

VALMISTEYHTEEN VETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valcyte 450 mg tabletti, kalvopäällysteinen.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen 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.

Vaaleanpunainen, kupera, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella painatus "VGC" ja toisella puolella "450".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

Sytomegalovirusen (CMV) aiheuttaman retiniitin hoito

Aikuispotilaat

Aloitushoito CMV:n aiheuttamassa retiniitissä:

Aktiivista sytomegalovirusretiniittia sairastaville potilaille suositeltu annos on 900 mg valgansikloviiria (kaksi 450 mg:n Valcyte-tablettia) kaksi kertaa vuorokaudessa 21 päivän ajan. Lääke otetaan ruokailun yhteydessä aina kun mahdollista. Pitempi aloitusjakso saattaa lisätä luuydintoksisuuden riskiä (ks. kohta 4.4).

Ylläpitohoito CMV:n aiheuttamassa retiniitissä:

Aloitusjakson jälkeen tai potilaille, joilla on inaktiivinen sytomegalovirusretiniitti, suositeltu annos on 900 mg valgansikloviiria (kaksi 450 mg:n Valcyte-tablettia) kerran vuorokaudessa. Lääke otetaan ruokailun yhteydessä aina kun mahdollista. Potilas voi uusia aloitushoidon, jos retiniitti pahenee. Mahdollinen resistenssi antiviraalilääkkeille on kuitenkin otettava huomioon.

Ylläpitohoidon kesto pitäisi päättää yksilöllisesti.

Pediatriset potilaat

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

CMV-infektion estohoito elinsiirtopotilailla

Aikuispotilaat

Munuaisensiirtopotilaille suositeltu annos on 900 mg (kaksi 450 mg:n Valcyte-tablettia) kerran vuorokaudessa alkaen 10 päivän kuluessa elinsiirtoleikkauksesta ja jatkuen siihen saakka, kunnes leikkauksesta on kulunut 100 päivää. Estohoitoa voidaan jatkaa, kunnes leikkauksesta on kulunut 200 päivää (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1). Muun elinsiirteen kuin munuaisen saaneille elinsiirtopotilaille suositeltu annos on 900 mg (kaksi 450 mg:n Valcyte-tablettia) kerran vuorokaudessa alkaen 10 päivän kuluessa elinsiirtoleikkauksesta ja jatkuen siihen saakka, kunnes leikkauksesta on kulunut 100 päivää.

Tabletit otetaan ruokailun yhteydessä aina kun mahdollista.

Pediatriset potilaat

Valcyten kerran vuorokaudessa otettava suositusannos siirrännäisen 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:

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

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

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

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

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

Pediatrisille 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. Oraaliliuoksen käyttämistä suositellaan, koska sitä on mahdollista antaa edellä mainitun kaavan mukaisesti laskettuina annoksina. Valcyte-kalvopäällysteisiä tabletteja voidaan kuitenkin käyttää, jos laskettu annos on 10 %:n sisällä annoksesta, joka on mahdollista ottaa tabletteina, ja potilas kykenee nielemään tabletteja. Jos laskettu annos on esimerkiksi 405–495 mg, voidaan ottaa yksi 450 mg:n tabletti.

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

Erityisiä annostusohjeita

Pediatriiset potilaat:

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

Iäkkäät potilaat:

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

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

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

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

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

| Kreatiniinipuhdistuma (ml/min) | Valgansikloviirin aloitusannos | Valgansikloviirin ylläpito/estoannos |
|--------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| ≥ 60 | 900 mg (2 tabl.) 2 kertaa päivässä | 900 mg (2 tabl.) kerran päivässä |
| 40–59 | 450 mg (1 tabl.) 2 kertaa päivässä | 450 mg (1 tabl.) kerran päivässä |
| 25–39 | 450 mg (1 tabl.) kerran päivässä | 450 mg (1 tabl.) joka toinen päivä |
| 10–24 | 450 mg (1 tabl.) joka toinen päivä | 450 mg (1 tabl.) 2 kertaa viikossa |
| < 10 | Ei suositella | Ei suositella |

Hemodialyysihoitoa saavat potilaat:

Hemodialyysipotilaille (kreatiniinipuhdistuma < 10 ml/min) annossuosituksia ei voida antaa. Siksi Valcyten kalvopäällysteisiä tabletteja ei pitäisi antaa näille potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

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

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

Ks. kohta 4.4.

