

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valganciclovir Sandoz 450 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 450 mg valgansikloviiria (hydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Valganciclovir Sandoz on tarkoitettu sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttaman retiniitin induktio- ja ylläpitohoitoon hankinnaista immuunikato-oireyhtymää (AIDS) sairastaville aikuispotilaille. Valganciclovir Sandoz on tarkoitettu CMV-infektion ennaltaehkäisyyn CMV-negatiivisille aikuisille ja lapsille (syntymästä 18 vuoden ikäisiin), jotka ovat saaneet kiinteän elinsiirteen CMV-positiiviselta luovuttajalta.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

**Varoitus – Annossuosituksia tulee noudattaa tarkasti yliannostuksen välttämiseksi; ks. kohdat 4.4 ja 4.9.**

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

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

##### Aikuispotilaat

##### *Induktiohoito CMV:n aiheuttamassa retiniitissä:*

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

*Ylläpitohoito CMV:n aiheuttamassa retiniitissä:*

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

Ylläpitoehdön kesto pitäisi päättää yksilöllisesti.

#### Pediatriset potilaat

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

#### **CMV-infektion estohoito kiinteiden elinten elinsiirtopotilailla:**

##### Aikuispotilaat

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

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

Tabletit otetaan aina ruokailun yhteydessä, mikäli mahdollista.

##### Pediatriset potilaat

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

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

Jos laskettu Schwartzin kreatiniinipuhdistuma on suurempi kuin 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, yhtälössä on käytettävä maksimiarvoa 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>:

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

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

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

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

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

Pediatristen munuaisensiirtopotilaiden hoito aloitetaan kerran päivässä otettavalla mg-suositusannoksella (7 x BSA x CrCLS) 10 päivän kuluessa elinsiirtoleikkauksesta, ja hoitoa jatketaan siihen saakka, kunnes elinsiirtoleikkauksesta on kulunut 200 päivää.

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

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

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

### Erityisiä annostusohjeita

#### *Pediatriiset potilaat:*

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

#### *Iäkkäät potilaat:*

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

#### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat:*

Seerumin kreatiniiniarvoja tai arvioitua kreatiniinipuhdistumaa tulisi seurata huolellisesti. Annosta tulee säätää kreatiniinipuhdistuman mukaan seuraavassa taulukossa annettujen ohjeiden mukaisesti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

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

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

Naiset = 0,85 x miesten arvo

CrCl (ml/min)	Valgansikloviirin aloitusannos	Valgansikloviirin ylläpito-/estoannos
≥ 60	900 mg (2 tablettia) 2 kertaa päivässä	900 mg (2 tablettia) kerran päivässä

40–59	450 mg (1 tabletti) 2 kertaa päivässä	450 mg (1 tabletti) kerran päivässä
25–39	450 mg (1 tabletti) kerran päivässä	450 mg (1 tabletti) joka toinen päivä
10–24	450 mg (1 tabletti) joka toinen päivä	450 mg (1 tabletti) 2 kertaa viikossa
< 10	ei suositella	ei suositella

*Hemodialyysihoidon saavat potilaat:*

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

*Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat:*

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

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

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

Antotapa

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

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

*Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varoimet*

Tabletteja ei saa jakaa eikä murskata. Varovaisuutta on noudatettava rikkoutuneita tabletteja käsiteltäessä, koska Valganciclovir Sandozilla voi olla teratogeenisiä ja karsinogeenisiä vaikutuksia ihmisellä (ks. kohta 4.4). Rikkoutuneen tai murskatun tabletin joutumista suoraan iholle tai limakalvoille on vältettävä. Tarvittaessa altistunut kohta on pestävä huolellisesti vedellä ja saippualla. Silmät huuhdellaan hyvin steriilillä vedellä tai tavallisella vedellä, jos steriiliä vettä ei ole saatavilla.

**4.3 Vasta-aiheet**

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

Valganciclovir Sandoz on kontraindisoitu imetyksen aikana (ks. kohta 4.6).

**4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet**

Ristiyliherkkyys

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

### Mutageenisuus, teratogeenisuus, karsinogeenisuus, hedelmällisyys ja raskauden ehkäisy

Ennen valgansikloviirihoiton aloitusta potilaalle on kerrottava, että lääkkeen käyttö saattaa vahingoittaa sikiötä. Eläinkokeissa on havaittu, että gansikloviiri on mutageeninen, teratogeeninen, aspermatogeeninen, karsinogeeninen ja alentaa naaraiden hedelmällisyyttä. Ihmisille annettuna Valganciclovir Sandozia on siksi pidettävä potentiaalisena teratogeenisena ja karsinogeenisena aineena, joka mahdollisesti aiheuttaa sikiön epämuodostumia ja syöpää (ks. kohta 5.3). Lisäksi pidetään todennäköisenä, että Valganciclovir Sandoz estää spermatogeneesiä väliaikaisesti tai pysyvästi. Hedelmällisessä iässä olevia naisia tulisi neuvoa käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 30 vuorokauden ajan hoidon jälkeen. Miesten tulisi huolehtia ehkäisystä käyttämällä estemenetelmää hoidon aikana ja vähintään 90 päivää hoidon jälkeen, ellei raskausriski ole täysin poissuljettu (ks. kohdat 4.6, 4.8 ja 5.3).

