

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valganciclovir Orion 450 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

Sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttaman retiniitin hoito

Aikuispotilaat

CMV-retiniitin aloitushoito:

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

CMV-retiniitin ylläpitohoito:

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

Ylläpitohoidon kesto pitää päättää yksilöllisesti.

Pediatriset potilaat

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

CMV-infektion estohoito elinsiirtopotilailla:

Aikuispotilaat

Munuaisensiirtopotilaille suositeltu annos on 900 mg (kaksi 450 mg:n Valganciclovir Orion -tablettia) kerran vuorokaudessa alkaen 10 päivän kuluessa elinsiirtoleikkauksesta ja jatkuen siihen saakka, kunnes elinsiirrosta on kulunut 100 vuorokautta. Estohoitoa voidaan jatkaa, kunnes elinsiirrosta on kulunut 200 vuorokautta (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

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

Tabletit on otettava mahdollisuuksien mukaan aterian yhteydessä.

Pediatriset potilaat

Vagansikloviirin kerran vuorokaudessa otettava suositusannos siirännäisen saaneille lapsipotilaille (vastasyntyneistä alkaen), joilla on riski kehittää CMV-infektio, perustuu kehon pinta-alaan (body surface area, BSA) ja kreatiniinipuhdistumaan (Pt-Krea-Cl), joka arvioidaan käyttämällä Schwartzin kaavaa (Pt-Krea-Cl):

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

Jos laskettu Schwartzin kreatiniinipuhdistuma on suurempi kuin 150 ml/min/1,73 m², yhtälössä on käytettävä maksimiarvoa 150 ml/min/1,73 m²:

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

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

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

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

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

Pediatriisille munuaisensiirtopotilaille lääkitys on aloitettava suositusannoksella (7 x BSA x Pt-Krea-Cl) 10 päivän kuluessa elinsiirtoleikkauksesta ja jatkuen siihen saakka, kunnes leikkauksesta on kulunut 200 päivää. Muun elinsiirteen kuin munuaisen saaneille pediatriisille elinsiirtopotilaille lääkitys on aloitettava suositusannoksella (7 x BSA x Pt-Krea-Cl) 10 päivän kuluessa elinsiirtoleikkauksesta ja jatkuen siihen saakka, kunnes leikkauksesta on kulunut 100 päivää.

Kaikki lasketut annokset pitää pyöristää ylöspäin seuraavaan 25 mg:aan, jotta saadaan varsinainen annettava annos. Jos laskennallinen annos ylittää 900 mg, annetaan maksimiannos 900 mg. Oraaliliuoksen käyttämistä suositellaan, koska sitä on mahdollista antaa edellä mainitun kaavan mukaisesti laskettuina annoksina. Valganciclovir Orion kalvopäällysteisiä tabletteja voidaan kuitenkin käyttää, jos laskettu annos on 10 %:n sisällä annoksesta, joka on mahdollista ottaa tabletteina, ja potilas kykenee nielemään tabletteja. Jos laskettu annos on esimerkiksi 405–495 mg, voidaan ottaa yksi 450 mg:n tabletti.

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

Erityiset annostusohjeet

Pediatriiset potilaat:

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

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, valgansikloviirin antamisessa iäkkäille pitää olla varovainen ja heidän munuaistensa toiminta pitää huomioida erityisesti (ks. edempänä oleva taulukko sekä kohta 5.2).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta:

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

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

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

Naiset = 0,85 × miesten arvo

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

Hemodialyysihoitoa saavat potilaat:

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

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta:

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

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

Ks. kohta 4.4 ennen hoidon aloittamista.

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

Antotapa

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

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

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

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

4.3 Vasta-aiheet

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ristiyliherkkyys

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

Mutageenisuus, teratogeenisuus, karsinogeenisuus, hedelmällisyys ja raskauden ehkäisy

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

Valgansikloviiri voi olla pitkällä aikavälillä karsinogeeninen ja aiheuttaa lisääntymistoksisuutta.

