

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cymevene 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää gansikloviirinatriumia määrän, joka vastaa 500 mg gansikloviiria.

10 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä käyttökuntoon saatettuna yksi ml sisältää 50 mg gansikloviiria.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: noin 43 mg (2 mEq) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine konsentraattia varten).

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kiinteä kakku.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Cymevene on tarkoitettu aikuisille ja  $\geq 12$ -vuotiaille nuorille:

- sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttamien infektioiden hoitoon potilaille, joiden immuunivaste on heikentynyt.
- sytomegaloviruksen aiheuttamien infektioiden ennaltohoitoon potilaille, joiden immuunivastetta on heikennetty lääkkeillä (esimerkiksi elinsiirron jälkeen tai syövän hoitoon annetun solunsalpaajahoidon jälkeen).

Cymevene on tarkoitettu syntymästä lähtien myös:

- sytomegaloviruksen aiheuttamien infektioiden yleiseen estohoitoon potilaille, joiden immuunivastetta on heikennetty lääkkeillä (esimerkiksi elinsiirron jälkeen tai syövän hoitoon annetun solunsalpaajahoidon jälkeen).

Viruslääkkeiden käytössä suositellaan virallisten suositusten noudattamista.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### ***Sytomegaloviruksen aiheuttamien infektioiden hoito***

*Aikuiset ja  $\geq 12$ -vuotiaat pediatriset potilaat, joiden munuaisten toiminta on normaali:*

- Aloitushoito: 5 mg/kg yhden tunnin kestoisena infuusiona laskimoon (i.v.) 12 tunnin välein 14–21 vuorokauden ajan.

- Ylläpitohoito: Ylläpitohoitoa voidaan antaa potilaille, joiden immuunivaste on heikentynyt ja joilla on infektion uusiutumisen riski. 5 mg/kg yhden tunnin kestoisena infuusiona laskimoon kerran vuorokaudessa 7 päivänä viikossa tai 6 mg/kg kerran vuorokaudessa 5 päivänä viikossa. Ylläpitohoidon kesto pitää määritellä yksilöllisesti paikallisten hoitosuosituksen mukaisesti.

- Hoito infektion edettyä: Jos sytomegaloviruksen aiheuttama infektio etenee joko ylläpitohoidon aikana tai gansikloviirihoito lopettamisen vuoksi, potilaan hoito voidaan uusia aloitushoidon mukaisesti.

*Pediatriset potilaat vastasyntyneistä < 12-vuotiaisiin:*

Pediatrisia potilaita koskevat tällä hetkellä saatavissa olevat tiedot esitetään kohdissa 5.1 ja 5.2, mutta annostussuosituksia ei voida antaa.

### ***Sytomegaloviruksen aiheuttamien infektioiden ennakkoiva estohoito***

*Aikuiset ja ≥ 12-vuotiaat pediatriset potilaat, joiden munuaisten toiminta on normaali:*

Aloitushoito: 5 mg/kg yhden tunnin kestoisena infuusiona laskimoon 12 tunnin välein 7–14 vuorokauden ajan.

Ylläpitohoito: 5 mg/kg yhden tunnin kestoisena infuusiona laskimoon kerran vuorokaudessa 7 päivänä viikossa tai 6 mg/kg kerran vuorokaudessa 5 päivänä viikossa. Ylläpitohoidon kesto perustuu sytomegaloviruksen aiheuttaman infektion riskiin, paikallisia hoitosuosituksia on noudatettava.

*Pediatriset potilaat vastasyntyneistä < 12-vuotiaisiin:*

Tällä hetkellä saatavissa olevat tiedot esitetään kohdissa 5.1 ja 5.2, mutta annostussuosituksia ei voida antaa.

### ***Sytomegaloviruksen aiheuttamien infektioiden yleinen estohoito***

*Aikuiset ja > 16-vuotiaat nuoret:*

5 mg/kg yhden tunnin kestoisena infuusiona laskimoon kerran vuorokaudessa 7 päivänä viikossa tai 6 mg/kg kerran vuorokaudessa 5 päivänä viikossa. Hoidon kesto perustuu sytomegaloviruksen aiheuttaman infektion riskiin, paikallisia hoitosuosituksia on noudatettava.

*Pediatriset potilaat vastasyntyneistä ≤ 16-vuotiaisiin:*

Suosittelu gansikloviiriannos yhden tunnin kestoisena infuusiona laskimoon kerran vuorokaudessa perustuu Mostellerin kaavalla laskettuun kehon pinta-alaan (Body Surface Area, BSA) sekä Schwartzin kaavalla laskettuun kreatiniinipuhdistumaan (CrCl<sub>SC</sub>), joiden yhtälöt esitetään jäljempänä. Yleisen estohoidon kesto perustuu sytomegaloviruksen aiheuttaman infektion riskiin, ja se on määritettävä yksilöllisesti.

Pediatristen potilaiden annos (mg) = 3 x BSA x CrCl<sub>SC</sub> (ks. jäljempänä Mostellerin laskukaava kehon pinta-alan [BSA] laskemiseksi ja Schwartzin laskukaava kreatiniinipuhdistuman [CrCl<sub>SC</sub>] laskemiseksi).

Jos Schwartzin laskukaavalla saatu kreatiniinipuhdistuma on yli 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, yhtälössä pitää käyttää suurinta arvoa 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>:

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

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

jossa pienipainoisena syntyneiden < 1-vuotiaiden potilaiden  $k = 0,33$ ; < 2-vuotiaiden potilaiden  $k = 0,45$ ; 2 – < 13-vuotiaiden poikien ja 2–16-vuotiaiden tyttöjen  $k = 0,55$  ja 13–16-vuotiaiden poikien  $k = 0,7$ . Yli 16-vuotiaiden potilaiden annostus, ks. aikuisten annostus.

Mainitut k-arvot perustuvat seerumissa olevan kreatiniinin mittaamiseen Jaffen menetelmällä, ja arvoja saattaa olla tarpeen korjata, jos käytetään entsyymaattisia menetelmiä.

Seerumin kreatiniinipitoisuuksia, pituutta ja painoa suositellaan seuraamaan säännöllisesti ja annosta muuttamaan tarpeen mukaan.

### Erityiset annostusohjeet

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Gansikloviiria estohoitoon saavien munuaisten vajaatoimintaa sairastavien pediatrien potilaiden (vastasyntyneistä  $\leq 16$ -vuotiaisiin) laskukaavalla  $3 \times \text{BSA} \times \text{CrClS}$  laskettua annosta ei tarvitse muuttaa edelleen, koska annos on tällöin jo korjattu kreatiniinipuhdistuman mukaisesti.

