

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valganciclovir Sandoz 450 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 450 mg valgansikloviiria (hydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaaleanpunaisia, soikeita, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja (16,7 x 7,8 mm), joissa on toisella puolella painatus ”J” ja toisella ”156”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Valganciclovir Sandoz on tarkoitettu sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttaman retiniitin induktio- ja ylläpitohoitoon hankinnaista immuunikato-oireyhtymää (AIDS) sairastaville aikuispotilaille.

Valganciclovir Sandoz on tarkoitettu CMV-infektion ennaltaehkäisyyn CMV-negatiivisille aikuisille ja lapsille (syntymästä 18 vuoden ikäisiin), jotka ovat saaneet kiinteän elinsiirteen CMV-positiiviselta luovuttajalta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Varoitus – 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.

Sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttaman retiniitin hoito

Aikuispotilaat

Induktiohoito CMV:n aiheuttamassa retiniitissä:

Aktiivista sytomegalovirusretiniittiä sairastaville potilaille suositeltu annos on 900 mg valgansikloviiria (kaksi 450 mg:n Valganciclovir Sandoz -tablettia) kaksi kertaa vuorokaudessa 21 päivän ajan. Lääke otetaan aina ruokailun yhteydessä, mikäli mahdollista. Pidempi induktiohoito saattaa lisätä luuydintoksisuuden riskiä (ks. kohta 4.4).

Ylläpitohoito CMV:n aiheuttamassa retiniitissä:

Induktioidon jälkeen tai potilaille, joilla on inaktiivinen sytomegalovirusretiniitti, suositeltu annos on 900 mg valgansikloviiria (kaksi 450 mg:n Valganciclovir Sandoz -tablettia) kerran vuorokaudessa. Lääke otetaan aina ruokailun yhteydessä, mikäli mahdollista. Potilas voi uusia induktiohoidon, jos retiniitti pahenee. Mahdollinen resistenssi viruslääkkeille on kuitenkin otettava huomioon.

Ylläpitohoidon kesto pitäisi päättää yksilöllisesti.

Pediatriset potilaat

Valganciclovir Sandozin turvallisuutta ja tehoa lasten sytomegalovirusretiniitin hoidossa ei ole varmistettu riittävässä ja hyvin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa.

CMV-infektion estohoito kiinteiden elinten elinsiirtopotilailla:

Aikuispotilaat

Munuaisensiirtopotilaille suositeltu annos on 900 mg (kaksi 450 mg:n Valganciclovir Sandoz -tablettia) kerran vuorokaudessa. Hoito aloitetaan 10 päivän kuluessa elinsiirtoleikkauksesta ja jatkuu siihen saakka, kunnes leikkauksesta on kulunut 100 päivää. Estohoitoa voidaan jatkaa, kunnes elinsiirtoleikkauksesta on kulunut 200 päivää (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

Muun kiinteän elinsiirteen kuin munuaisen saaneille elinsiirtopotilaille suositeltu annos on 900 mg (kaksi 450 mg:n Valganciclovir Sandoz -tablettia) kerran vuorokaudessa. Hoito aloitetaan 10 päivän kuluessa elinsiirtoleikkauksesta ja jatkuu siihen saakka, kunnes leikkauksesta on kulunut 100 päivää.

Tabletit otetaan aina ruokailun yhteydessä, mikäli mahdollista.

Pediatriset potilaat

Valganciclovir Sandozin kerran vuorokaudessa otettava suositusannos kiinteän elinsiirteen saaneille lapsipotilaille (vastasyntyneistä alkaen), joilla on riski kehittää CMV-infektio, perustuu kehon pinta-alaan (BSA) ja kreatiniinipuhdistumaan (CrCl), joka johdetaan käyttämällä Schwartzin kaavaa (CrCLS) ja lasketaan seuraavasti:

Pediatristen potilaiden annos (mg) = 7 x BSA x CrCLS (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:

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

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

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

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

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

Pediatriksen munuaisensiirtopotilaiden hoito aloitetaan kerran päivässä otettavalla mg-suositusannoksella ($7 \times \text{BSA} \times \text{CrCLS}$) 10 päivän kuluessa elinsiirtoleikkauksesta, ja hoitoa jatketaan siihen saakka, kunnes elinsiirtoleikkauksesta on kulunut 200 päivää.