Valgansikloviiri voi pitkällä aikavälillä olla karsinogeeninen ja aiheuttaa lisääntymistoksisuutta.

### Luuydinlama

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

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

Valganciclovir Sandozia tulee antaa varoen sädehoitopotilaille sekä potilaille, joilla on todettu hematologinen sytopenia tai aikaisemmin todettu lääkkeestä johtuva hematologinen sytopenia.

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

### Ero biologisessa hyötyosuudessa oraaliseen gansikloviiriin verrattuna

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

### Munuaisten vajaatoiminta

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

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

### Muiden lääkkeiden käyttö

Kouristuksia on raportoitu imipeneemia/silastatiinia ja gansikloviiria käyttävillä potilailla. Valgansikloviiria ei pidä käyttää samanaikaisesti imipeneemin/silastatiinin kanssa, ellei hoidon mahdollista hyötyä arvioida mahdollisia riskejä suuremmaksi (ks. kohta 4.5).

Potilaita, joita hoidetaan valgansikloviirilla ja a) didanosiinilla, b) sellaisilla lääkkeillä, joilla tiedetään olevan myelosuppressiivinen vaikutus (esim. tsidovudiini) tai c) munuaisten toimintaan vaikuttavilla lääkkeillä, tulisi seurata tarkasti lisääntyneen toksisuuden varalta (ks. kohta 4.5). Kohdassa 5.1 on tietoja kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta, jossa valgansikloviiria käytettiin CMV-infektion estohoidossa elinsiirtopotilailla. Tutkimukseen ei osallistunut keuhko- tai suolisiirrännäisen saaneita potilaita. Siksi kokemus lääkkeen käytöstä tällaisilla elinsiirtopotilailla on rajallinen.

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

### Yhteisvaikutukset valgansikloviirin kanssa

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

### Yhteisvaikutukset gansikloviirin kanssa

#### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

##### *Probenesidi*

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

##### *Didanosiiini*

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

##### *Muut retroviruslääkkeet*

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

### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

##### *Imipeneemi/silastatiini*

Kouristuksia on raportoitu imipeneemia/silastatiinia ja gansikloviiria samanaikaisesti käyttävillä potilailla, siksi farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Näitä

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 täysinä annoksina (ks. kohta 4.4).

#### *Muut mahdolliset lääkkeiden yhteisvaikutukset*

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

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

### Ehkäisy miehille ja naisille

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

### Raskaus

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

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

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

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

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

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

#### 4.7 Vaikutukset ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Valmisteen vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### a) Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Gansikloviiri- tai valgansikloviirihoitoa saaneilla potilailla yleisimmin esiintyneitä ja vakavimpia haittavaikutuksia olivat hematologiset haittavaikutukset, kuten neutropenia, anemia ja trombosytopenia (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 granulositytopeniaa, joiden esiintyvyydet perustuvat valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen. Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmäluokkien mukaisesti. Esiintyvyydet esitetään seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ).

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

##### b) Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutus (MedDRA)	Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )	Yleinen ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Melko harvinainen	Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000, <$
-------------------------	-------------------------------	----------------------------------	-------------------	-----------------------------------



Elinjärjestelmä			( $\geq 1/1\ 000$ , < 1/100)	1/1 000)
Infektiot	<i>Candida</i> -infektiot, mukaan lukien sammas, Ylähengitystie-infektiot	Sepsis, influenssa, selluliitti, virtsatieinfektio		
Veri ja imukudos	Neutropenia, anemia	Trombosytopenia, leukopenia, pansytopenia	Luuydinlama	Aplastinen anemia, Agranulosytoosi*, Granulosytopenia*
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys		Anafylaktinen reaktio*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Heikentynyt ruokahalu	Painon lasku		
Psyykkiset häiriöt		Masentuneisuus, sekavuustila, ahdistuneisuus	Kiihtymys, psykoottinen häiriö, aistiharhat, poikkeava ajattelu	
Hermosto	Päänsärky	Unettomuus, dysgeusia (makuhäiriöt), heikentynyt tunto, tuntoharhat, perifeerinen neuropatia, huimaus, kouristukset	Vapina	
Silmät		Näkökyvyn heikkeneminen, Verkkokalvon irtauma**, Lasiaskellujat, Silmäkipu, Konjunktiviitti, Makulaturvotus		
Kuulo ja tasapainoelin		Korvakipu	Kuurous	
Sydän			Rytmihäiriö	
Verisuonisto		Hypotensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus, yskä			
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu	Ylävatsakipu, dyspepsia, ummetus, ilmavaivat, nielemishäiriöt, suun haavaumat, vatsan pingottuneisuus,		

		haimatulehdus		
Maksa ja sappi		Maksan toimintahäiriö, kohonneet veren AFOS- ja ASAT-arvot, kohonneet ALAT-arvot		
Iho ja ihonalainen kudus	Ihottuma	Yöhikoilu, kutina, ihottuma, hiustenlähtö	Urtikaria, kuiva iho	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu, lihaskipu, nivelkipu, lihaskouristukset		
Munuaiset ja virtsatiet		Alentunut kreatiniinipuhdistus, munuaisten toiminnan heikentyminen, kohonnut veren kreatiniinipitoisuus	Hematuria, munuaisten vajaatoiminta	
Sukupuolielimet ja rinnat			Miehen hedelmättömyys	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume, uupumus	Kipu, vilunväristykset, huonovointisuus, voimattomuus	Rintakehän kipu	

\* Näiden haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen.