Ennakoivaa hoitoa ja sytomegalovirusinfektioon hoitoa saavien 12-vuotiaiden ja vanhempien munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden painon mukaisen (mg/kg) gansikloviiriannoksen pitää olla kreatiniinipuhdistuman mukainen, kuten seuraavassa taulukossa esitetään (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden painonmukaisten annosten (mg/kg) annosmuutokset:

<b>Kreatiniinipuhdistuma (CrCL)</b>	<b>Aloituserä</b>	<b>Ylläpitoerä</b>
> 70 ml/min	5,0 mg/kg kerran 12 tunnissa	5,0 mg/kg/vrk
50–69 ml/min	2,5 mg/kg kerran 12 tunnissa	2,5 mg/kg/vrk
25–49 ml/min	2,5 mg/kg/vrk	1,25 mg/kg/vrk
10–24 ml/min	1,25 mg/kg/vrk	0,625 mg/kg/vrk
< 10 ml/min	1,25 mg/kg kolme kertaa viikossa hemodialyysin jälkeen	0,625 mg/kg kolme kertaa viikossa hemodialyysin jälkeen

Arvioitu kreatiniinipuhdistuma voidaan laskea seerumin kreatiniinipitoisuudesta seuraavalla laskukaavalla:

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

Naiset:  $0,85 \times$  miesten arvo

Koska munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta suositellaan muuttamaan, seerumin kreatiniinipitoisuutta tai arvioitua kreatiniinipuhdistumaa pitää seurata.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Cymevene-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

## *Vaikea-asteinen leukopenia, neutropenia, anemia, trombosytopenia tai pansytopenia*

Ennen hoidon aloittamista, ks. kohta 4.4.

Jos verisolumäärä vähenee gansikloviirihoidon aikana merkittävästi, hoitoa hematopoeettisilla kasvutekijöillä ja/tai hoidon lopettamista pitää harkita (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

### *Iäkkäät*

Gansikloviirin tehoa ja turvallisuutta iäkkäille ei ole tutkittu. Koska munuaisten toiminta heikkenee iän myötä, gansikloviirin antamisessa iäkkäille pitää olla varovainen ja heidän munuaistensa toiminta pitää huomioida erityisesti (ks. kohta 5.2).

### Antotapa

Varoitus:

Gansikloviiri on annettava yhden tunnin kestäväenä infuusiona laskimoon enintään pitoisuutena 10 mg/ml. Ei saa antaa nopeana injektiona eikä bolusinjektiona laskimoon, koska niistä plasmaan aiheutuva liian suuri pitoisuus saattaa lisätä gansikloviirin toksisuutta.

Ei saa antaa injektiona lihakseen eikä ihon alle, koska gansikloviiriliuoksen korkea pH-arvo (n. 11) saattaa aiheuttaa vaikea-asteista kudosaärsytystä (ks. kohta 4.8).

Suosittelua annosta, antotiheyttä ja infuusionopeutta ei saa ylittää.

Cymevene on kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos. Käyttökuntoon saatettu Cymevene on väritön tai hieman kellertävä liuos, jossa ei käytännössä ole silmämääräisesti havaittavia hiukkasia.

Infuusio pitää antaa mieluiten muovikanyylin kautta laskimoon, jossa on riittävä verenvirtaus.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteiden saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

*Ennen lääkevalmisteiden käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet:*

Gansikloviirin katsotaan olevan ihmiselle mahdollisesti teratogeeninen ja karsinogeeninen, joten sen käsittelyssä pitää olla varovainen (ks. kohta 6.6).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai valgansikloviirille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6).

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

#### Ristiylherkkyys

Gansikloviirin kemiallinen rakenne on samankaltainen kuin asikloviirin ja pensikloviirin kemiallinen rakenne, joten näiden lääkkeiden välillä voi esiintyä ristiylherkkyyttä. Sen vuoksi Cymevenen 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 kuin gansikloviirihoito aloitetaan, potilaalle on kerrottava sikiölle mahdollisesti aiheutuvista riskeistä. Eläinkokeissa on todettu, että gansikloviiri on mutageeninen, teratogeeninen, karsinogeeninen ja heikentää hedelmällisyyttä. Kliinisten ja non-kliinisten tutkimusten perusteella gansikloviiri todennäköisesti estää spermatogeneesin tilapäisesti tai pysyvästi (ks. kohdat 4.6, 4.8 ja 5.3).

Gansikloviiria pitää siksi pitää ihmiselle mahdollisesti teratogeenisena ja karsinogeenisena aineena, josta saattaa aiheutua synnynnäisiä epämuodostumia ja syöpiä. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on siksi neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 30 vuorokauden ajan hoidon jälkeen. Miehiä pitää neuvoa käyttämään ehkäisynä estemenetelmää hoidon aikana ja vähintään 90 vuorokauden ajan hoidon jälkeen, paitsi jos naiskumppanin raskauden riski on täysin suljettu pois (ks. kohdat 4.6, 4.8 ja 5.3).

Gansikloviirin käytössä on syytä olla erittäin varovainen, etenkin pediatrien potilaiden hoidossa, koska sillä saattaa olla pitkäaikaisia karsinogeenisia ja lisääntymistoksisia vaikutuksia. Hoidon hyödyt pitää arvioida tarkoin tapauskohtaisesti ja niiden pitää olla selvästi riskejä suuremmat (ks. kohta 4.2). Ks. hoitosuosituksot.

### Luuydinlama

Cymevenen käytössä pitää olla varovainen, jos potilaalla on ennestään hematologinen sytopenia tai potilaalla on aiemmin ollut lääkkeisiin liittyvä hematologinen sytopenia tai jos potilas saa sädehoitoa. Gansikloviirihoitoa saaneilla potilailla on todettu vaikeaa leukopeniaa, neutropeniaa, anemiaa, trombosytopeniaa, pansytopeniaa ja luuytimen vajaatoimintaa. Hoitoa ei saa aloittaa, jos absoluuttinen neutrofiilimäärä on alle 500 solua/ $\mu$ l tai trombosyyttimäärä on alle 25 000 solua/ $\mu$ l tai hemoglobiinipitoisuus on alle 80 g/l (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Täydellistä verenkuvaa, trombosyyttimäärä mukaan lukien, suositellaan seuraamaan hoidon aikana. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden sekä vastasyntyneiden ja imeväisikäisten tehostettu hematologinen seuranta saattaa olla aiheellista (ks. kohta 4.8). Veren valkosolumäärän laskenta (mieluiten erittelylaskenta) suositellaan tekemään 14 ensimmäisen hoitopäivän aikana joka toinen päivä. Päivittäistä seuranta suositellaan, jos potilaan neutrofiilimäärä on hoidon alussa pieni (< 1000 neutrofiilia/ $\mu$ l), jos potilaalle on kehittynyt leukopenia luuydintoksisilla aineilla toteutetun aiemman hoidon yhteydessä tai jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa.