Luuydinlama

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

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

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

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

Hyötyosuuden ero oraalisen gansikloviiriannoksen jälkeen

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Muiden lääkkeiden käyttö

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

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset valgansikloviirin kanssa

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

Yhteisvaikutukset gansikloviirin kanssa

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Probenesidi

Probenesidi ja samanaikaisesti suun kautta otettu gansikloviiri johtivat tilastollisesti merkitsevään gansikloviirin munuaispuhdistuman laskuun (20 %) ja aiheuttivat altistuksen tilastollisesti merkitsevään nousuun (40 %). Nämä muutokset johtuvat interaktiomekanismista, johon liittyy kilpailua erityyppisestä munuaistiehyissä. Siksi probenesidiä ja valgansikloviiria ottavia potilaita on seurattava tarkasti gansikloviirista aiheutuvan toksisuuden varalta.

Didanosini

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

Muut antiretroviraaliset lääkkeet

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

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Imipeneemi/silastatiini

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

Tsidovudiini

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

Mahdolliset lääkkeiden yhteisvaikutukset

Toksisuus saattaa suurentua, kun valgansikloviiria annetaan yhdessä muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan 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, tulisi neuvoa käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 30 vuorokauden ajan hoidon jälkeen. Miespotilaiden tulisi huolehtia ehkäisystä käyttämällä kondomia valgansikloviirihoidon aikana ja vähintään 90 päivää hoidon jälkeen, ellei raskausriski ole täysin poissuljettu (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

Raskaus

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Valgansikloviirin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja saatavissa. Hedelmällisyystutkimuksia ei ole toistettu valgansikloviirilla, koska valgansikloviiri muuntuu elimistössä nopeasti ja tehokkaasti gansikloviiriksi. Gansikloviiriin on eläinkokeissa liittynyt hedelmällisyyden heikentymistä (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

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

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Gansikloviiri- tai valgansikloviirihoidoa 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 granulosityopeniaa, joiden esiintyvyydet perustuvat valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen. Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmäluokkien mukaisesti. Esiintyvyydet esitetään seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Gansikloviirin ja valgansikloviirin kokonaisturvallisuusprofiili on HIV- ja elinsiirtopotilailla yhdenmukainen lukuun ottamatta verkkokalvon irtaumaa, jota on raportoitu vain HIV-potilailla, joilla on sytomegalovirusperäinen verkkokalvotulehdus. Tiettyjen haittavaikutusten esiintyvyydessä on

kuitenkin joitakin eroja. Valgansikloviirin käyttöön liittyy suurempi ripulin riski verrattuna laskimonsisäiseen gansikloviiriin. Kuumetta, *Candida*-infektioita, masennusta, vaikea-asteista neutropeniaa (absoluuttinen neutrofiilimäärä < 500/ μ l) ja ihoreaktioita on raportoitu useammin HIV-potilailla. Munuaisten ja maksan toimintahäiriöitä on raportoitu useammin elinsiirron saaneilla.

b. Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä	Esiintyvyy.luokka
Infektiot:	
<i>Candida</i> -infektiot, mukaan lukien sammas	Hyvin yleinen
Ylähengitystieinfektiot	
Sepsis	Yleinen
Influenssa	
Virtsatieinfektio	
Selluliitti	
Veri ja imukudos:	
Neutropenia	Hyvin yleinen
Anemia	
Trombosytopenia	Yleinen
Leukopenia	
Pansytopenia	
Luuytimen vajaatoiminta	Melko harvinainen
Aplastinen anemia	Harvinainen
Agranulosytoosi*	
Granulosytopenia*	
Immuunijärjestelmä:	
Yliherkkyys	Yleinen
Anafylaktinen reaktio*	Harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus:	
Heikentynyt ruokahalu	Hyvin yleinen
Painon lasku	Yleinen
Psykkiset häiriöt:	
Masennus	Yleinen
Sekavuustila	
Ahdistuneisuus	
Agitaatio	Melko harvinainen
Psykoottiset häiriöt	
Poikkeava ajattelu	
Hallusinaatiot	

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

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

*Näiden haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat valmisteiden markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen.