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

Antotapa

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

Jos lapsipotilas ei pysty nielemään Valcyten kalvopäällysteisiä tabletteja, voidaan käyttää Valcyte-jauhetta oraaliin varten.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Tabletteja ei saa jakaa eikä murskata. Varovaisuutta on noudatettava rikkoutuneita tabletteja käsiteltäessä, koska Valcytellä on todettu teratogeenisia ja karsinogeenisia vaikutuksia (ks. kohta 4.4). Rikkoutuneen tai murskatun tabletin joutumista suoraan iholle tai limakalvoille on vältettävä. Tarvittaessa altistunut kohta on pestävä huolellisesti vedellä ja saippualla. Silmät huuhdellaan hyvin steriilillä vedellä tai tavallisella vedellä, jos steriiliä vettä ei ole saatavissa.

4.3 Vasta-aiheet

Valcyte on kontraindisoitu potilailla, jotka ovat yliherkkiä valgansikloviirille, gansikloviirille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Valgansikloviiri voi pitkällä aikavälillä olla karsinogeeninen ja aiheuttaa lisääntymistoksisuutta.

Luuydinlama

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

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

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

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

Ero biologisessa hyötyosuudessa oraaliseen gansikloviiriin verrattuna

Gansikloviirin biologinen hyötyosuus on noin 60 % valgansikloviirin kerta-annoksen (900 mg) jälkeen ja noin 6 % oraalisen gansikloviiriannoksen (1000 mg kapseleina otettuna) jälkeen. Liialliseen valgansikloviiri-altistukseen voi liittyä henkeä uhkaavia haittavaikutuksia. Siksi suositellaan, että annossuosituksia noudatetaan tarkoin aloitushoidossa, ylläpitohoitoon siirryttäessä ja potilailla, jotka vaihtavat oraaliseen gansikloviirista valgansikloviiriin, koska Valcyteä ei voida käyttää gansikloviirikapseleiden sijaan suhteessa 1:1. Gansikloviirikapseleista vaihtavia potilaita tulee varoittaa yliannostuksen vaarasta, jos he ottavat enemmän Valcyte-tabletteja kuin lääkäri on määrännyt (ks. kohdat 4.2 ja 4.9).

Munuaisten vajaatoiminta

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

Valcyten kalvopäällysteisiä tabletteja ei pitäisi antaa hemodialyysipotilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Muiden lääkkeiden käyttö

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

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset valgansikloviirin kanssa

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

Yhteisvaikutukset gansikloviirin kanssa

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Probenesidi

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

Didanosiiini

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

Muut retroviruslääkkeet

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

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Imipeneemi/silastatiini

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

Tsidovudiini

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

Muut mahdolliset lääkkeiden yhteisvaikutukset

Toksisuus saattaa voimistua, jos gansikloviiria annetaan yhdessä muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan luuydinlamaa tai joihin tiedetään liittyvän munuaisten vajaatoimintaa. Tämä koskee nukleosideja (esim. tsidovudiini, didanosiiini, 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 kehoitettava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 30 vuorokauden ajan hoidon jälkeen. Miespotilaita on kehoitettava käyttämään ehkäisynä estemenetelmää gansikloviirihoidon aikana ja vähintään 90 vuorokauden ajan valgansikloviirihoidon jälkeen, paitsi jos naiskumppanin raskauden riski on täysin suljettu pois (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

Raskaus

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

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

Imetys

Gansikloviirin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole tietoa, mutta mahdollisuutta, että gansikloviiri erittyy rintamaitoon aiheuttaen vakavia haittavaikutuksia imetettävälle vauvalle, ei voida jättää

huomioimatta. Eläinkokeet osoittavat, että gansikloviiri erittyy imettävien rottien maitoon. Siksi imetus on lopetettava valgansikloviirihoidon ajaksi (ks. kohta 4.3 ja 5.3).