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

### **Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus**

#### *Neutropenia*

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

#### *Trombosytopenia*

Potilailla, joiden trombosyyttimäärä on ennen hoitoa pieni (< 100 000/μl), on tavanomaista suurempi trombosytopenian kehittymisen riski. Jos potilaalla on immunosuppressiivisesta lääkehoidosta aiheutuva iatrogeninen immuunivaje, trombosytopenian riski on suurempi kuin AIDS-potilailla (ks. kohta 4.4). Vaikea-asteiseen trombosytopeniaan saattaa liittyä mahdollisesti hengenvaarallista verenvuotoa.

#### *Hoidon keston tai käyttöaiheen vaikutus haittavaikutuksiin*

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

suun kautta otettavaa gansikloviiria. Valgansikloviiria tai suun kautta otettavaa gansikloviiria 100 päivää elinsiirron jälkeen saaneilla potilailla vaikea-asteisen neutropenian ilmaantuvuus oli 5 % (valgansikloviiri) ja 3 % (suun kautta otettava gansikloviiri), kun taas valgansikloviiria 200 päivää elinsiirron jälkeen saaneilla potilailla vaikea-asteisen neutropenian ilmaantuvuus oli 10 %.

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

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

### ***c) Pediatriiset potilaat***

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

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

Kiinteän elinsiirteen saaneiden potilaiden kokonaisturvallisuusprofiili oli pediatriisilla potilailla samankaltainen kuin aikuisilla. Neutropeniaa raportoitiin näissä kahdessa tutkimuksessa kiinteän elinsiirteen saaneilla pediatriisilla potilailla hieman yleisemmin kuin aikuisilla, mutta pediatriisilla potilailla neutropenian ja infektiioon liittyvien haittatapahtumien välillä ei ollut yhteyttä.

Vastasyntyneiden ja imeväisten suurempi sytopenioiden riski edellyttää näiden ikäryhmien veren kuvan tarkkaa seurainta (ks. kohta 4.4).

Munuaissiirteen saaneilla pediatriisilla potilailla valgansikloviirihoitoon pidentämiseen enintään 200 vuorokauteen ei liittynyt haittatapahtumien ilmaantuvuuden yleistä lisääntymistä. Vaikea-asteisen neutropenian (ANC < 500/μl) ilmaantuvuus oli suurempi pediatriisilla munuaisspotilailla, jotka saivat hoitoa päivään 200 saakka, verrattuna hoitoa päivään 100 saakka saaneisiin pediatriisiin potilaisiin sekä verrattuna aikuisiin munuaissiirtopotilaisiin, jotka saivat hoitoa päivään 100 tai päivään 200 saakka (ks. kohta 4.4).

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

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Yliannostuskokemukset valgansikloviirin ja laskimonsisäisen gansikloviirin käytöstä

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

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

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

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi:

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

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

Gansikloviirin antiviraalinen vaikutus perustuu viruksen DNA-synteesin estämiseen.

Estomekanismeja on kahdenlaisia: a) gansikloviiri estää kilpailevasti DNA-polymeraasin katalysoimaa deoksiguanosiinitrifosfaatin liittymistä DNA:han ja b) gansikloviiritrifosfaatti liittyy viruksen DNA:han, jolloin DNA-ketjun pidentyminen loppuu tai on hyvin vähäistä.

#### Antiviraalinen vaikutus

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

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

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### Aikuispotilaat

##### *CMV:n aiheuttaman retiniitin hoito:*

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

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

##### *CMV-infektion ennaltaehkäisy elinsiirtopotilailla:*

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

Kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun tutkimukseen osallistui 326 munuaisensiirtopotilasta, joilla oli korkea riski saada CMV-infektio (D+/R-). Tutkimuksessa selvitettiin valgansikloviirin tehoa ja turvallisuutta CMV-infektion profylaksiassa hoidon pidentyessä 100 päivästä 200 päivään elinsiirtoleikkauksesta. Potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan valgansikloviiritabletteja (900 mg kerran vuorokaudessa) 10 päivän kuluessa elinsiirtoleikkauksesta joko 200 päivän ajan leikkauksesta tai 100 päivän ajan leikkauksesta, jonka jälkeen molemmissa ryhmissä seurasi 100 päivän lumejakso.

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

CMV-tautiin sairastuneiden munuaisensiirtopotilaiden osuus<sup>†</sup>, 12 kuukautta, hoitoaikomusp populaatio<sup>#</sup>

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

<sup>†</sup> CMV-tauti määritetään joko oireiseksi CMV-infektioksi tai kudosten CMV-löydökseksi.