Jos potilaalla on vaikea leukopenia, neutropenia, anemia ja/tai trombosytopenia, hoitoa hematopoieettisilla kasvutekijöillä ja/tai gansikloviirihoiton keskeyttämistä suositellaan harkitsemaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on suurempi toksisuusriski (etenkin hematologisen toksisuuden riski). Annosta pitää muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

### Muiden lääkkeiden käyttö

Impipeneemiä ja silastatiinia sisältävää yhdistelmävalmistetta ja gansikloviiria käyttävillä potilailla on raportoitu kouristuskohtauksia. Gansikloviiria ei saa käyttää samanaikaisesti impipeneemiä ja silastatiinia sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa, elleivät mahdolliset hyödyt ole mahdollisia riskejä suuremmat (ks. kohta 4.5).

Gansikloviiria ja didanosiniä, luuydinlammaa tunnetusti aiheuttavia tai munuaisten toimintaan vaikuttavia lääkkeitä käyttäviä potilaita pitää seurata tarkkaan lisääntyneen toksisuuden oireiden havaitsemiseksi (ks. kohta 4.5).

## Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 2 mmol (43 mg) natriumia per 500 mg:n annos. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

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

### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

#### *Probenesidi*

Probenesidin ja suun kautta otettavan gansikloviirin samanaikainen käyttö aiheutti tilastollisesti merkitsevän gansikloviirin munuaispuhdistuman laskuun ja suurensi altistusta kliinisesti merkittävästi. Tällainen vaikutus on odotettavissa myös, jos gansikloviiria ja probenesidiä annetaan samanaikaisesti laskimoon. Probenesidiä ja Cymeveenä käytettäviä potilaita pitää siksi seurata tarkoin gansikloviirin toksisuuden havaitsemiseksi.

#### *Didanosiiini*

Plasman didanosiiinipitoisuuksien havaittiin suurentuneen johdonmukaisesti yhdistelmähoidossa gansikloviirin kanssa. Laskimoon annettujen annosten 5 mg/kg/vrk ja 10 mg/kg/vrk havaittiin suurentaneen didanosiiinin AUC-arvoa 38–67 %. Gansikloviiripitoisuuksissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia. Potilaita pitää seurata tarkasti didanosiiinista aiheutuvien toksisten vaikutusten havaitsemiseksi (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

#### *Imipeneemin ja silastatiinin yhdistelmä*

Gansikloviiria ja imipeneemin ja silastatiinin yhdistelmää samanaikaisesti käyttäneillä potilailla on raportoitu kouristuskohtauksia. Näitä lääkkeitä ei saa käyttää samanaikaisesti, paitsi jos mahdolliset hyödyt ovat mahdollisia riskejä suuremmat (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 luuydinlammaa tai joihin tiedetään liittyvän munuaisten vajaatoimintaa. Tämä koskee infektiolääkkeitä (kuten dapsoni, pentamidiini, flusytosiini, amfoterisiini B, trimetopriimi/sulfametoksatsoli), immunosuppressiivisia lääkkeitä (esim. siklosporiini, takrolimuusi, mykofenolaattimofetiili), syöpälääkkeitä (esim. vinkristiini, vinblastiini, doksorubisiini ja hydroksiurea) sekä nukleosidianalogeja (tsidovudiini, stavudiini ja didanosiiini mukaan lukien) ja nukleotidianalogeja (tenofoviiri, adefoviiri mukaan lukien). Sen vuoksi näiden lääkkeiden käyttöä samanaikaisesti gansikloviirin kanssa voidaan harkita vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ovat sen mahdollisia riskejä suuremmat (ks. kohta 4.4).

## Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

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

#### Hedelmällisyys

Valcyte-valmistetta sytomegalovirusinfektion estohoitoon enintään 200 vuorokauden ajan saaneilla munuaisensiirtopotilailla tehty suppea kliininen tutkimus osoitti, että valgansikloviiri/gansikloviiri 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 oleellisiksi katsotuilla annoksilla on lisäksi osoitettu, että hiirillä, rotilla ja koirilla se estää spermatogeneesiä ja aiheuttaa kivesten atrofiaa.

Kliinisten ja non-kliinisten tutkimusten perusteella on todennäköistä, että gansikloviiri saattaa estää ihmisen spermatogeneesin tilapäisesti tai pysyvästi (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

#### Raskaus

Gansikloviirin turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole varmistettu. Gansikloviiri läpäisee kuitenkin helposti ihmisen istukan. Eläinkokeissa gansikloviiriin liittyi lisääntymistoksisuutta ja teratogeenisuutta (ks. kohdat 4.4 ja 5.3). Sen vuoksi gansikloviiria ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen hoitotarve ole sikiölle mahdollisesti aiheutuvaa teratogeenisuusriskiä suurempi.

#### 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 gansikloviirihoidon jälkeen, paitsi jos naiskumppanin raskauden riski on täysin suljettu pois (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

#### Imetys

Ei tiedetä, erittykö gansikloviiri ihmisen rintamaitoon, mutta gansikloviirin rintamaitoon erittymisen ja siitä imetettävälle lapselle aiheutuvien vakavien haittavaikutusten mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Eläinkokeet osoittavat, että gansikloviiri erittyy imettävien rottien maitoon. Imetys on sen vuoksi lopetettava gansikloviirihoidon ajaksi (ks. kohta 4.3).

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

Gansikloviirilla saattaa olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Valgansikloviiri on gansikloviirin aihiolääke, joten valgansikloviiriin liittyviä haittavaikutuksia voidaan olettaa esiintyvän myös gansikloviirin käytön yhteydessä. Suun kautta otettava gansikloviiria ei ole enää saatavissa, mutta sen käytössä raportoituja haittavaikutuksia voidaan olettaa esiintyvän myös laskimoon annettavan gansikloviirin käytön yhteydessä. Sen vuoksi haittavaikutustaulukossa

mainitaan laskimoon annettavan tai suun kautta otettavan gansikloviirin tai valgansikloviirin käytössä raportoidut haittavaikutukset.

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

Taulukossa mainitut haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat HIV-infektiota sairastavien potilaiden yhdistettyyn potilasjoukkoon (n = 1704), joka sai ylläpitohoitona gansikloviiria tai valgansikloviiria. Poikkeuksen muodostavat agranulosytoosi, granulositytopenia ja anafylaktiset reaktiot, joiden esiintyvyydet perustuvat valmisteiden 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 irtaumaa, jota on raportoitu vain HIV-potilailla, joilla on sytomegalovirusperäinen verkkokalvotulehdus. Tiettyjen haittavaikutusten esiintyvyydessä on kuitenkin joitakin eroja. Laskimoon annettuun gansikloviiriin liittyy pienempi ripulin riski kuin suun kautta otettuun valgansikloviiriin. 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.