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Neutropenia

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

Trombosytopenia

Potilailla, joiden trombosyyttimäärä on ennen hoitoa pieni ($< 100\ 000/\mu\text{l}$), on tavanomaista suurempi trombosytopenian kehittymisen riski. Jos potilaalla on immunosuppressiivisesta lääkähoidosta aiheutuva iatrogeeninen immuunivaje, trombosytopenian riski on suurempi kuin AIDS-potilailla (ks. kohta 4.4). Vaikea-asteiseen trombosytopeniaan saattaa liittyä mahdollisesti hengenvaarallista verenvuotoa.

Hoidon keston tai käyttöaiheen vaikutus haittavaikutuksiin

Vaikea-asteista neutropeniaa ($\text{ANC} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$) raportoitiin useammin CMV-retiniittiä sairastavilla potilailla (14 %), jotka saivat ylläpitohoitona valgansikloviiria tai suun kautta otettavaa tai laskimoon annettavaa gansikloviiria, kuin elinsiirtopotilailla, jotka saivat valgansikloviiria tai suun kautta otettavaa gansikloviiria. Valgansikloviiria tai suun kautta otettavaa gansikloviiria 100 päivää elinsiirron jälkeen saaneilla potilailla vaikea-asteisen neutropenian ilmaantuvuus oli 5 % (valgansikloviiri) ja 3 % (suun kautta otettava gansikloviiri), kun taas valgansikloviiria 200 päivää elinsiirron jälkeen saaneilla potilailla vaikea-asteisen neutropenian ilmaantuvuus oli 10 %.

Seerumin kreatiinipitoisuus suureni enemmän kiinteän elinsiirteen saaneilla potilailla, jotka olivat saaneet sekä valgansikloviirihoitoa että oraalista gansikloviiria 100 päivän tai 200 päivän ajan elinsiirron jälkeen, verrattuna CMV-retiniittiä sairastaviin potilaisiin. Kiinteän elinsiirteen saaneilla potilailla munuaisten toiminnan heikentyminen on kuitenkin yleistä.

Valgansikloviirin 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 elinsiirron saaneella pediatrisella (iältään 3 viikosta 16 vuoteen) potilaalla, joilla oli CMV-taudin kehittymisen riski, sekä 133 vastasyntyneellä (iältään 2–31 päivää), joilla oli oireinen synnynnäinen CMV-tauti. Gansikloviirihoito kesti vaihteli 2 vuorokaudesta 200 vuorokauteen.

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

Elinsiirteen saaneiden potilaiden kokonaisturvallisuusprofiili oli pediatrisilla potilailla samankaltainen kuin aikuisilla. Neutropeniaa raportoitiin näissä kahdessa tutkimuksessa kiinteän elinsiirron saaneilla pediatrisilla potilailla hieman yleisemmin kuin aikuisilla, mutta neutropenian ja infektiioon liittyvien haittavaikutusten välillä ei pediatrisella potilasjoukolla ollut yhteyttä keskenään.

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA.

4.9 Yliannostus

Yliannostuskokemukset valgansikloviirin ja laskimonsisäisen gansikloviirin käytöstä

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

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu laskimoon annetun gansikloviirin yliannostustapauksia, joista osa on johtanut potilaan kuolemaan. Muutamissa näistä tapauksista ei ilmoitettu haittavaikutuksia. Suurimmalla osalla potilaista ilmeni yksi tai useampi seuraavista haittavaikutuksista:

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi:

Valgansikloviiri on gansikloviirin L-valyyliesteri (aihiolääke). Suun kautta otettuna valgansikloviiri metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti gansikloviiriksi suoliston ja maksan esteraasien avulla.

Gansikloviiri on 2'-deoksiguanosiinin synteettinen analogi, joka estää herpesvirusten replikaatiota *in vitro* ja *in vivo*. Valgansikloviirille herkkiä ihmisviruksia ovat ihmisen sytomegalovirus (HCMV), herpes simplex -virus 1 ja 2 (HSV-1 ja HSV-2), ihmisen herpesvirus 6, 7 ja 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barrin virus (EBV), varicella-zostervirus (VZV) ja hepatiitti B -virus (HBV).