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

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

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

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

#### Virusresistenssi

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

*CMV:n aiheuttaman retiniitin hoito:*

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

*CMV-infektion estohoito elinsiirtopotilailla:*

Tutkimus, jossa käytettiin aktiivista vertailuvalmistetta

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

Valgansikloviiriryhmään satunnaistetuista 245 potilaasta tutkittiin näytteitä 50 potilaasta, joilla oli epäilty CMV-infektio. Näytteistä ei löydetty resistenssimutaatioita. Peroraalista gansikloviiria saaneeseen vertailuryhmään oli satunnaistettu yhteensä 127 potilasta. Epäilty CMV-infektio todettiin 29 potilaalla, ja heistä otetuista näytteistä löydettiin kaksi gansikloviiri-resistenttiä mutaatiota. Resistenssin esiintymistiheys oli näin ollen 6,9 %.

Tutkimus, jossa estohoitoa pidennettiin 100 päivästä 200 päivään elinsiirtoleikkauksen jälkeen

Genotyypianalyysi tehtiin 72 potilaalta eristetyille UL54- ja UL97-geeneille. Potilaat täyttivät resistenssianalyysin kriteerit, jotka olivat positiivinen viruskuorma (> 600 kopiota/ml) estohoidon päättyessä ja/tai varmistettu CMV-tauti enimmillään 12 kuukautta (52 viikkoa) elinsiirtoleikkauksen jälkeen. Molemmissa hoitoryhmissä kolmella potilaalla oli gansikloviiri-resistenssiin liittyviä tunnettuja mutaatioita.

Pediatriiset potilaat

*CMV:n aiheuttaman retiniitin hoito:*

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

*CMV-infektion ennaltaehkäisy elinsiirtopotilailla*

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

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

epäiltiin yhdellä potilaalla, mutta sitä ei varmistettu keskuslaboratoriossa CMV PCR -analyysillä. Havaitut haittavaikutukset olivat luonteeltaan samankaltaisia kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8). Nämä tiedot tukevat päätelmää, että tiedot tehosta aikuisilla voidaan soveltaa lapsiin ja käyttää pediatrien potilaiden annossuositusten antamiseen.

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

### *Synnynnäinen CMV*

Gansikloviirin ja/tai valgansikloviirin tehoa ja turvallisuutta tutkittiin kahdessa tutkimuksessa synnynnäistä oireista CMV-infektiota sairastavilla vastasyntyneillä ja imeväisillä. Ensimmäisessä tutkimuksessa arvioitiin valgansikloviirin kerta-annoksen (annosvaihtelu 14–16–20 mg/kg/annos) farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta 24 vastasyntyneellä (iältään 8–34 päivää), joilla oli oireinen synnynnäinen CMV-infektio (ks. kohta 5.2). Vastasyntyneet saivat antiviraalista hoitoa 6 viikon ajan siten, että 19 potilasta 24:stä hoidettiin ensin 4 viikkoa perorallisella valgansikloviirilla, minkä jälkeen he saivat gansikloviiria laskimonsisäisesti 2 viikon ajan. Tutkimuksen muut 5 potilasta saivat laskimonsisäistä gansikloviiria suurimman osan tutkimusjaksosta. Toisessa tutkimuksessa tehoa ja turvallisuutta verrattiin kuuden viikon ja kuuden kuukauden valgansikloviirihoidon aikana 109:llä iältään 2–30 päivän ikäisellä imeväisellä, joilla oli oireinen synnynnäinen CMV-tauti. Kaikki imeväiset saivat valgansikloviiria suun kautta annoksina 16 mg/kg kahdesti vuorokaudessa 6 viikon ajan. Imeväiset satunnaistettiin 6 viikon hoidon jälkeen suhteessa 1:1 jatkamaan valgansikloviirihoitoa samalla annoksella tai saamaan kaltaistettua lumehoitoa, kunnes hoitoa oli kestänyt 6 kuukautta. Tätä hoitomallia ei tällä hetkellä suositella valgansikloviirille. Tutkimusasettelu ja saadut tulokset ovat liian rajalliset, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä valgansikloviirin tehosta ja turvallisuudesta.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

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

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

### Imeytyminen

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

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



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

Muuttuja	Gansikloviiri (5 mg/kg, i.v.) n = 18	Valgansikloviiri (900 mg, p.o.) n = 25	
		Gansikloviiri	Valgansikloviiri
AUC (0–12 h) ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	28,6 $\pm$ 9,0	32,8 $\pm$ 10,1	0,37 $\pm$ 0,22
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	10,4 $\pm$ 4,9	6,7 $\pm$ 2,1	0,18 $\pm$ 0,06

Gansikloviirin tehon (mitattu kykyä pidentää CMV:n aiheuttaman retiniitin etenemiseen kuluva aika) ja systeemisen altistuksen (AUC) välillä on havaittu korrelaatio.

#### *Elinsiirtopotilaille annettu valgansikloviiri:*

Elinsiirtopotilaiden vakaan tilan systeeminen altistus päivittäisen perorallisen gansikloviiri- ja valgansikloviiriannostelun jälkeen:

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

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

#### *Ruoan vaikutus:*

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

#### Jakautuminen

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

#### Biotransformaatio

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

#### Eliminaatio

Oraalisen annoksen jälkeen valgansikloviiri hydrolysoituu nopeasti gansikloviiriksi. Gansikloviiri eliminoituu systeemisestä verenkierrosta glomerulusfiltraation ja aktiivisen tubulaarisen erittymisen kautta. Potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali, yli 90 % laskimoon annetusta gansikloviiriannoksesta oli havaittavissa 24 tunnin kuluessa muuttumattomana aineena virtsassa. Potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali, valgansikloviirin annon jälkeinen gansikloviirin

pitoisuus pienenee plasmassa saavutetun huippupitoisuuden jälkeen siten, että puoliintumisaika on 0,4–2,0 tuntia.