Muun kiinteän elinsiirteen kuin munuaisen saaneiden pediatriksen potilaiden hoito aloitetaan kerran päivässä otettavalla mg-suositusannoksella ($7 \times \text{BSA} \times \text{CrCLS}$) 10 päivän kuluessa elinsiirtoleikkauksesta, ja hoitoa jatketaan siihen saakka, kunnes elinsiirtoleikkauksesta on kulunut 100 päivää.

Kaikki lasketut annokset pitää pyöristää lähimpään 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. Kalvopäälysteisiä Valganciclovir Sandoz -tabletteja voidaan kuitenkin käyttää, jos laskettu annos on 10 %:n sisällä annoksesta, joka on mahdollista ottaa tabletteina, ja jos 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 pediatriksen 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 Sandozin 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 kreatiniiniarvoja tai arvioitua kreatiniinipuhdistumaa tulisi seurata huolellisesti. Annosta tulee säätää kreatiniinipuhdistuman mukaan seuraavassa taulukossa annettujen ohjeiden mukaisesti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

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

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

Naiset = 0,85 x miesten arvo

CrCl (ml/min)	Valgansikloviirin aloitusannos	Valgansikloviirin ylläpito- /estoannos
≥ 60	900 mg (2 tablettia) 2 kertaa päivässä	900 mg (2 tablettia) kerran päivässä
40–59	450 mg (1 tabletti) 2 kertaa päivässä	450 mg (1 tabletti) kerran päivässä
25–39	450 mg (1 tabletti) kerran päivässä	450 mg (1 tabletti) joka toinen päivä
10–24	450 mg (1 tabletti) joka toinen päivä	450 mg (1 tabletti) 2 kertaa viikossa
< 10	ei suositella	ei suositella

Hemodialyysihoidoa saavat potilaat:

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

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

Vaikeaa leukopeniaa, neutropeniaa, anemiaa, trombosytopeniaa ja pansytopeniaa sairastavat potilaat: ks. kohta 4.4 ennen hoidon aloittamista.

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

Antotapa

Valganciclovir Sandoz otetaan suun kautta ja aina ruokailun yhteydessä, mikäli mahdollista (ks. kohta 5.2).

Jos lapsipotilas ei pysty nielemään kalvopäällysteisiä Valganciclovir Sandoz -tabletteja, voidaan käyttää toista lääkemuotoa, esim. jauhetta oraaliliuosta varten.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Tabletteja ei saa jakaa eikä murskata. Varovaisuutta on noudatettava rikkoutuneita tabletteja käsiteltäessä, koska Valganciclovir Sandozilla voi olla teratogeenisiä ja karsinogeenisiä vaikutuksia ihmisellä (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 saatavilla.

4.3 Vasta-aiheet

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

Valganciclovir Sandoz 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 Valganciclovir Sandozin 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, aspermatogeeninen, karsinogeeninen ja alentaa naaraiden hedelmällisyyttä. Ihmisille annettuna Valganciclovir Sandozia on siksi pidettävä potentiaalisena teratogeenisena ja karsinogeenisena aineena, joka mahdollisesti aiheuttaa sikiön epämuodostumia ja syöpää (ks. kohta 5.3). Lisäksi pidetään todennäköisenä, että Valganciclovir Sandoz estää spermatogeneesia 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 estemenetelmää 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

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

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

Valganciclovir Sandozia tulee antaa varoen 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. Tiiviimpi hematologinen seuranta voi olla tarpeen 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, jos potilaalle kehittyy vaikea leukopenia, neutropenia, anemia ja/tai trombosytopenia (ks. kohta 4.2).

Ero biologisessa hyötösuudessa oraaliseen gansikloviiriin verrattuna

Gansikloviirin biologinen hyötösuus on noin 60 % valgansikloviirin kerta-annoksen (900 mg) jälkeen ja noin 6 % peroraalisen gansikloviiriannoksen (1 000 mg kapseleina otettuna) jälkeen. Liialliseen gansikloviirialtistukseen voi liittyä henkeä uhkaavia haittavaikutuksia. Siksi suositellaan, että annossuosituksia noudatetaan tarkoin hoitoa aloitettaessa, ylläpitohoitoon siirryttäessä ja potilailla, jotka siirtyvät peroraalisesta gansikloviirista valgansikloviiriin, koska gansikloviirikapseleita ei voi vaihtaa Valganciclovir Sandoziin suhteessa 1:1. Gansikloviirikapseleista siirtyviä potilaita tulee varoittaa yliannostuksen vaarasta, jos he ottavat enemmän Valganciclovir Sandoz -tabletteja kuin lääkäri on määrännyt (ks. kohdat 4.2 ja 4.9).

