, vahasta, foliosta ja PET-muovista): 60 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**

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road, North Harrow,  
Middlesex, HA1 4HF  
Iso-Britannia

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

MTnr: 32658

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.05.2016

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.02.2018