#### Haittavaikutustaulukko

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



<b>Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintyvyyssluokka</b>
<b><i>Psyykkiset häiriöt:</i></b>	
Masennus	Yleinen
Sekavuustila	
Ahdistuneisuus	
Agitaatio	Melko harvinainen
Psykoottiset häiriöt	
Poikkeava ajattelu	
Hallusinaatiot	
<b><i>Hermosto:</i></b>	
Päänsärky	Hyvin yleinen
Unettomuus	Yleinen
Perifeerinen neuropatia	
Heitehuimaus	
Parestesia	
Hypestesia	
Kouristuskohtaukset	
Dysgeusia (makuhäiriöt)	
Vapina	Melko harvinainen
<b><i>Silmät:</i></b>	
Näkökyvyn heikkeneminen	Yleinen
Verkkokalvon irtauma	
Lasiaiskellujat	
Silmäkipu	
Konjunktiviitti	
Makulaturvotus	
<b><i>Kuulo ja tasapainoelin:</i></b>	
Korvakipu	Yleinen
Kuuroutuminen	Melko harvinainen
<b><i>Sydän:</i></b>	
Sydämen rytmihäiriö	Melko harvinainen
<b><i>Verisuonisto:</i></b>	
Hypotensio	Yleinen
<b><i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i></b>	
Yskä	Hyvin yleinen
Hengenahdistus	
<b><i>Ruoansulatuselimistö:</i></b>	
Ripuli	Hyvin yleinen
Pahoinvointi	
Oksentelu	
Vatsakipu	
Ruoansulatushäiriöt	Yleinen
Ilmavaivat	
Ylävatsakipu	
Ummetus	
Suun haavaumat	
Nielemishäiriöt	
Vatsan pingottuneisuus	

<b>Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintyvyyssluokka</b>
Haimatulehdus	
<b><i>Maksa ja sappi:</i></b>	
Kohonnut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus	Yleinen
Maksan toimintahäiriö	
Kohonnut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus	
Kohonnut alaniiniaminotransferaasipitoisuus	
<b><i>Iho ja ihonalainen kudος:</i></b>	
Dermatiitti	Hyvin yleinen
Yöhikoilu	Yleinen
Kutina	
Ihottuma	
Hiustenlähtö	
Kuiva iho	
Urtikaria	Melko harvinainen
<b><i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i></b>	
Selkäkipu	Yleinen
Lihassärky	
Nivelsärky	
Lihaskrampit	
<b><i>Munuaiset ja virtsatiet:</i></b>	
Munuaisten vajaatoiminta	Yleinen
Vähentynyt munuaisten kreatiniinipuhdistuma	
Kohonnut veren kreatiniinipitoisuus	
Munuaisten vajaatoiminta	Melko harvinainen
Hematuria	
<b><i>Sukupuolielimet ja rinnat:</i></b>	
Miehen hedelmättömyys	Melko harvinainen
<b><i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i></b>	
Kuume	Hyvin yleinen
Uupumus	
Injektiokohdan reaktiot	Yleinen
Kipu	
Vilunväreet	
Huonovointisuus	
Voimattomuus	
Rintakehän kipu	

\* Näiden haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat valmisteeseen markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen, muut esiintyvyyssluokat perustuvat kliinisissä tutkimuksissa kirjattuihin esiintyvyyksiin.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### *Neutropenia*

Neutropenian riski ei ole ennakoitavissa hoitoa edeltävän neutrofiilimäärän perusteella. Neutropenia ilmaantuu tavallisesti aloitushoidon ensimmäisellä tai toisella viikolla, kun potilaalle annettu kumulatiivinen annos on  $\leq 200$  mg/kg. Solumäärä normalisoituu tavallisesti 2–5 päivän kuluessa siitä, kun lääkkeen käyttö on lopetettu tai annosta on pienennetty (ks. kohta 4.4).

### *Vaikea-asteinen neutropenia*

Vaikea-asteista neutropeniaa raportoitiin useammin HIV-potilailla (14 %), jotka saivat ylläpitohoitona valgansikloviiria tai suun kautta otettavaa tai laskimoon annettavaa gansikloviiria (n = 1704), 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 %.

### *Trombosytopenia*

Potilailla, joiden trombosyttimäärä on ennen hoitoa pieni (< 100 000/ $\mu$ 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.

### *Kouristuskohtaukset*

Imipeneemiä ja silastatiinia sisältävää yhdistelmävalmistetta ja gansikloviiria käyttävillä potilailla on raportoitu kouristuskohtauksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

### *Verkkokalvon irtauma*

Tätä haittavaikutusta on raportoitu vain tutkimuksissa, joissa HIV-potilaat saivat Cymeveneä sytomegaloviruksen aiheuttaman retiniitin hoitoon.

### *Injektiokohdan reaktiot*

Gansikloviiria saavilla potilailla esiintyy yleisesti injeksiokohdan reaktioita. Cymevene pitää antaa kohdassa 4.2 annettujen suositusten mukaisesti, jotta paikallisen kudosaärsytyksen riski on pienempi.

### Pediatriset potilaat

Gansikloviirin turvallisuutta <12-vuotiaille lapsille ei ole varsinaisesti tutkittu, mutta gansikloviirin aihiolääkkeestä valgansikloviirista saadun kokemuksen perusteella vaikuttavan aineen kokonaisturvallisuusprofiili on pediatrisilla ja aikuisilla potilailla samankaltainen. Neutropeniaa esiintyy useammin pediatrisilla potilailla, mutta pediatrisilla potilailla esiintyvien neutropenian ja infektioyppisten haittavaikutusten välillä ei ole yhteyttä. Vastasyntyneiden ja imeväisikäisten suurempi sytopeniariski edellyttää näihin ikäryhmiin kuuluvien potilaiden verenkuvan tarkkaa seuranta (ks. kohta 4.4).

HIV-infektiota/AIDSia tai oireista synnynnäistä sytomegaloviruksen aiheuttamaa infektiota sairastavista vastasyntyneistä tai imeväisistä, jotka ovat saaneet valgansikloviiri- tai gansikloviirihoitoa, on vain vähän tietoja. Turvallisuusprofiili vaikuttaa kuitenkin olevan yhdenmukainen valgansikloviirin/gansikloviirin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu laskimoon annetun gansikloviirin yliannostustapauksia, joista osa on johtanut potilaan kuolemaan. Suurimpaan osaan raporteista ei liittynyt haittavaikutuksia tai liittyi yksi tai usea seuraavista haittavaikutuksista:

- hematologinen toksisuus: luuydinlama, mukaan lukien pansytopenia, luuytimen vajaatoiminta, leukopenia, neutropenia, granulositytopenia
- maksatoksisuus: maksatulehdus, maksan toimintahäiriö
- munuaistoksisuus: hematurian paheneminen munuaisten vajaatoimintapotilailla, akuutti munuaisvaurio, kohonnut kreatiniinipitoisuus
- maha-suolikanavan toksisuus: vatsakipu, ripuli, oksentelu
- neurotoksisuus: yleistynyt vapina, kouristuskohtaukset.