Munuaisten vajaatoiminta

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

Valganciclovir Sandoz kalvopäällysteisiä tabletteja ei pidä antaa hemodialyysipotilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Muiden lääkkeiden käyttö

Kouristuksia on raportoitu imipeneemia/silastatiinia ja gansikloviiria käyttävillä potilailla.

Valgansikloviiria ei pidä käyttää samanaikaisesti imipeneemin/silastatiinin kanssa, ellei hoidon mahdollista hyötyä arvioida mahdollisia riskejä suuremmaksi (ks. kohta 4.5).

Potilaita, joita hoidetaan valgansikloviirilla 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 on tietoja kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta, jossa valgansikloviiria käytettiin CMV-infektion estohoidossa elinsiirtopotilailla. Tutkimukseen ei osallistunut keuhko- tai suolisiirännäisen saaneita potilaita. Siksi kokemus lääkkeen käytöstä tällaisilla elinsiirtopotilailla on rajallinen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset valgansikloviirin kanssa

In vivo -yhteisvaikutustutkimuksia Valganciclovir Sandozilla ei ole tehty. Koska valgansikloviiri metaboloituu tehokkaasti ja nopeasti gansikloviiriksi, on odotettava, että gansikloviirin käytön yhteydessä havaittuja lääkeyhteisvaikutuksia esiintyy valgansikloviiria käytettäessä.

Yhteisvaikutukset gansikloviirin kanssa

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Probenesidi

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

Didanosini

Plasman didanosinipitoisuuksien havaittiin suurentuneen johdonmukaisesti yhdistelmähoidossa laskimonsisäisesti annetun gansikloviirin kanssa. Laskimoon annettujen annosten 5 mg/kg/vrk ja 10 mg/kg/vrk havaittiin suurentaneen didanosinin AUC-arvoa 38–67 %, joka vahvistaa, että näiden lääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä esiintyy farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Gansikloviiripitoisuuksissa ei havaittu merkittäviä muutoksia. Potilaita 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 raportoitu imipeneemia/silastatiinia ja gansikloviiria samanaikaisesti käyttävillä potilailla, siksi farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Näitä lääkkeitä ei pidä käyttää samanaikaisesti, ellei hoidon mahdollista hyötyä arvioida suuremmaksi kuin mahdollista riskiä (ks. kohta 4.4).

Tsidovudiini

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

Muut mahdolliset lääkkeiden yhteisvaikutukset

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehille ja naisille

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

Raskaus

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

Valganciclovir Sandozia ei tulisi käyttää raskauden aikana, ellei odotettu terapeuttinen hyöty äidille ole sikiöön mahdollisesti kohdistuvaa teratogeenista riskiä suurempi.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Valgansikloviiria 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 valgansikloviirihoidon 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 Vaikutukset ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Valmisteen vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

Valgansikloviirin 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 (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 = 1 704), joka sai ylläpitohoitona gansikloviiria tai valgansikloviiria. Poikkeuksen muodostavat anafylaktiset reaktiot, agranulosytoosi ja granulosityopenia, 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/μl) ja ihoreaktioita on raportoitu useammin HIV-potilailla. Munuaisten ja maksan toimintahäiriöitä on raportoitu useammin elinsiirron saaneilla.

b) Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Infektiot	<i>Candida</i> -infektiot, mukaan lukien sammammas, Ylähengitystie-infektiot	Sepsis, influenssa, selluliitti, virtsatieinfektio		
Veri ja imukudos	Neutropenia, anemia	Trombosytopenia, leukopenia, pansytopenia	Luuydinlama	Aplastinen anemia, Agranulosytoosi*, Granulosytopenia*
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys		Anafylaktinen reaktio*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Heikentynyt ruokahalu	Painon lasku		
Psyykkiset häiriöt		Masentuneisuus, sekavuustila, ahdistuneisuus	Kiihtymys, psykoottinen häiriö, aistiharhat, poikkeava ajattelu	
Hermosto	Päänsärky	Unettomuus, dysgeusia (makuhäiriöt), heikentynyt tunto, tuntoharhat, perifeerinen neuropatia, huimaus, kouristukset	Vapina	
Silmät		Näkökyvyn heikkeneminen, Verkkokalvon irtauma**, Lasiaiskellujat, Silmäkipu, Konjunktiviitti, Makulaturvotus		
Kuulo ja tasapainoelin		Korvakipu	Kuurous	
Sydän			Rytmihäiriö	
Verisuonisto		Hypotensio		