Hedelmällisyys

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

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

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Valmisteen vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

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

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

Taulukossa mainitut haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat HIV-infektiota sairastavien potilaiden yhdistettyyn potilasjoukkoon (n = 1704), joka sai ylläpitohoitona gansikloviiria tai valgansikloviiria. Poikkeuksen muodostavat anafylaktiset reaktiot, agranulosytoosi ja 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

| Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä | Esiintyvyysluokka |
|--|--------------------------|
| Infektiot: | |
| <i>Candida</i> -infektiot, mukaan lukien sammas | 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* | |
| Granulosytopenia* | |
| 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 | |
| Hermosto: | |
| Päänsärky | Hyvin yleinen |
| Unettomuus | Yleinen |
| Perifeerinen neuropatia | |
| Heitehuimaus | |
| Parestesia | |
| Hypestesia | |

| Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä | Esiintyvyyssluokka |
|---|---------------------------|
| Kouristuskohtaukset | |
| Dysgeusia (makuhäiriöt) | |
| Vapina | |
| <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 | |
| Ilmavaivat | Yleinen |
| 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 kudokset:</i> | |
| Dermatiitti | Hyvin yleinen |

| Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä | Esiintyvyy.luokka |
|--|--------------------------|
| Yöhikoilu | Yleinen |
| Kutina | |
| Ihottuma | |
| Hiustenlähtö | |
| Kuiva iho | Melko harvinainen |
| Urtikaria | |
| <i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i> | |
| Selkäkipu | Yleinen |
| Lihassärky | |
| Nivelsärky | |
| Lihaskrampit | |
| <i>Munuaiset ja virtsatiet:</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 | |
| Injektiokohdan reaktiot | Yleinen |
| Kipu | |
| Vilunväreet | |
| Huonovointisuus | |
| Voimattomuus | |
| Rintakehän kipu | |

* Näiden haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen.

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Neutropenia

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

Trombosytopenia

Potilailla, joiden trombosyyttimäärä on ennen hoitoa pieni (< 100 000/μl), on tavanomaista suurempi trombosytopenian kehittymisen riski. Jos potilaalla on immunosuppressiivisesta lääkähoidosta aiheutuva 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 ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) 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 kreatiinipitoisuus suureni enemmän kiinteän elinsiirteen saaneilla potilailla, jotka olivat saaneet sekä valgansikloviirihoitoa että oraalista gansikloviiria 100 päivän tai 200 päivän ajan elinsiirron jälkeen, verrattuna CMV-retiniittiä sairastaviin potilaisiin. Kiinteän elinsiirteen saaneilla potilailla munuaisten toiminnan heikentyminen on kuitenkin yleistä.

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

c. Pediatriiset potilaat

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

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

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

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostuskokemukset valgansikloviirin ja laskimonsisäisen gansikloviirin käytöstä

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, nukleosidit ja nukleotidit lukuun ottamatta käännteiskopioijan estäjiä, ATC-koodi: J05A B14.

Vaikutusmekanismi:

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

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

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

Antiviraalinen vaikutus

Gansikloviirin antiviraalinen IC₅₀-arvo sytomegalovirusta (CMV) vastaan on *in vitro* 0,08 µM (0,02 µg/ml) – 14 µM (3,5 µg/ml).

Valcyten kliininen antiviraalinen teho on osoitettu 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 Valcyte-hoidon jälkeen määrä putosi 7 %:iin (4/55).

Kliininen teho ja turvallisuus

Aikuiset potilaat

CMV:n aiheuttaman retiniitin hoito:

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

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

Sytomegalovirusinfektion estohoito elinsiirtopotilailla:

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

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

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

CMV-infektioon sairastuneiden munuaisensiirtopotilaiden osuus¹, 12 kuukautta ITT-populaatio^A

| | 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 | 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 %] |

¹ CMV-infektio määritetään joko oireisena CMV-infektiona tai CMV-lyödyksenä kudoksista.