### Hoito

Gansikloviiri poistuu elimistöstä hemodialyysissä, joten jos potilas saa yliannoksen gansikloviiria, hemodialyysistä saattaa olla hyötyä lääkkeitä vähentämisessä (ks. kohta 5.2).

### Lisätietoa erityispotilasryhmistä

Munuaisten vajaatoiminta: Gansikloviirin yliannostus voi oletettavasti lisätä munuaistoksisuutta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

### Pediatriset potilaat

Ei erityisiä tietoja saatavissa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset viruslääkkeet, virukseen vaikuttavat lääkeaineet, nukleosidit ja nukleotidit lukuun ottamatta käänteiskopioijan estäjiä, ATC-koodi: J05AB06

### Vaikutusmekanismi

Gansikloviiri on 2'-deoksiganosiinin synteettinen analogi, joka estää herpesviruksen replikaatiota *in vitro* ja *in vivo*. Seuraavat ihmisen virukset ovat herkkiä gansikloviirille: ihmisen sytomegalovirus (HCMV), *herpes simplex* -virukset 1 ja 2 (HSV-1 ja HSV-2), ihmisen herpesvirukset 6, 7 ja 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barrin virus (EBV), *varicella zoster* -virus (VZV) ja hepatiitti B -virus. Gansikloviirin tehoa on selvitetty kliinisissä tutkimuksissa vain CMV-infektiota sairastavilla potilailla.

Viruksen proteiinkinaasi UL97 fosforyloi aluksi gansikloviirin CMV:n infektoimissa soluissa gansikloviirimonofosfaatiksi. Useat solukinaasit fosforyloivat sen edelleen gansikloviiritrifosfaatiksi,

joka sen jälkeen metaboloituu hitaasti solun sisällä. Näin on osoitettu tapahtuvan HSV:n ja HCMV:n infektoimissa soluissa, joissa gansikloviirin puoliintumisaika on 18 tuntia (HSV) ja 6–24 tuntia (HCMV) sen jälkeen, kun solunulkoisen gansikloviiri on poistunut. Fosforylaatio on laajalti riippuvainen viruksen kinaasista, joten gansikloviirin fosforylaatiota esiintyy pääasiassa viruksen infektoimissa soluissa.

Gansikloviirin virustaattinen vaikutus perustuu viruksen DNA-synteesin estämiseen 1) estämällä kilpailevasti DNA-polymeraasin katalysoimaa deoksiguanosiinitrifosfaatin liittymistä DNA:han ja 2) liittämällä gansikloviiritrifosfaatti viruksen DNA:han, jolloin viruksen DNA-ketjun pidentyminen loppuu tai vähenee hyvin vähäiseksi.

#### Antiviraalinen vaikutus

Gansikloviirin antiviraalinen vaikutus sytomegalovirusta vastaan *in vitro* on IC50-arvolla mitattuna 0,08 µM (0,02 µg/ml) – 14 µM (3,57 µg/ml).

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### *Virusresistenssi*

Virusresistenssin mahdollisuus pitää ottaa huomioon, jos potilaan kliininen vaste on toistuvasti huono tai jos hän erittää virusta jatkuvasti hoidon aikana.

Virukset voivat muuttua gansikloviirille resistenteiksi gansikloviirin monofosforylaatiosta vastaavassa viruksen kinaasigeenissä (UL97) ja/tai viruksen polymeraasigeenissä (UL54) tapahtuvien mutaatioiden valikoituessa. Jos viruksessa on UL97-geenin mutaatio, se on resistentti pelkästään gansikloviirille. Jos taas viruksessa on UL54-geenin mutaatio, se on resistentti gansikloviirille, mutta se saattaa olla ristiresistentti sellaisille muille viruslääkkeille, joiden vaikutus kohdistuu myös viruksen polymeraasiin.

##### Pediatriset potilaat

Prospektiivisessa tutkimuksessa oli mukana 36 HIV- ja CMV-infektiota sairastavaa pediatria potilasta (iältään 6 kuukaudesta 16-vuotiaisiin), joiden immuunivaste oli vaikea-asteisesti heikentynyt. He saivat tutkimuksessa gansikloviiria laskimoon annoksina 5 mg/kg/vrk kahden päivän ajan, minkä jälkeen he saivat gansikloviiria suun kautta 32 viikon ajan (mediaani). Gansikloviiri oli näiden potilaiden hoidossa tehokas ja sen turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin aikuisilla oli todettu. Gansikloviiri vähensi viljelyllä tai polymeraasiketjureaktiolla (PCR) havaittua CMV:tä. Ainoa tutkimuksessa havaittu vaikea-asteinen haittavaikutus oli neutropenia. Vaikka yhdenkään lapsen hoitoa ei tarvinnut keskeyttää, neljä heistä tarvitsi hoitoa granulositytiryhmiä stimuloivilla kasvutekijöillä (G-CSF), jotta absoluuttinen neutrofiilimäärä pysyi tasolla > 400 solua/mm<sup>3</sup>.

Retrospektiivisessä tutkimuksessa oli mukana 122 pediatria maksansiirtopotilasta (iältään 16 päivästä 18-vuotiaisiin, iän mediaani 2,5 vuotta), jotka saivat gansikloviiria laskimoon annoksina 5 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa vähintään 14 vuorokauden ajan, mitä seurasi ennakoiva CMV:n PCR-seuranta. Neljälläkymmenelläkolmella potilaalla katsottiin olevan suuri CMV:n riski ja 79:llä oli tavanomainen riski. PCR-seurannassa todettiin oireeton CMV-infektio 34,4 %:lla tutkittavista, ja se oli todennäköisempi suuren riskin kuin tavanomaisen riskin elinsiirtopotilailla (58,1 % vs. 21,8 %, p = 0,0001). Kahdelletoista tutkittavalle (9,8 %) kehittyi CMV-infektio (8 suuren riskin tutkittavalle vs. 4 tavanomaisen riskin tutkittavalle, p = 0,03). Kolmelle tutkittavalle kehittyi akuutti hylkimisreaktio 6 kuukauden kuluessa CMV-infektion havaitsemisesta, mutta 13 tutkittavalla CMV-infektiota edelsi hylkimisreaktio. CMV-infektioista ei aiheutunut kuolemia. Yhteensä 38,5 % tutkittavista ei tarvinnut leikkauksen jälkeen aloitetun estohoidon jälkeen muita viruslääkkeitä.

Gansikloviirin turvallisuutta ja tehoa verrattiin retrospektiivisessä analyysissä valgansikloviiriin 92 pediatrisella munuais- ja/tai maksansiirtopotilaalla (iältään 7 kuukaudesta 18-vuotiaisiin, iän mediaani 9 vuotta). Kaikki lapset saivat elinsiirron jälkeen gansikloviiria laskimoon annoksina

5 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan. Ennen vuotta 2004 lapset saivat tämän jälkeen gansikloviiria suun kautta 30 mg/kg/annos, enintään 1 g/annos kolme kertaa vuorokaudessa (n = 41), kun taas vuoden 2004 jälkeen lapset saivat valgansikloviiria enintään 900 mg kerran vuorokaudessa (n = 51). CMV-infektion kokonaisilmaantuvuus oli 16 % (15/92 potilaalla). Aika CMV-infektion ilmenemiseen oli kummassakin ryhmässä verrannollinen.

Satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa oli mukana 100 vastasyntynyttä (iältään  $\leq 1$  kuukautta), joilla oli synnynnäinen oireinen CMV-infektio, johon liittyi keskushermosto-oireita. Nämä vastasyntyneet saivat 6 viikon ajan gansikloviiria laskimoon annoksina 6 mg/kg 12 tunnin välein tai eivät saaneet mitään hoitoa. Tutkimukseen mukaan otetuista 100 potilaasta 42 täytti kaikki tutkimuksen kriteerit ja heille tehtiin lähtötilanteesta ja 6 kuukauden hoidon jälkeisenä seuranta kuulotutkimus. Näistä potilaista 25 sai gansikloviiria ja 17 ei saanut mitään hoitoa. Gansikloviiria saaneista 25 tutkittavasta kahdellakymmenellä kuulo oli 6 kuukauden hoidon jälkeen parantunut lähtötilanteesta tai pysynyt normaalina verrattuna 10:een kaikkiaan 17 verrokista (84 %:lla gansikloviiria saaneista ja 59 % verrokkipotilaista,  $p = 0,06$ ). Yhdenkään gansikloviiria saaneen potilaan kuulo ei ollut 6 kuukauden hoidon jälkeen heikentynyt lähtötilanteesta verrattuna 7 verrokkipotilaaseen ( $p < 0,01$ ). Yhden vuoden kuluttua lähtötilanteesta 5 potilaan 24:stä gansikloviiria saaneesta ja 13 potilaan 19 verrokista kuulo oli huonontunut ( $p < 0,01$ ). Tutkimuksen aikana 29 potilaalla 46:sta gansikloviirihoitoa saaneesta oli neutropenia verrattuna 9 potilaaseen 43 verrokista ( $p < 0,1$ ). Tutkimuksen aikana oli 9 kuolemantapausta, joista 3 gansikloviiri ryhmässä ja 6 verrokkiryhmässä. Kuolemat eivät liittyneet tutkimuslääkkeeseen.

Satunnaistetussa, kontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa oli mukana 100 vastasyntynyttä (iältään 3–33 päivää, iän mediaani 12 päivää), joilla oli vaikea-asteinen synnynnäinen oireinen CMV-infektio, johon liittyi keskushermosto-oireita. Nämä tutkittavat saivat joko gansikloviiria laskimoon annoksina 6 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa 6 viikon ajan (n = 48) tai eivät saaneet mitään viruslääkehoitoa (n = 52). Gansikloviiria saaneiden imeväisten hermoston kehitykseen liittyvä hoitotulos oli 6 ja 12 kuukauden hoidon jälkeen parantunut verrattuna niihin, jotka eivät saaneet viruslääkehoitoa. Vaikka gansikloviiria saaneilla oli vähemmän kehitysviiveitä ja neurologinen hoitotulos oli normaalimpi, suurin osa heistä oli silti 6 viikon, 6 kuukauden tai 12 kuukauden iässä normaaliksi katsottavaa kehitystasoa jäljessä. Tässä tutkimuksessa ei arvioitu hoidon turvallisuutta.

Retrospektiivisessä tutkimuksessa selvitettiin viruslääkehoidon vaikutusta synnynnäistä CMV-infektiota sairastavien imeväisikäisten (ikä 4–34 kuukautta, keskimääräinen ikä  $10,3 \pm 7,8$  kuukautta, iän mediaani 8 kuukautta) myöhäisvaiheen kuuroutumiseen. Tutkimuksessa oli mukana 21 imeväisikäistä, joiden kuulo oli syntymän yhteydessä normaali ja jotka kuuroutuivat myöhemmin. Viruslääkehoitona annettiin joko:

- laskimonsisäistä gansikloviiria 5 mg/kg/vrk 6 viikon ajan, minkä jälkeen annettiin oraalista valgansikloviiria 17 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa 6 viikon ajan ja sen jälkeen päivittäin 1 vuoden ikään saakka, tai
- oraalista valgansikloviiria 17 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa 12 viikon ajan, minkä jälkeen päivittäin 9 kuukauden ajan.

Yksikään lapsista ei tarvinnut sisäkorvaistutetta, ja kuulonmenetys korjautui 83 %:ssa tapauksista, joissa korvat olivat kuuroutuneet lähtötilanteesta. Neutropenia oli ainoa raportoitu haittavaikutus eikä yhdenkään potilaan hoitoa tarvinnut keskeyttää.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Aikuisille maksansiirtopotilaille yhden tunnin kestoisena kertainfuusiona laskimoon annetusta 5 mg/kg gansikloviiriannoksesta aiheutuneen systeemisen altistuksen ( $AUC_{0-\infty}$ ) raportoitiin olleen keskimäärin 50,6 mikrog.h/ml (variaatiokerroin 40 %). Plasman huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) oli tässä potilasryhmässä keskimäärin 12,2 mikrog/ml (variaatiokerroin 24 %).

## Jakautuminen

Laskimoon annetun gansikloviirin jakautumistilavuus korreloi kehon painon kanssa. Vakaan tilan jakautumistilavuus on 0,54–0,87 l/kg. Gansikloviiri sitoutuu plasman proteiineihin 1–2-prosenttisesti pitoisuusalueella 0,5–51 µg/ml. Gansikloviiri pääsee aivo-selkäydinnesteeseen, missä havaitut pitoisuudet ovat 24–67 % plasmassa todetuista pitoisuuksista.

## Biotransformaatio

Gansikloviiri ei metaboloitu merkittävässä määrin.

## Eliminaatio

Gansikloviiri eliminoituu pääasiassa muuttumattomana gansikloviirin munuaisten kautta glomerulusfiltraation ja aktiivisen tubulussekreetin avulla. Potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali, yli 90 % laskimoon annetusta gansikloviiriannoksesta oli havaittavissa 24 tunnin kuluessa muuttumattomana aineena virtsassa. Keskimääräinen systeeminen puhdistuma oli  $2,64 \pm 0,38$  ml/min/kg (n = 15) –  $4,52 \pm 2,79$  ml/min/kg (n = 6), ja munuaispuhdistuma oli  $2,57 \pm 0,69$  ml/min/kg (n = 15) –  $3,48 \pm 0,68$  ml/min/kg (n = 20), mikä vastaa 90–101 % annetusta gansikloviirista. Puoliintumisaika oli munuaisten vajaatoimintaa sairastamattomilla tutkittavilla  $2,73 \pm 1,29$  (n = 6) –  $3,98 \pm 1,78$  tuntia (n = 8).

## Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Laskimoon annetun gansikloviirin farmakokinetiikka on lineaarinen alueella 1,6–5,0 mg/kg.

## Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Gansikloviirin kokonaispuhdistuma elimistöstä korreloi lineaarisesti kreatiniinipuhdistuman kanssa. Keskimääräiseksi systeemiseksi puhdistumaksi todettiin lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 2,1 ml/min/kg, keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 1 ml/min/kg ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 0,3 ml/min/kg. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden eliminaation puoliintumisaika on pidentynyt. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden eliminaation puoliintumisaika pitenee 10-kertaiseksi (ks. kohdasta 4.2 munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosmuutokset).

## Hemodialyysihoitoa saavat munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Hemodialyysi pienentää laskimoon annetun gansikloviirin pitoisuutta plasmassa 4 tunnin hemodialyysihoidon aikana noin 50 %.

Jaksottaisen hemodialyysin aikaiseksi gansikloviirin puhdistumaksi arvioitiin 42–92 ml/min, jolloin dialyysinaikainen puoliintumisaika oli 3,3–4,5 tuntia. Yhden dialyysihoitokerran aikana elimistöstä poistuneen gansikloviirin osuus oli 50–63 %. Jatkuvässä dialyysissä gansikloviirin puhdistuma arvioitiin pienemmäksi (4,0–29,6 ml/min), mutta annosvälin aikana elimistöstä poistuneen gansikloviirin määrä oli suurempi.

## Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Cymevene-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Maksan vajaatoiminta ei oletettavasti vaikuta gansikloviirin farmakokinetiikkaan, koska gansikloviiri erittyy munuaisten kautta. Erityisiä annosmuutoksia ei näin ollen voida antaa (ks. kohta 4.2).

## Pediatriset potilaat

Laskimoon annetun gansikloviirin (annoksina 200 mg/m<sup>2</sup>) farmakokinetiikkaa tutkittiin populaatiofarmakokineettistä mallia käyttäen kahdessa tutkimuksessa, joissa oli mukana maksansiirron (n = 18) tai munuaissiirron (n = 25) saaneita pediatrisia potilaita, jotka olivat iältään 3 kuukaudesta 16 vuoteen. Kreatiniinipuhdistuma (CrCl) tunnistettiin gansikloviirin puhdistuman tilastollisesti merkitseväksi kovariaatiksi, ja potilaan pituus tunnistettiin gansikloviirin puhdistuman, vakaan tilan tilavuuden sekä perifeerisen jakautumistilavuuden tilastollisesti merkitseväksi kovariaatiksi. Kun kreatiniinipuhdistuma ja pituus otettiin malliin mukaan, ne selittivät laskennalliset erot gansikloviirin farmakokinetikassa eri ikäryhmissä, eivätkä ikä, sukupuoli tai elinsiirretyyppi olleet näissä potilasjoukoissa merkittäviä kovariaatteja. Taulukossa 1 esitetään farmakokineettisten parametrien estimaatit ikäryhmittäin.

**Taulukko 1. Munuais- ja maksansiirtopotilaille kehon pinta-alan mukaisina annoksina (200 mg/m<sup>2</sup>) laskimoon annetun gansikloviirin farmakokineettiset parametrit mediaaneina ilmoitettuina (minimi-maksimi).**

	< 6 vuotta n = 17	6 – < 12 vuotta n = 9	≥ 12 – ≤ 16 vuotta n = 17
Puhdistuma, Cl (l/h)	4,23 (2,11–7,92)	4,03 (1,88–7,8)	7,53 (2,89–16,8)
V <sub>cent</sub> (l)	1,83 (0,45–5,05)	6,48 (3,34–9,95)	12,1 (3,6–18,4)
V <sub>periph</sub> (l)	5,81 (2,9–11,5)	16,4 (11,3–20,1)	27 (10,6–39,3)
Jakautumistilavuus, V <sub>ss</sub> (l)	8,06 (3,35–16,6)	22,1 (14,6–30,1)	37,9 (16,5–57,2)
AUC <sub>0-24h</sub> (mikrog.h/ml)	24,3 (14,1–38,9)	40,4 (17,7–48,6)	37,6 (19,2–80,2)
C <sub>max</sub> (mikrog/ml)	12,1 (9,17–15)	13,3 (4,73–15)	12,4 (4,57–30,8)

V<sub>cent</sub> = keskustilavuus, V<sub>periph</sub> = ääreistilavuus

Aikuisille hyväksytyinä annoksina (5 mg/kg yhden tunnin kestoisena infuusiona laskimoon) laskimoon annetun gansikloviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin lisäksi pienellä joukolla imeväisikäisiä ja lapsia (iältään 9 kuukaudesta 12-vuotiaisiin, n = 10, keski-ikä 3,1 vuotta), joiden munuaisten toiminta oli normaali. Päivänä 1 mitattu (n = 10) keskimääräinen altistus (AUC<sub>0-∞</sub>) oli 19,4 ± 7,1 mikrog.h/ml, ja päivänä 14 mitattu (n = 7) keskimääräinen altistus (AUC<sub>0-12</sub>) oli 24,1 ± 14,6 mikrog.h/ml. Huippupitoisuudet (C<sub>max</sub>) olivat vastaavasti 7,59 ± 3,21 mikrog/ml (päivänä 1) ja 8,31 ± 4,9 mikrog/ml (päivänä 14). Tässä tutkimuksessa käytetyillä painon mukaisilla annoksilla havaittiin, että nuorempien pediatristen potilaiden altistus oli tyypillisesti pienempi. Pediatristen potilaiden altistus 5 vuoden ikään saakka päivänä 1 (n = 7) (AUC<sub>0-∞</sub>) oli keskimäärin 17,7 ± 5,5 mikrog.h/ml, ja päivänä 14 (n = 4) (AUC<sub>0-12h</sub>) se oli keskimäärin 17,1 ± 7,5 mikrog.h/ml.

Laskimoon annetun gansikloviirin annostus perustui kehon pinta-alaan ja munuaisten toimintaan (3 x BSA x CrCl), ja se laskettiin valgansikloviiria koskevalla pediatristen potilaiden annosalgoritilla. Näin gansikloviiri-altistus oli samankaltainen vastasyntyneistä 16-vuotiaisiin pediatriisiin potilaisiin (ks. taulukko 2).