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus, yskä			
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu	Ylävatsakipu, dyspepsia, ummetus, ilmavaivat, nielemishäiriöt, suunhaavaumat, vatsan pingottuneisuus, haimatulehdus		
Maksa ja sappi		Maksan toimintahäiriö, kohonneet veren AFOS- ja ASAT-arvot, kohonneet ALAT-arvot		
Iho ja ihonalainen kudosis	Ihottuma	Yöhikoilu, kutina, ihottuma, hiustenlähtö	Urtikaria, kuiva iho	
Luusto, lihakset ja sidekudosis		Selkäkipu, lihaskipu, nivelkipu, lihaskouristukset		
Munuaiset ja virtsatiet		Aalentunut kreatiinipuhdistuma, munuaisten toiminnan heikentyminen, kohonnut veren kreatiinipitoisuus	Hematuria, munuaisten vajaatoiminta	
Sukupuolielimet ja rinnat			Miehen hedelmättömyys	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume, uupumus	Kipu, vilunväristykset, huonovointisuus, voimattomuus	Rintakehäns 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 ($< 100\ 000/\mu\text{l}$), on tavanomaista suurempi trombosytopenian kehittymisen riski. Jos potilaalla on immunosuppressiivisesta lääkähoidosta aiheutuva iatrogeninen immuunivaje, trombosytopenian riski on suurempi kuin AIDS-potilailla (ks. kohta 4.4). Vaikea-asteiseen trombosytopeniaan saattaa liittyä mahdollisesti hengenvaarallista verenvuotoa.

Hoidon keston tai käyttöaiheen vaikutus haittavaikutuksiin

Vaikea-asteista neutropeniaa ($\text{ANC} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$) raportoitiin useammin CMV-retiniittiä sairastavilla potilailla (14 %), jotka saivat ylläpitohoitona valgansikloviiria tai suun kautta otettavaa tai laskimoon annettavaa gansikloviiria, kuin kiinteiden elinten 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 Sandozin 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) *Pediatriset potilaat*

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

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

Kiinteän elinsiirteen saaneiden potilaiden kokonaisturvallisuusprofiili oli pediatrisilla potilailla samankaltainen kuin aikuisilla. Neutropeniaa raportoitiin näissä kahdessa tutkimuksessa kiinteän elinsiirteen saaneilla pediatrisilla potilailla hieman yleisemmin kuin aikuisilla, mutta pediatrisilla potilailla neutropenian ja infektiioon liittyvien haittatapahtumien välillä ei ollut yhteyttä. Vastasyntyneiden ja imeväisten suurempi sytopenioiden riski edellyttää näiden ikäryhmien veren kuvan tarkkaa seurantaa (ks. kohta 4.4).

Munuaissiirteen saaneilla pediatrisilla potilailla valgansikloviirihoitoon pidentämiseen enintään 200 vuorokauteen ei liittynyt haittatapahtumien ilmaantuvuuden yleistä lisääntymistä. Vaikea-asteisen neutropenian ($\text{ANC} < 500/\mu\text{l}$) ilmaantuvuus oli suurempi pediatrisilla munuaispotilailla, jotka saivat hoitoa päivään 200 saakka, verrattuna hoitoa päivään 100 saakka saaneisiin pediatrisiin potilaisiin sekä verrattuna aikuisiin munuaissiirtopotilaisiin, jotka saivat hoitoa päivään 100 tai päivään 200 saakka (ks. kohta 4.4).