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

Gansikloviirin virustaattinen vaikutus perustuu viruksen DNA-synteesin estoon kahdella mekanismilla: (a) gansikloviiri estää kilpailevasti viruksen DNA-polymeraasin katalysoimaa deoksiguanosiinitrifosfaatin 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 CMV:tä vastaan on *in vitro* 0,08–14 µM (0,02–3,5 µg/ml). Valgansikloviirin kliininen antiviraalinen teho on osoitettu sellaisten AIDS-potilaiden hoidossa, joilla oli äskettäin diagnosoitu CMV-retiniitti. Tutkittavista potilaista 46 % (32/69) eritti CMV:tä virtsaan tutkimuksen alussa, jaa neljä viikkoa kestäneen valgansikloviirihoidon jälkeen määrä laski 7 %:iin (4/55).

Kliininen teho ja turvallisuus

Aikuispotilaat

CMV-retiniitin hoito:

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

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

Elinsiirtopotilaiden CMV-infektion estohoito:

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

Eräiseen kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun tutkimukseen osallistui 326 munuaisensiirtopotilasta, joilla oli suuri CMV-infektion riski (D+/R-). Tutkimuksessa arvioitiin valgansikloviirin tehoa ja turvallisuutta CMV-infektion estohoidossa, kun hoitoa pidennetään 100 vuorokaudesta 200 vuorokautteen elinsiirrosta. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan valgansikloviiritabletteja (900 mg kerran vuorokaudessa) 10 vuorokauden kuluessa elinsiirrosta joko 200 vuorokauden ajan elinsiirrosta tai 100 vuorokauden ajan elinsiirrosta. Jälkimmäisessä tapauksessa lääkitystä seurasi 100 vuorokauden lumelääkejako.

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

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

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

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

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

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

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

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

Virusresistenssi

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

CMV-retiniitin hoito:

Yhdessä kliinisessä tutkimuksessa tehty genotyyppianalyysi 148 CMV-retiniittipotilaan polymorfonukleaaristen leukosyyttien (PMNL) isolaattien CMV:stä osoitti, että 2,2 %, 6,5 %, 12,8 % ja 15,3 % isolaateista sisälsi mutaatioita UL97-geenissä 3, 6, 12 ja 18 kuukautta kestäneen valgansikloviirihoidon jälkeen.

Elinsiirtopotilaiden CMV-infektion estohoito:

Tutkimus, jossa käytettiin aktiivista vertailuryhmää

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

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

Tutkimus, jossa estohoitoa pidennettiin 100 vuorokaudesta 200 vuorokauden elinsiirron jälkeen
Genotyyppianalyysi tehtiin 72 potilaalta eristetyn viruksen UL54- ja UL97-geeneille. Potilaat täyttivät resistenssianalyysin kriteerit, jotka olivat positiivinen viruskuorma (> 600 kopiota/ml) estohoidon päättyessä ja/tai varmistettu CMV-infektio enimmillään 12 kuukautta (52 viikkoa) elinsiirron jälkeen. Molemmissa hoitoryhmissä kolmella potilaalla tiedettiin olevan gansikloviiriresistenssimutaatio.

Pediatriset potilaat

CMV-retiniitin hoito

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

Elinsiirtopotilaiden CMV-taudin estohoito

Farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta selvittävässä faasin II tutkimuksessa elinsiirteen saaneille lapsipotilaille (iältään 4 kuukaudesta 16 vuoteen, n = 63) annettiin valgansikloviiria kerran vuorokaudessa enintään 100 vuorokauden ajan tietyn pediatrisia potilaita koskevan annostusalgoritmin mukaan (ks. kohta 4.2). Aikaansaadut altistukset olivat samankaltaisia kuin aikuisilla (ks. kohta 5.2). Hoidon jälkeinen seuranta-aika oli 12 viikkoa. Potilaiden serologinen status (CMV D/R) lähtötilanteessa oli D+/R- 40 %, D+/R+ 38 %, D-/R+ 19 % ja D-/R- 3 %. Seitsemällä potilaalla ilmoitettiin olevan CMV-virus. Havaitut haittavaikutukset olivat luonteeltaan samankaltaisia kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8).