**Taulukko 2. Simuloitu\* gansikloviirialtistus ( $AUC_{0-24h}$ ) (mikrog • h/ml) pediatriisilla potilailla, jotka saivat laskukaavalla  $3 \times BSA \times CrCl$  lasketun gansikloviiriannoksen (mg) 1 tunnin kestoisena infuusiona.**

	< 4 kuukautta	≥ 4 kuukautta – ≤ 2 vuotta	> 2 – < 6 vuotta	≥ 6 – < 12 vuotta	≥ 12 – ≤ 16 vuotta	Kaikki potilaat
Simuloitujen potilaiden lkm	781	384	86	96	126	1473
Mediaani	55,6	56,9	54,4	51,3	51,4	55,4
Keskiarvo	57,1	58,0	55,1	52,6	51,8	56,4
Min	24,9	24,3	16,5	23,9	22,6	16,5
Max	124,1	133,0	105,7	115,2	94,1	133,0
Potilaita	89	38	13	23	28	191
AUC < 40 mikrog • h/ml	(11 %)	(10 %)	(15 %)	(24 %)	(22 %)	(13 %)
Potilaita	398	195	44	41	63	741
AUC 40–60 mikrog • h/ml	(51 %)	(51 %)	(51 %)	(43 %)	(50 %)	(50 %)
Potilaita	294	151	29	32	35	541
AUC > 60 mikrog • h/ml	(38 %)	(39 %)	(34 %)	(33 %)	(28 %)	(37 %)

*AUC = käyrän alla oleva pinta-ala (area under the plasma concentration-time curve); BSA = kehon pinta-ala (body surface area, BSA); CrCl = kreatiiniinipuhdistuma (creatinine clearance); max = maksimi; min = minimi.*

\* Simulaatiot tehtiin validoidulla pediatristen potilaiden farmakokineettisellä mallilla, ja demografiset tiedot perustuivat pediatriisiin potilaisiin, jotka saivat kliinisissä tutkimuksissa valgansikloviiri- tai gansikloviirihoitoa (n = 1473 tietuetta)

## Läkkäät

Yli 65-vuotiailla aikuisilla ei ole tehty tutkimuksia (ks. kohta 4.2).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Gansikloviiri oli mutageeninen hiiren lymfoomasoluissa ja klastogeeninen nisäkässoluissa. Tällaiset tulokset ovat yhdenmukaiset hiirillä tehdyn positiiviseksi osoittautuneen gansikloviirin karsinogeenisuustutkimuksen kanssa. Gansikloviiri saattaa olla karsinogeeninen.

Eläimillä gansikloviiri heikentää hedelmällisyyttä ja on teratogeeninen. Eläinkokeissa spermatogeneesin estymistä esiintyi systeemisillä gansikloviirialtistuksilla, jotka ovat hoitoannoksista aiheutuvia altistuksia pienemmät. Siksi pidetään todennäköisenä, että gansikloviiri estää ihmisellä spermatogeneesin.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6. Ei saa käyttää

parabeeneja (parahydroksibentsoaattia) sisältävää bakteriostaattista injektioneesteisiin käytettävää vettä, koska parabeenit ovat yhteensopimattomia Cymevenen kanssa ja saattavat aiheuttaa saostumista.

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen:

Käyttökuntoon saatetun valmisteen kemialliseksi ja fysikaaliseksi käytönaikaiseksi säilyvyudeksi on osoitettu 12 tuntia 25 °C:n lämpötilassa sen jälkeen, kun kuiva-aine on liuotettu injektioneesteisiin käytettävään veteen. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Käyttökuntoon saatettu liuos pitää mikrobiologiselta kannalta käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Laimentamisen jälkeen:

Käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyudeksi on osoitettu 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa (ei saa jäätyä).

Cymevene-infuusioliuos pitää mikrobiologiselta kannalta käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmisteen käyttökuntoon saattamista ja laimentamista ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kertakäyttöinen lasinen 10 ml:n injektiopullo, jossa fluori-hartsilaminoitu/silikonoitu kumitulppa ja alumiinisuojaus.

Saatavana 1 injektiopullon tai 5 injektiopullon sisältävinä pakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

**Cyme venen käsittelyssä on oltava varovainen.**

Cymevenen katsotaan olevan ihmiselle mahdollisesti teratogeeninen ja karsinogeeninen, joten sen käsittelyssä pitää olla varovainen. Vältä kuiva-aineen hengittämistä ja suoraa kosketusta kuiva-aineeseen sekä käyttökuntoon saatetun liuoksen pääsyä suoraan kosketukseen ihon tai limakalvojen kanssa. Cymevene-liuokset ovat emäksisiä (pH n. 11). Jos tällainen kosketus tapahtuu, pese kyseinen alue huolellisesti vedellä ja saippualla, huuhtelee silmät huolellisesti pelkällä vedellä.

#### Konsentraatin käyttökuntoon saattaminen

Kylmäkuivatun Cymevene-kuiva-aineen käyttökuntoon saattamisessa on noudatettava aseptista tekniikkaa.

1. Poista alumiinisuojaus, jolloin kumitulpan keskikohta tulee näkyviin. Vedä ruiskuun 10 ml injektioneesteisiin käytettävää vettä. Ruiskuta vesi kumitulpan keskikohdan läpi injektiopulloon hitaasti siten, että neula osoittaa injektiopullon seinään. **Ei saa käyttää parabeeneja (parahydroksibentsoaattia) sisältävää bakteriostaattista injektioneesteisiin käytettävää vettä, koska parabeenit ovat yhteensopimattomia Cymevenen kanssa.**

2. Pyörittele injektiopullon varovasti, jotta kuiva-aine kastuu kauttaaltaan.

3. Pyörittele injektiopulloa varovasti muutaman minuutin ajan, jotta muodostuu kirkas käyttökuntoon saatettu liuos.

4. Käyttökuntoon saatettu liuos pitää tarkastaa huolellisesti sen varmistamiseksi, että kuiva-aine on liuennut ja ettei liuoksessa ole hiukkasia näkyvissä ennen kuin se laimennetaan yhteensopivaan liuottimeen. Käyttökuntoon saatettu Cymevene-liuos on väritöntä tai vaaleankeltaista.

Käyttökuntoon saatetun valmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

#### Infuusioliuoksen laimentaminen

Vedä injektiopullostä ruiskuun potilaan painon mukainen tilavuus ja laimenna edelleen sopivaan infuusioliuokseen. Lisää käyttökuntoon saatettuun liuokseen 100 ml:n tilavuus liuotinta. Infuusion pitoisuudeksi suositellaan enintään 10 mg/ml.

Cymevenen kanssa kemiallisesti tai fysikaalisesti yhteensopiviksi liuoksiksi on määritelty 0,9 % natriumkloridi, 5 % glukoosi, Ringerin liuos tai Ringerin laktaattiliuos.

Cymevenää ei saa sekoittaa muihin laskimoon annettaviin valmisteisiin.

Laimennettu liuos annetaan 1 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaisesti. Ei saa antaa injektiona lihakseen eikä ihon alle, koska gansikloviiriliuoksen korkea pH-arvo (n. 11) saattaa aiheuttaa vaikea-asteista kudosaärsytystä.

Laimennetun infuusioliuoksen säilytys, ks. kohta 6.3.

#### Hävittäminen

Vain kertakäyttöön. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Saksa

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

10049

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30. elokuuta 1989  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28. huhtikuuta 2016

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.11.2018