Valgansikloviirihoitoa saaneista oireista synnynäistä 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 tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista: www-sivusto: www.fimea.fi.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, FI-00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Yliannostuskokemukset valgansikloviirin ja laskimonsisäisen gansikloviirin käytöstä

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

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

- *Hematologinen toksisuus:* luuydinlama, mukaan lukien pansytopenia, luuytimen vajaatoiminta, leukopenia, neutropenia, 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: systeemiset viruslääkkeet, nukleosidit ja nukleotidit lukuun ottamatta käänteiskopioijan estäjiä. ATC-koodi: J05A B14.

Vaikutusmekanismi:

Valgansikloviiri on gansikloviirin L-valiiniesteri (aihiolääke), joka suun kautta otettuna metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti gansikloviiriksi suoliston ja maksan 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 gansikloviiritrifosfaatiksi, joka sen jälkeen hitaasti metaboloituu solun sisällä. Trifosfaattimetabolismia on havaittu herpes simplex -viruksen

ja sytomegaloviruksen infektoimissa soluissa, joissa gansikloviirin puoliintumisaika on 18 tuntia (HSV) ja 6–24 tuntia (HCMV), sen jälkeen kun solunulkoisen gansikloviiri on poistettu. Koska fosforylaatio on laajalti 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 deoksiguanosiinirifosfaatin 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).

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:n aiheuttaman retiniitin hoito:

Potilaita, joilla oli äskettäin todettu CMV:n aiheuttama retiniitti, satunnaistettiin erässä tutkimuksessa kahteen ryhmään. He saivat induktiohoitona joko valgansikloviiria (900 mg kahdesti vuorokaudessa) tai laskimonsisäistä gansikloviiria (5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa). CMV:n aiheuttaman retiniitin eteneminen (valokuvaamalla todettu) oli neljän viikon kohdalla samaa luokkaa molemmissa hoitoryhmissä; tauti eteni laskimonsisäistä gansikloviiria saavassa ryhmässä 7/70 potilaalla ja valgansikloviiriryhmässä 7/71 potilaalla.

Induktiohoidon jälkeen kaikki tähän tutkimukseen osallistuneet potilaat saivat ylläpitohoitona valgansikloviiria annoksella 900 mg kerran vuorokaudessa. Valgansikloviiria sekä induktio- että ylläpitohoitona käytävässä ryhmässä keskimääräinen (mediaani) aika satunnaistamisesta CMV-retiniitin etenemiseen oli 226 (160) päivää ja ryhmässä, jossa käytettiin laskimonsisäistä gansikloviiria induktiohoitona ja valgansikloviiria ylläpitohoitona, vastaava luku oli 219 (125) päivää.

CMV-infektion ennaltaehkäisy elinsiirtopotilailla:

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

Kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun tutkimukseen osallistui 326 munuaisensiirtopotilasta, joilla oli korkea riski saada CMV-infektio (D+/R-). Tutkimuksessa selvitettiin valgansikloviirin tehoa ja turvallisuutta CMV-infektion profylaksiassa hoidon pidentyessä 100 päivästä 200 päivään elinsiirtoleikkauksesta. 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 molemmista ryhmissä seurasi 100 päivän lumejakso.

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

CMV-tautiin sairastuneiden munuaisensiirtopotilaiden osuus[†], 12 kuukautta, hoitoaikomuspopulaatio[#]

	Valgansikloviiri 900 mg kerran vuorokaudessa 100 päivää (N = 163)	Valgansikloviiri 900 mg kerran vuorokaudessa 200 päivää (N = 155)	Hoitoryhmien välinen ero
Potilaat, joilla on varmistettu tai oletettu CMV-tauti [‡]	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- tauti	60 (36,8 %) [29,4 % ; 44,7 %]	25 (16,1 %) [10,7 % ; 22,9 %]	20,7 % [10,9 % ; 30,4 %]

[†] CMV-tauti määritetään joko oireiseksi CMV-infektioiksi tai kudosten CMV-löydökseksi.

[‡] Varmistettu CMV tarkoittaa CMV-taudin kliinisesti varmistettua tapausta. Potilailla oletettiin olevan CMV-tauti, jos arvio puuttui viikolta 52 eikä CMV-tautia ollut varmistettu ennen tätä ajankohtaa.

[#] 24 kuukauden tulokset olivat yhtäpitäviä 12 kuukauden tulosten kanssa: varmistettu tai oletettu CMV-tauti havaittiin 48,5 % :lla potilaista, joita hoidettiin 100 päivää, ja 34,2 % :lla potilaista, joita hoidettiin 200 päivää; hoitoryhmien välinen ero oli 14,3 % [3,2 % ; 25,3 %].