Siedettävyyttä selvittäneessä faasin IV tutkimuksessa pediatrisilla munuaissiirtopotilailla (iältään 1-16 vuotta, n = 57), jotka saivat valgansikloviiria kerran päivässä enintään 200 päivän ajan annostuskaavan (ks. kohta 4.2) mukaan laskettuina annoksina, CMV-taudin ilmaantuvuus oli vähäistä. 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 faasin I tutkimuksessa sydämensiirtopotilailla (iältään 3 viikosta 125 päivään, n = 14), jotka saivat yhden kerta-annoksen valgansikloviiria kerran päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä pediatrisia potilaita koskevan annostuskaavan mukaisella annostuksella (ks. kohta 4.2), altistus oli samankaltainen kuin aikuisilla (ks. kohta 5.2). Seuranta-aika hoidon jälkeen oli 7 vuorokautta. Turvallisuusprofiili muissa pediatrisilla potilailla ja aikuisilla

tehdyissä tutkimuksissa oli yhdenmukainen, mutta potilasmäärä ja valgansikloviirialtistus olivat tässä tutkimuksessa pienet.

Synnynnäinen CMV

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

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

Imeytyminen

Valgansikloviiri on gansikloviirin aihiolääke. Se imeytyy hyvin maha-suolikanavasta ja metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti gansikloviiriksi suolen seinämässä ja maksassa. Valgansikloviirin systeeminen altistus on lyhytaikaista ja pientä. Suun kautta otetusta valgansikloviirista saadun gansikloviirin hyötyosuus on noin 60 % koko tutkitussa potilaspopulaatiossa, ja saavutettu gansikloviirialtistus on samankaltainen kuin gansikloviirin laskimonsisäisen annon jälkeen (ks. alla olevat tiedot). Vastaavasti gansikloviirin hyötyosuus on 6–8 % oraalisen 1 000 mg:n (kapseleina otetun) gansikloviiriannoksen jälkeen.

HIV- ja CMV-positiivisille potilaille annettu valgansikloviiri:

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

Muuttuja	Gansikloviiri (5 mg/kg, i.v.) n = 18	Valgansikloviiri (900 mg, p.o.) n = 25	
		Gansikloviiri	Valgansikloviiri
AUC (0–12 h) (µg·h/ml)	28,6 ± 9,0	32,8 ± 10,1	0,37 ± 0,22
C _{max} (µg/ml)	10,4 ± 4,9	6,7 ± 2,1	0,18 ± 0,06

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

Elinsiirtopotilaille annettu valgansikloviiri:

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

Muuttuja	Gansikloviiri (1 000 mg 3 kertaa vrk:ssa) n = 82	Valgansikloviiri (900 mg kerran vrk:ssa) n = 161
		Gansikloviiri
AUC (0–24 h) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	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 samankaltainen sydämen-, munuaisen- ja maksansiirtopotilailla munuaistoiminnan mukaisen annostusalgoritmin mukaisen, suun kautta otetun valgansikloviiriannoksen jälkeen.

Ruoan vaikutus:

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

Jakautuminen:

Koska valgansikloviiri muuttuu nopeasti gansikloviiriksi, valgansikloviirin sitoutumista proteiineihin ei ole määritetty. Gansikloviirin vakaan tilan jakautumistilavuus (V_d) oli laskimonsisäisen annon jälkeen 0,680 \pm 0,161 l/kg (n = 114). Laskimoon annetun gansikloviirin jakautumistilavuus korreloi painon kanssa, ja vakaan tilan jakautumistilavuus on 0,54 \pm 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 tehokkaasti gansikloviiriksi; muita metaboliitteja ei ole löydetty. Itse gansikloviiri ei metaboloitu merkittävässä määrin.