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

#### *Pediatriset potilaat*

Farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta selvittäneessä vaiheen II tutkimuksessa kiinteän elinsiirteen saaneille lapsipotilaille (iältään 4 kuukautta – 16 vuotta, n = 63) annettiin valgansikloviiria kerran vuorokaudessa enintään 100 päivän ajan. Farmakokineettiset parametrit olivat samankaltaiset siirännäisestä ja iästä riippumatta ja verrattavissa aikuisten parametreihin.

Populaatiofarmakokineettinen mallinnus viittasi siihen, että biologinen hyötyosuus olisi noin 60 %. Sekä kehon pinta-ala että munuaisten toiminta vaikuttivat myönteisesti puhdistumaan.

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

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

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

PK-muuttuja	Aikuiset*	Pediatriset potilaat			
		≥ 18 vuotta (n = 160)	< 4 kuukautta (n = 14)	4 kuukautta – ≤ 2 vuotta (n = 17)	> 2 – < 12 vuotta (n = 21)
$AUC_{0-24h}$ (µg•h/ml)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
$AUC_{0-24h}$ -arvon vaihteluväli	15,4–116,1	34–124	34–152	36–108	22–93
$C_{max}$ (µg/ml)	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
Puhdistuma (l/h)	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
$t_{1/2}$ (h)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

\* Poimittu tutkimusraportista PV 16000

Edellä kuvattu valgansikloviirin kerran päivässä annetun annoksen suuruus perustui kummassakin tutkimuksessa kehon pinta-alaan (BSA, body surface area) ja mukautetulla Schwartzin kaavalla laskettuun kreatiniinipuhdistumaan, ja se laskettiin kohdassa 4.2 esitetyn annoslaskukaavan mukaan.

Gansikloviirin farmakokinetiikkaa arvioitiin valgansikloviirin antamisen jälkeen kahdessa tutkimuksessa myös oireista synnynnäistä CMV-tautia sairastavilla vastasyntyneillä ja imeväisillä. Ensimmäisessä tutkimuksessa 24 vastasyntynyttä (iältään 8–34 päivää) sai laskimonsisäistä gansikloviiria annostuksella 6 mg/kg kahdesti vuorokaudessa. Sen jälkeen potilaat hoidettiin peroraalisella valgansikloviirilla (jauhe oraaliiliuosta varten). Annosvaihtelu oli 14 mg/kg – 20 mg/kg

kahdesti vuorokaudessa, ja hoidon kokonaiskesto oli 6 viikkoa. Valgansikloviiriannoksen annos 16 mg/kg kahdesti vuorokaudessa johti vastasyntyneillä samanlaiseen alitukseen, joka aikaansatiin laskimonsisäisellä annoksella 6 mg/kg kahdesti vuorokaudessa. Saavutettu gansikloviiriastutus oli myös samankaltainen kuin aikuisten laskimonsisäisellä annoksella 5 mg/kg saavutettu.

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

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

GAN = Gansikloviiri, laskimoon

VAL = Valgansikloviiri, suun kautta

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

#### *Iäkkäät potilaat*

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

#### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

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

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

Arvioitu kreatiniini-puhdistuma (ml/min)	N	Näennäinen puhdistuma (ml/min), keskiarvo $\pm$ keskihajonta	$AUC_{last}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ), keskiarvo $\pm$ keskihajonta	Puoliintumisaika (tuntia), keskiarvo $\pm$ keskihajonta
51–70	6	249 $\pm$ 99	49,5 $\pm$ 22,4	4,85 $\pm$ 1,4
21–50	6	136 $\pm$ 64	91,9 $\pm$ 43,9	10,2 $\pm$ 4,4
11–20	6	45 $\pm$ 11	223 $\pm$ 46	21,8 $\pm$ 5,2
$\leq 10$	6	12,8 $\pm$ 8	366 $\pm$ 66	67,5 $\pm$ 34

Munuaisten toiminnan heikkeneminen vähensi valgansikloviirista peräisin olevan gansikloviirin puhdistumaa ja pidensi vastaavasti terminaalista puoliintumisaikaa. Siksi annosmuutoksia tarvitaan munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### *Hemodialyysihoidoa saavat potilaat*

Hemodialyysipotilaille Valganciclovir Sandoz 450 mg:n kalvopäällysteisten tablettien annossuosituksia ei voida antaa. Tämä siksi, että näiden potilaiden yksilöllisesti tarvitsema Valganciclovir Sandoz -annos on pienempi kuin tabletin vahvuus 450 mg. Siksi kalvopäällysteisiä Valganciclovir Sandoz -tabletteja ei pitäisi antaa näille potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### *Maksansiirtopotilaat joiden tila on vakaa*

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

#### *Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

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

#### *Kystistä fibroosia sairastavat potilaat*

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Valgansikloviiri on gansikloviirin esiaste (prodrug) ja siksi gansikloviirilla havaitut vaikutukset koskevat myös valgansikloviiria.