Korkean riskin munuaisensiirtopotilaista huomattavasti pienempi osuus sairastui CMV-tautiin saatuaan valgansikloviiria CMV:n estohoitona 200 päivää siirtoleikkauksen jälkeen verrattuna potilaisiin, jotka saivat valgansikloviiria CMV:n estohoitona 100 päivää siirtoleikkauksen jälkeen.

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

Virusresistenssi

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

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.

CMV-infektion estohoito elinsiirtopotilailla:

Tutkimus, jossa käytettiin aktiivista vertailuvalmistetta

Resistenssiä selvitettiin CMV-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 vertailuryhmässä potilaat saivat peroraalista gansikloviiria. Tästä potilasryhmästä tutkittiin 103 näytettä, joista kahdesta (1,9 %) löytyi gansikloviiriresistenttejä mutaatioita.

Valgansikloviiriryhmään satunnaistetuista 245 potilaasta tutkittiin näytteitä 50 potilaasta, joilla oli epäilty CMV-infektio. Näytteistä ei löydetty resistenssimutaatioita. Peroraalista gansikloviiria saaneeseen vertailuryhmään oli satunnaistettu 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 päivästä 200 päivään elinsiirtoleikkauksen jälkeen

Genotyyppianalyysi 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:n aiheuttaman retiniitin hoito:

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

CMV-infektion ennaltaehkäisy elinsiirtopotilailla

Farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta selvittävässä vaiheen II tutkimuksessa kiinteän 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 (ks. kohta 4.8).

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

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

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

Synnynnäinen CMV

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

Ensimmäisessä tutkimuksessa arvioitiin valgansikloviirin kerta-annoksen (annosvaihtelu 14–16–20 mg/kg/annos) farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta 24 vastasyntyneellä (iältään 8–34 päivää), joilla oli oireinen synnynnäinen CMV-infektio (ks. kohta 5.2). Vastasyntyneet saivat antiviraalista hoitoa 6 viikon ajan siten, että 19 potilasta 24:stä hoidettiin ensin 4 viikkoa peroraalisella 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:llä 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.

Gansikloviirin AUC-arvojen annosriippuvaisuus voitiin osoittaa valgansikloviirin annosvälillä 450–2625 mg vain kun lääke otettiin ruokailun yhteydessä.

Imeytyminen

Valgansikloviiri on gansikloviirin esiaste (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 tutkimuksessa potilasaineistossa ja saavutettu gansikloviirialtistus vastaa laskimonsisäisellä gansikloviirilla saatua (ks. alla). Vastaavasti biologinen hyötyosuus on noin 6–8 % peroraalisen 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, i.v.) n = 18	Valgansikloviiri (900 mg, p.o.) n = 25	
		Gansikloviiri	Valgansikloviiri
AUC (0–12 h) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	28,6 \pm 9,0	32,8 \pm 10,1	0,37 \pm 0,22
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	10,4 \pm 4,9	6,7 \pm 2,1	0,18 \pm 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 peroraalisen gansikloviiri- ja valgansikloviiriannostelun jälkeen:

Muuttuja	Gansikloviiri (1 000 mg x 3/vrk) n = 82	Valgansikloviiri (900 mg kerran vuorokaudessa) n = 161	
		Gansikloviiri	Valgansikloviiri
AUC (0–24 h) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	28,0 \pm 10,9	46,3 \pm 15,2	
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	1,4 \pm 0,5	5,3 \pm 1,5	

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

Ruoan vaikutus:

Valgansikloviirin suositusannos 900 mg otettuna ruokailun yhteydessä nosti sekä gansikloviirin keskimääräistä AUC-arvoa (noin 30 %) että C_{max}-arvoa (noin 14 %) verrattuna paastotilanteeseen. Myös gansikloviirialtistuksen yksilöllinen vaihtelu pienenee, kun valgansikloviiri otetaan ruokailun yhteydessä. Kliinisissä tutkimuksissa valgansikloviiri otettiin aina ruoan kanssa. Siksi valgansikloviiri suositellaan otettavaksi aterian yhteydessä (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Koska valgansikloviiri muuttuu nopeasti gansikloviiriksi, valgansikloviirin sitoutumisastetta plasman proteiineihin ei ole määritetty. Gansikloviirin vakaan tilan jakautumistilavuus (V_d) 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 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 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 selvittäneessä vaiheen II tutkimuksessa kiinteän elinsiirteen saaneille lapsipotilaille (iältään 4 kuukautta – 16 vuotta, n = 63) annettiin valgansikloviiria kerran vuorokaudessa enintään 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 myönteisesti puhdistumaan.

Farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta selvittäneessä vaiheen I tutkimuksessa sydämensiirron 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 puoliintumisajan ($t_{1/2}$) keskimääräisillä arvoilla selkeämpi. Tämä oli kuitenkin oletettavissa, koska paino, pituus ja potilaan kasvuun liittyvä munuaisten toiminta vaikuttavat puhdistumaan, minkä populaatiofarmakokineettinen mallinnus osoitti.

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

PK-muuttuja	Aikuiset*	Pediatriset potilaat			
		< 4 kuukautta (n = 14)	4 kuukautta – ≤ 2 vuotta (n = 17)	> 2 – < 12 vuotta (n = 21)	≥ 12 vuotta – 16 vuotta (n = 25)
AUC_{0-24h} (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 valgansikloviirin kerran päivässä annetun annoksen suuruus perustui kummassakin tutkimuksessa kehon pinta-alaan (BSA, body surface area) ja mukautetulla Schwartzin kaavalla laskettuun kreatiinipuhdistumaan, ja se laskettiin kohdassa 4.2 esitetyn annoslaskukaavan mukaan.

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

Toisessa tutkimuksessa 109 vastasyntynyttä (iältään 2–30 päivää) sai 16 mg/kg valgansikloviiria jauheena oraaliuosta varten kaksi kertaa päivässä 6 viikon ajan, minkä jälkeen näistä 109:stä 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 Kahdesti vuorokaudessa (n=19)	16 mg/kg VAL Kahdesti vuorokaudessa (n=19)	16 mg/kg VAL Kahdesti vuorokaudessa (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, laskimoon

VAL = Valgansikloviiri, suun kautta

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

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Suun kautta otettujen Valganciclovir Sandoz -tablettien 900 mg:n kerta-annoksen farmakokineettiset parametrit potilailla, joilla on eriasteista munuaisten vajaatoimintaa:

Arvioitu kreatiniini-puhdistuma (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 Valganciclovir Sandoz 450 mg:n kalvopäällysteisten tablettien annossuosituksia ei voida antaa. Tämä siksi, että näiden potilaiden yksilöllisesti tarvitsema Valganciclovir Sandoz -annos on pienempi kuin tabletin vahvuus 450 mg. Siksi kalvopäällysteisiä Valganciclovir Sandoz -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

Kalvopäällysteisten Valganciclovir Sandoz -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 Sandozia 900 mg/vrk. Tutkimus osoitti, että kystisellä fibroosilla ei ollut keuhkosiirtopotilailla tilastollisesti merkitsevää vaikutusta gansikloviirin keskimääräiseen systeemiseen kokonaisaltistukseen. Keuhkosiirtopotilaiden gansikloviirialtistus oli verrattavissa altistukseen, jonka osoitettiin olevan tehokas CMV-taudin estossa muun kiinteän elimen 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:

Mikrokiteinen selluloosa (PH101)

Krosprovidoni (tyyppi A)

Povidoni (K-30)

Steariinihappo 50

Kalvopäällyste:

Opadry Pink 15B24005:

Hypromelloosi (E 464) (3 cP)

Hypromelloosi (E 464) (6 cP)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 400 (E 1521)

Punainen rautaoksidi (E172)

Polysorbaatti 80 (E 433)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Kesto aika ensimmäisen avaamisen jälkeen:

Purkit: 2 kuukautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu alumiini/PVC/alumiini/OPA-läpipainopakkauksiin, jotka ovat pahvirasiassa, tai HDPE-purkkiin, jossa on lapsiturvallinen polypropyleenistä valmistettu kierrekorkki, alumiinisuojaus ja täytevanua.

Läpipainopakkaus: 10, 30, 60, 90, 120 kalvopäällysteistä tablettia

Purkki: 60 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

31737

9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.12.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.11.2018