Eliminaatio

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

Farmakokinetiikka erityisissä kliinisissä tilanteissa

Pediatriset potilaat

Farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta selvittävässä faasin II tutkimuksessa, johon osallistui elinsiirteeseen saaneita lapsipotilaita (iältään 4 kuukaudesta 16 vuoteen, n = 63), annettiin valgansikloviiriä kerran vuorokaudessa 100 vuorokauden ajan. Farmakokineettiset muuttujat olivat samankaltaiset elinsiirteestä ja iästä riippumatta ja verrattavissa aikuisten muuttujiin. Populaatiofarmakokineettinen mallinnus viittasi siihen, että hyötyosuus olisi noin 60 %. Sekä kehon pinta-ala että munuaisten toiminta vaikuttivat myönteisesti puhdistumaan. Farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta selvittäneessä faasin I tutkimuksessa sydänsiirron saaneille pediatrisille potilaille (iältään 3 viikkoa – 125 päivää, n = 14) annettiin valgansikloviiriä kerran vuorokaudessa kahden tutkimuspäivän ajan. Populaatiofarmakokineetiikan perusteella arvioitu keskimääräinen biologinen hyötyosuus oli 64 %. Näiden kahden tutkimuksen tulosten ja aikuispotilasjoukon farmakokineettisten tulosten vertailu osoittaa, että AUC_{0-24h}-arvojen vaihteluväli oli kaikissa ikäryhmissä, myös aikuisilla, hyvin samankaltainen. Keskimääräiset AUC_{0-24h}- ja C_{max}-arvot olivat samankaltaiset myös kaikissa < 12-vuotiaissa pediatrisissa ikäryhmissä, vaikka AUC_{0-24h}- ja C_{max}-arvojen keskiarvot yleensä pienenevätkin kaikissa pediatrisissa ikäryhmissä, mikä vaikutti olevan yhteydessä iän lisääntymiseen. Tällainen muutos oli puhdistuman ja puoliintumisaajan (t_{1/2}) keskimääräisillä arvoilla selkeämpi. Tämä oli kuitenkin oletettavissa, koska paino, pituus ja potilaan kasvuun liittyvä munuaisten toiminta vaikuttavat puhdistumaan, minkä populaatiofarmakokineettinen mallinnus osoitti.

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

PK-muuttuja	Aikuiset*	Pediatriiset potilaat			
		≥ 18 vuotta (n = 160)	< 4 kuukautta (n = 14)	4 kuukautta – ≤ 2 vuotta (n = 17)	> 2 – < 12 vuotta (n = 21)
AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	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} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
Puhdistuma (l/h)	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
$t_{1/2}$ (h)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

* Tiedot otettu tutkimusraportista PV 16000

Edellä kuvattu kerran vuorokaudessa annetun valgansikloviiriannoksen suuruus perustui kummassakin tutkimuksessa kehon pinta-alaan (BSA) ja modifioidulla Schwartzin kaavalla saatuun kreatiniinin puhdistumaan (Pt-Krea-Cl) ja se laskettiin kohdassa 4.2 esitetyn annoslaskukaavan mukaan.

Gansikloviirin farmakokinetiikkaa arvioitiin valgansikloviirin antamisen jälkeen kahdessa tutkimuksessa myös oireista synnynnäistä CMV-tautia sairastavilla vastasyntyneillä ja imeväisillä. Ensimmäisessä tutkimuksessa 24 vastasyntynyttä (iältään 8–34 päivää) sai laskimonsisäistä gansikloviiria annostuksella 6 mg/kg kahdesti vuorokaudessa. Tämän jälkeen potilaita hoidettiin suun kautta annettavalla valgansikloviirilla (jauheella oraaliin varten), jonka annostus oli 14 mg/kg–20 mg/kg kahdesti vuorokaudessa, ja hoidon kokonaiskesto oli 6 viikkoa. Valgansikloviirin (jauheen oraaliin varten) annos 16 mg/kg kahdesti vuorokaudessa johti vastasyntyneillä samanlaiseen gansikloviiri-altistukseen, joka saatiin aikaan laskimonsisäisellä gansikloviiriannoksella 6 mg/kg kahdesti vuorokaudessa. Sillä saavutettiin myös samankaltainen gansikloviiri-altistus kuin aikuisten laskimonsisäisellä annoksella 5 mg/kg.