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

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

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

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

Virusresistenssi

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

CMV:n aiheuttaman retiniitin hoito:

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

Sytomegalovirusinfektion estohoito elinsiirtopotilailla:

Tutkimus, jossa käytettiin aktiivista vertailuainetta

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

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

Tutkimus, jossa estohoitoa pidennettiin 100:sta päivästä 200:aan päivään siirtoleikkauksen jälkeen Genotyypianalyysi tehtiin 72 potilaalta eristetyille UL54- ja UL97-geeneille. Potilaat täyttivät resistenssianalyysin kriteerit, jotka olivat positiivinen viruskuorma (> 600 kopiota/ml) estohoidon päättyessä ja/tai varmistettu CMV-tauti enimmillään 12 kuukautta (52 viikkoa) elinsiirtoleikkauksen jälkeen. Molemmissa hoitoryhmissä kolmella potilaalla oli gansikloviiriresistenssiin liittyviä tunnettuja mutaatioita.

Pediatriset potilaat

CMV-retiniitin hoito

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

Elinsiirtopotilaiden CMV-taudin estohoito

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

Siedettävyyttä selvittäneessä faasin IV tutkimuksessa pediatrisilla munuaissiirtopotilaila (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-serologiasetus oli lähtötilanteessa 45 %:lla potilaista D+/R+, 39 %:lla potilaista D+/R-, 7 %:lla potilaista D-/R+, 7 %:lla potilaista D-/R- ja 2 %:lla potilaista ND/R+. CMV-viremiaa raportoitiin 3 potilaalla ja CMV-oireyhtymätapausta epäiltiin yhdellä potilaalla, mutta sitä ei varmistettu keskuslaboratoriossa CMV PCR -analyysillä. Havaitut haittavaikutukset olivat luonteeltaan samankaltaisia kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8).

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

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

Synnynäinen CMV

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

Ensimmäisessä tutkimuksessa arvioitiin valgansikloviirin kerta-annoksen (annosvaihtelu 14–16–20 mg/kg/annos) farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta 24 vastasyntyneellä (iältään 8–34 päivää), joilla oli oireinen synnynäinen CMV-infektio (ks. kohta 5.2). Vastasyntyneet saivat antiviraalista hoitoa 6 viikon ajan siten, että 19 potilasta 24:stä hoidettiin ensin 4 viikkoa oraalilla valgansikloviirilla, minkä jälkeen he saivat gansikloviiria laskimonsisäisesti 2 viikon ajan. Tutkimuksen muut 5 potilasta

saivat laskimonsisäistä gansikloviiria suurimman osan tutkimusjaksosta. Toisessa tutkimuksessa tehoa ja turvallisuutta verrattiin kuuden viikon ja kuuden kuukauden valgansikloviirihoidon aikana 109 iältään 2–30 päivän ikäisellä imeväisellä, joilla oli oireinen synnynnäinen CMV-tauti. Kaikki imeväiset saivat valgansikloviiria suun kautta annoksina 16 mg/kg kahdesti vuorokaudessa 6 viikon ajan. Imeväiset satunnaistettiin 6 viikon hoidon jälkeen suhteessa 1:1 jatkamaan valgansikloviirihoitoa samalla annoksella tai saamaan kaltaistettua lumehoitoa, kunnes hoitoa oli kestänyt 6 kuukautta.

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

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

Imeytyminen

Valgansikloviiri on gansikloviirin esiaste (prodrug), joka imeytyy hyvin maha-suolikanavasta ja metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti gansikloviiriksi suolen seinämässä ja maksassa. Valgansikloviirin systeeminen altistus on lyhytaikaista ja pientä. Suun kautta otetusta valgansikloviirista saadun gansikloviirin biologinen hyötyosuus on noin 60 % koko tutkitussa potilasaineistossa ja saavutettu gansikloviiria altistus vastaa laskimonsisäisellä gansikloviirilla saatua (ks. alla). Vastaavasti biologinen hyötyosuus on noin 6–8 % oraalisen gansikloviiriannoksen (1000 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, 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 (mitattu kykynä pidentää CMV:n aiheuttaman retiniitin etenemiseen kuluva aika) ja systeemisen altistuksen (AUC) välillä on havaittu korrelaatio.