Valgansikloviirin toksisuus oli turvallisuutta koskeneissa prekliinisissä tutkimuksissa sama kuin gansikloviirilla on todettu. Toksisuutta ilmaantui ihmisen käyttämästä induktioannoksesta aiheutuvaan altistukseen nähden verrannollisella tai pienemmällä altistuksella. Tällaisia löydöksiä olivat gonadotoksisuus (kivessolukato) ja munuaistoksisuus (uremia, solujen rappeutuminen), jotka olivat korjautumattomia, sekä luuydintoksisuus (anemia, neutropenia, lymfositopenia) ja gastrointestinaalinen toksisuus (limakalvosolujen nekroosi), jotka olivat korjautuvia.

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

Lisätutkimukset ovat osoittaneet, että gansikloviiri on teratogeeninen ja alkiotoksinen ja että se estää spermatogeneesiä (eli heikentää miehen hedelmällisyyttä) ja vähentää naisten hedelmällisyyttä.

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### **Tabletin ydin:**

Mikrokiteinen selluloosa (PH101)  
Krospovidoni (tyyppi A)  
Povidoni (K-30)  
Steariinihappo 50

#### **Kalvopäällyste:**

Opadry Pink 15B24005:  
Hypromelloosi (E 464) (3 cP)  
Hypromelloosi (E 464) (6 cP)  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli 400 (E 1521)  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Polysorbaatti 80 (E 433)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

Kestoaika ensimmäisen avaamisen jälkeen:  
Purkit: 2 kuukautta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

31737

**9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

08.12.2014

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.11.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Valganciclovir Sandoz 450 mg tablett, filmdragerad

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 450 mg valganciclovir (som hydroklorid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad.

Rosa, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter (16,7 x 7,8 mm), märkta ”J” på den ena sidan och ”156” på den andra.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Valganciclovir Sandoz används för induktions- och underhållsbehandling av cytomegalovirus (CMV)-retinit hos vuxna patienter med förvärvat immunbristsyndrom (AIDS).

Valganciclovir Sandoz används som profylax mot CMV-sjukdom hos CMV-negativa vuxna och barn (från födseln till 18 år) som fått ett organtransplantat från en CMV-positiv donator.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

**Försiktighet – Strikt följsamhet till doseringsrekommendationerna är nödvändig för att undvika överdosering; se avsnitt 4.4 och 4.9.**

Valganciclovir metaboliseras snabbt och fullständigt till ganciclovir efter oral dosering. Oralt valganciclovir 900 mg 2 gånger dagligen är terapeutiskt ekvivalent med i.v. ganciclovir 5 mg/kg 2 gånger dagligen.

##### **Behandling av cytomegalovirus (CMV) retinit**

###### Vuxna patienter

###### *Induktionsbehandling vid CMV-retinit:*

För patienter med aktiv CMV-retinit är den rekommenderade dosen 900 mg valganciclovir (Valganciclovir Sandoz 450 mg 2 tabletter) två gånger dagligen i 21 dagar och bör, om möjligt, tas tillsammans med föda. Förlängd induktionsbehandling kan öka risken för benmärgstoxicitet (se avsnitt 4.4).

### Underhållsbehandling vid CMV-retinit:

Efter induktionsbehandling, eller för patienter med inaktiv CMV-retinit, är den rekommenderade dosen 900 mg valganciclovir (Valganciclovir Sandoz 450 mg 2 tabletter) en gång dagligen och bör, om möjligt, tas tillsammans med föda. Patienter vars retinit förvärras kan behöva upprepad induktionsbehandling, emellertid bör möjligheten för resistens mot antiviral behandling beaktas.

Hur länge underhållsbehandlingen bör pågå bör beslutas från fall till fall.

### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Valganciclovir Sandoz hos barn vid behandling av CMV-retinit har inte fastställts i adekvata och välkontrollerade kliniska studier.

### **Profylax mot CMV-sjukdom vid organtransplantation:**

#### Vuxna patienter

För patienter som fått ett njurtransplantat, är den rekommenderade dosen 900 mg (Valganciclovir Sandoz 450 mg 2 tabletter) en gång dagligen, med början inom 10 dagar efter transplantation och t.o.m. 100 dagar efter transplantation. Profylaxen kan fortsätta t.o.m. 200 dagar efter transplantation (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

För patienter som fått ett organtransplantat, annat än njure, är den rekommenderade dosen 900 mg (Valganciclovir Sandoz 450 mg 2 tabletter) en gång dagligen, med början inom 10 dagar efter transplantation och t.o.m. 100 dagar efter transplantation.

Om möjligt ska tabletterna tas tillsammans med föda.

### Pediatrik population

Hos pediatrika patienter, från och med födelsen, som fått organtransplantat och som löper risk att utveckla CMV-sjukdom, är den rekommenderade dosen av Valganciclovir Sandoz en gång dagligen baserad på kroppsyta (Body Surface Area (BSA)) och kreatininclearance (ClCr) erhållen från Schwartz-formel (ClCrS) och räknas ut med ekvationen nedan:

Barndos (mg) = 7 x BSA x ClCrS (se Mosteller BSA formel och Schwartz kreatininclearance formel nedan).