Toisessa tutkimuksessa 109 vastasyntynyttä (iältään 2–30 päivää) sai 16 mg/kg valgansikloviiria jauheena oraaliin varten kaksi kertaa päivässä 6 viikon ajan, minkä jälkeen näistä 109 tutkimukseen mukaan otetusta potilaasta 96 satunnaistettiin jatkamaan valgansikloviirihoitoa tai saamaan lumelääkettä 6 kuukauden ajan. Keskimääräinen AUC_{0-12h} -arvo oli kuitenkin pienempi verrattuna ensimmäisen tutkimuksen AUC_{0-12h} -arvoihin. Seuraavassa taulukossa esitetään AUC -, C_{max} - ja $t_{1/2}$ -arvojen keskiarvot ja keskihajonnat verrattuna aikuisten tietoihin:

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)
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	25,4 ± 4,32	–	–	–
AUC_{12h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	–	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	–
$t_{1/2}$ (h)	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0,55	2,98 ± 1,26	2,98 ± 1,12

GAN = gansikloviiri laskimoon

VAL = valgansikloviiri suun kautta

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

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

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

Arvioitu kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	N	Näennäinen puhdistuma (ml/min), keskiarvo ± keskihajonta	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 ei voida antaa Valganciclovir Orion 450 mg sisältävien kalvopäällysteisten tablettien annossuosituksia. Tämä johtuu siitä, että näiden potilaiden tarvitsema yksittäinen annos on pienempi kuin tabletin vahvuus 450 mg. Siksi Valganciclovir Orion kalvopäällysteisiä tabletteja ei saa käyttää näiden potilaiden hoitoon (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksansiirtopotilaat joiden tila on vakaa

Valgansikloviirista peräisin olevan gansikloviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin stabiileilla maksansiirtopotilailla eräässä avoimessa neliosaisessa ristikkäistutkimuksessa (N = 28). 900 mg:n valgansikloviirikerta-annoksen jälkeen valgansikloviirista peräisin olevan gansikloviirin biologinen hyötyosuus ruokailun jälkeen oli noin 60 %. Gansikloviirin AUC_{0-24h}-arvo oli verrannollinen sen arvon kanssa, joka todettiin 5 mg/kg gansikloviiria laskimoon saaneilla maksansiirtopotilailla.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Valgansikloviiri-tablettien turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Maksan vajaatoiminta ei vaikuttane merkittävästi gansikloviirin farmakokinetiikkaan, koska se erittyy munuaisten kautta ja siksi erityisiä annossuosituksia ei anneta.

Kystistä fibroosia sairastavat potilaat

Farmakokinetiikkaa koskevassa faasin I tutkimuksessa kystistä fibroosia sairastavilla ja sairastamattomilla keuhkonsiirron saaneilla potilailla 31 potilasta (16 kystistä fibroosia sairastavaa/15 kystistä fibroosia sairastamatonta) sai siirtoleikkauksen jälkeen estohoitona valgansikloviiria 900 mg/vrk. Tutkimus osoitti, että kystisellä fibroosilla ei ollut keuhkonsiirtopotilailla tilastollisesti merkitsevää vaikutusta gansikloviirin keskimääräiseen systeemiseen kokonaisaltistukseen. Keuhkonsiirtopotilaiden gansikloviiriaaltistus oli verrattavissa altistukseen, jonka osoitettiin olevan tehokas CMV-taudin estossa muun elinsiirteen saaneilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Valgansikloviiri on gansikloviirin aihiolääke, joten gansikloviirin havaitut vaikutukset koskevat myös valgansikloviiria.

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (tyyppi 101 ja tyyppi 102)

Krospovidoni (tyyppi B)

Povidoni (K-30)

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi (3 cP, 6 cP)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 400

Polysorbaatti 80

Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

Pakkauskoot:

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

HDPE-pakkaukset: 60 ja 1 000 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsitte lyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

31874

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.4.2018