Elinsiirtopotilaille annettu valgansikloviiri:

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

| Muuttuja | Gansikloviiri (1000 mg x 3/vrk) n = 82 | Valgansikloviiri (900 mg kerran vrk:ssa) n = 161 | |
|--------------------------|--|---|------------------|
| | | Gansikloviiri | Valgansikloviiri |
| 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 samanlainen sydämen-, munuaisen- ja maksansiirtopotilailla kreatiniinipuhdistuman mukaisesti säädetyn, suun kautta otetun valgansikloviiriannoksen jälkeen.

Ruoan vaikutus

Valgansikloviirin suositusannos 900 mg otettuna ruokailun yhteydessä nosti sekä gansikloviirin keskimääräistä AUC₂₄-arvoa (noin 30 %) että C_{max}-arvoa (noin 14 %) verrattuna paastotilanteeseen. Myös gansikloviiria altistuksen yksilöllinen vaihtelu pienenee, kun Valcyte otetaan ruokailun

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Pediatriset potilaat

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

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

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

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

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

| | ≥ 18 vuotta (n = 160) | < 4 kuukautta (n = 14) | 4 kuukautta – ≤ 2 vuotta (n = 17) | > 2 – < 12 vuotta (n = 21) | ≥ 12 vuotta – 16 vuotta (n = 25) |
|---|--------------------------|---------------------------|---|----------------------------------|--|
| AUC _{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 |
| AUC _{0-24h} -arvon vaihteluväli | 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 |
| 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 |

* Poimittu tutkimusraportista PV 16000

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

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

Toisessa tutkimuksessa 109 vastasyntynyttä (iältään 2–30 päivää) sai 16 mg/kg valgansikloviiria jauheena oraaliliuosta 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 (± keskihajonta) verrattuina aikuisten arvoihin:

| PK-muuttuja | Aikuiset | Pediatriiset potilaat (vastasyntyneet ja imeväiset) | | |
|--------------------------------|---------------------------------------|---|------------------------------------|-------------------------------------|
| | 5 mg/kg GAN kerta-annos (n = 8) | 6 mg/kg GAN 2x/vrk (n = 19) | 16 mg/kg VAL 2x/vrk (n = 19) | 16 mg/kg VAL 2x/vrk (n = 100) |
| AUC _{0-∞} (µg·h/mL) | 25,4 ± 4,32 | - | - | - |
| AUC _{0-12h} (µg·h/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 = Gansikloviiri, i.v.

VAL = Valgansikloviiri, oraalinen

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

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

| Arvioitu kreatiniinipuhdistuma (ml/min) | N | Näennäinen puhdistuma (ml/min), keskiarvo ± keskihajonta | AUC_{last} (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 Valcyte 450 mg:n kalvopäällysteisten tablettien annossuosituksia ei voida antaa. Tämä siksi, että näiden potilaiden yksilöllisesti tarvitsema Valcyte-annos on pienempi kuin tabletin vahvuus 450 mg. Siksi Valcyten 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

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

Kystistä fibroosia sairastavat potilaat

Farmakokinetiikkaa koskevassa faasin I tutkimuksessa kystistä fibroosia sairastavilla ja sairastamattomilla keuhkonsiirron saaneilla potilailla 31 potilasta (16 kystistä fibroosia sairastavaa/15 kystistä fibroosia sairastamatonta) sai siirtoleikkauksen jälkeen estohoitona Valcyteä 900 mg/vrk. Tutkimus osoitti, että kystisellä fibroosilla ei ollut keuhkonsiirtopotilailla tilastollisesti merkitsevää vaikutusta gansikloviirin keskimääräiseen systeemiseen kokonaisaltistukseen. Keuhkonsiirtopotilaiden gansikloviiri-altistus 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, lymfositopenia) 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

Povidoni K30

Krospovidoni

Mikrokiteinen selluloosa

Steariinihappo

Tabletin kalvopäällyste

Opadry Pink 15B24005:

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli 400

Punainen rautaoksidi (E 172)

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

Muovipurkki (HDPE), jossa lapsiturvallinen polypropyleenisuljin ja täytevanua.

Pakkauskoko: Yksi 60 tablettia sisältävä purkki.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Roche Oy, PL 12, 02181 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

17019

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6. toukokuuta 2002

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28. tammikuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.6.2018

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen Fimean kotisivuilta www.fimea.fi.