Om uträknat Schwartz kreatininclearance överstiger 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ska ett maximalt värde på 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> användas i ekvationen:

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

$$\text{Schwartz kreatininclearance (ml/min /1,73m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{Längd (cm)}}{\text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$$

där k = 0,45\* för patienter i åldern <2 år, 0,55 för pojkar i åldern 2 till <13 år och flickor i åldern 2 till 16 år och 0,7 för pojkar i åldern 13 till 16 år. Se dosering för vuxna för patienter äldre än 16 år. k-värdena som erhålls är baserade på Jaffe-metoden för mätning av serumkreatinin och kan kräva korrigering när enzymatiska metoder används.

\*För lämpliga subpopulationer kan en minskning av k-värdet också vara nödvändigt (t.ex. hos pediatrika patienter med låg födelsevikt).



För barn med njurtransplantat ska den rekommenderade dosen i mg en gång dagligen (7 x BSA x ClCrS) starta inom 10 dagar efter transplantationen och fortsätta till och med 200 dagar efter transplantationen.

För barn som erhållit ett organtransplantat förutom njure, ska den rekommenderade dosen i mg en gång dagligen (7 x BSA x ClCrS) starta inom 10 dagar efter transplantationen och fortsätta till och med 100 dagar efter transplantationen.

Alla beräknade doser ska avrundas till närmaste 25 mg intervall för den faktiska dosen som ska ges. Om den uträknade dosen överstiger 900 mg, ska den maximala dosen 900 mg administreras. Den orala lösningen är den läkemedelsform som är att föredra eftersom den gör det möjligt att administrera en dos som beräknats med ovanstående formel. Valganciclovir Sandoz filmdragerade tabletter kan emellertid användas om den beräknade dosen är inom 10 % av den tillgängliga dosen för tabletter och patienten kan svälja tabletter. Till exempel, om den beräknade dosen är mellan 405 mg och 495 mg kan en 450 mg tablett tas.

Det rekommenderas att monitorera serumkreatininnivåerna regelbundet och ta förändringar i längd och kroppsvikt i beaktande och anpassa dosen när det är lämpligt under profylaxperioden.

#### Särskilda doseringsföreskrifter

##### *Pediatrisk population:*

Dosering till barn som erhållit organtransplantat är individuell och baseras på patientens njurfunktion tillsammans med längd och vikt.

##### *Äldre patienter:*

Säkerhet och effekt har inte fastställts för denna patientpopulation. Inga studier har genomförts på vuxna över 65 år. Då njurclearance minskar med stigande ålder bör Valganciclovir Sandoz administreras till äldre patienter med särskild hänsyn till deras njurstatus (se tabell nedan och avsnitt 5.2).

##### *Patienter med nedsatt njurfunktion:*

Serumkreatininnivåerna eller beräknat kreatininclearance skall kontrolleras regelbundet. Dosjustering bör göras utifrån värdet på kreatininclearance enligt nedanstående tabell (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Ett uppskattat kreatininclearance (ml/min) kan relateras till serumkreatinin enligt följande formel:

$$\text{För män} = \frac{(140 - \text{ålder [år]}) \times (\text{kroppsvikt [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{serumkreatinin [mikromol/l]})}$$

$$\text{För kvinnor} = 0,85 \times \text{värdet för män}$$

ClCr (ml/min)	Induktionsdos av valganciclovir	Underhålls-/profylaktisk dos av valganciclovir
≥ 60	900 mg (2 tabletter) två gånger dagligen	900 mg (2 tabletter) en gång dagligen
40–59	450 mg (1 tablett) två gånger dagligen	450 mg (1 tablett) en gång dagligen
25–39	450 mg (1 tablett) en gång dagligen	450 mg (1 tablett) varannan dag
10–24	450 mg (1 tablett) varannan dag	450 mg (1 tablett) två gånger per vecka

< 10	rekommenderas inte	rekommenderas inte
------	--------------------	--------------------

*Patienter som genomgår hemodialys:*

För patienter som genomgår hemodialys (ClCr < 10 ml/minut) kan dosrekommendation ej ges. Valganciclovir Sandoz filmdragerade tabletter skall därför inte användas på dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

*Patienter med nedsatt leverfunktion:*

Säkerhet och effekt av Valganciclovir Sandoz tabletter har inte fastställts hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

*Patienter med svår leukopeni, neutropeni, anemi, trombocytopeni och pancytopeni:*

se avsnitt 4.4 innan behandling påbörjas.

Om antalet blodkroppar minskar markant under behandling med Valganciclovir Sandoz, bör behandling med hematopoetiska tillväxtfaktorer och/eller avbrott av behandlingen övervägas (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Valganciclovir Sandoz administreras oralt och bör, om möjligt, tas tillsammans med föda (se avsnitt 5.2).

För barn som inte kan svälja Valganciclovir Sandoz filmdragerade tabletter kan andra läkemedelsformer användas, t.ex. pulver för oral lösning.

*Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet*

Tabletterna får inte brytas eller krossas. Eftersom Valganciclovir Sandoz anses vara potentiellt teratogent och karcinogent hos människa, skall försiktighet iaktas vid hantering av trasiga tabletter (se avsnitt 4.4). Undvik att trasiga eller krossade tabletter kommer i direkt kontakt med hud eller slemhinnor. Om detta inträffar, tvätta noga med tvål och vatten, skölj ögonen med riklig mängd sterilt vatten, eller med vanligt kranvatten om sterilt vatten inte finns tillgängligt.

### 4.3 Kontraindikationer

Valganciclovir Sandoz är kontraindicerat hos patienter med överkänslighet mot valganciclovir, ganciclovir eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Valganciclovir Sandoz är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.6).

### 4.4 Varningar och försiktighet

Korsöverkänslighet

På grund av den likartade kemiska strukturen hos ganciclovir med den hos aciclovir och penciclovir, kan en korsöverkänslighetsreaktion mellan dessa läkemedel vara möjlig. Försiktighet ska därför iaktas när Valganciclovir Sandoz förskrivs till patienter med känd överkänslighet mot aciclovir eller penciclovir (eller mot deras prodrugs valaciclovir och famciclovir).

Mutagenicitet, teratogenicitet, karcinogenicitet, fertilitet och antikonception

Innan behandling med valganciklovir påbörjas, skall patienterna informeras om de potentiella riskerna för fostret. I djurstudier har ganciklovir visat sig vara mutagent, teratogent, aspermatogent och karcinogent, och minska fertiliteten hos honor. Valganciclovir Sandoz skall därför betraktas som potentiellt teratogent och karcinogent hos människa med risk att orsaka fosterskador och cancer (se avsnitt 5.3). Det anses också sannolikt att Valganciclovir Sandoz orsakar temporär eller permanent hämning av spermatogenesisen. Kvinnor i fertil ålder skall rådas att använda effektiv antikonception under behandling och i minst 30 dagar efter avslutad behandling. Män skall rådas att använda kondom under behandlingen, och ytterligare i minst 90 dagar, om det inte är säkert att den kvinnliga partnern inte riskerar att bli gravid (se avsnitt 4.6, 4.8 och 5.3).

Valganciklovir har potential att orsaka cancer och reproduktionstoxicitet på lång sikt.

#### Myelosuppression

Svår leukopeni, neutropeni, anemi, trombocytopeni, pancytopeni, benmärgssvikt och aplastisk anemi har observerats hos patienter som behandlats med Valganciclovir Sandoz (och ganciklovir).

Behandling skall inte sättas igång om det absoluta neutrofilantalet är färre än  $0,5 \times 10^9/l$  eller om antalet trombocyter är färre än  $25 \times 10^9/l$  eller om hemoglobinvärdet är lägre än 80 g/l (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Vid förlängd profylax, längre än 100 dagar, bör risken för att utveckla leukopeni och neutropeni tas i beaktande (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.1).

Valganciclovir Sandoz bör användas med försiktighet på patienter med tidigare hematologisk cytopeni eller en sjukdomshistoria med läkemedelsrelaterad hematologisk cytopeni och på patienter som får strålbehandling.

Det rekommenderas att komplett blodstatus tas och att trombocytvärdet kontrolleras regelbundet under behandlingen. Ytterligare blodkontroll kan vara befogad för patienter med nedsatt njurfunktion och hos barn, minst varje gång patienten besöker transplantationskliniken. Hos patienter som utvecklar svår leukopeni, neutropeni, anemi och/eller trombocytopeni rekommenderas att behandling med hematopoetiska tillväxtfaktorer och/eller dosuppehåll övervägs (se avsnitt 4.2).

#### Skillnad i biotillgänglighet jämfört med oral ganciklovir

Biotillgängligheten av ganciklovir efter en enkeldos på 900 mg valganciklovir är cirka 60 %, jämfört med cirka 6 % efter administrering av oralt ganciklovir (1 000 mg som kapslar). Överexponering för ganciklovir kan vara förenat med livshotande biverkningar. Därför bör dosrekommendationerna noggrant följas då behandling startas, vid övergång från induktion till underhållsbehandling och hos patienter som kan övergå från oralt ganciklovir till valganciklovir eftersom Valganciclovir Sandoz inte kan användas i stället för ganciklovir kapslar i antalet en mot en. Patienter som byter från ganciklovir kapslar skall informeras om risken för överdosering om de tar mer än förskrivet antal Valganciclovir Sandoz tabletter (se avsnitt 4.2 och 4.9).

#### Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion krävs dosjustering baserat på kreatininclearance (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Valganciclovir Sandoz filmdragerade tabletter skall inte användas av patienter som behandlas med hemodialys (se avsnitten 4.2 och 5.2).

#### Användning med andra läkemedel

Kramper har rapporterats hos patienter som tar imipenem/cilastatin och ganciklovir. Valganciklovir skall inte tas tillsammans med imipenem/cilastatin såvida inte de förväntade fördelarna överväger de eventuella riskerna (se avsnitt 4.5).

Patienter som behandlas med valganciklovir och a) didanosin, b) läkemedel som är kända för att vara benmärgshämmande (t.ex. zidovudin) eller c) substanser som påverkar njurfunktionen skall kontrolleras noga avseende tecken på ökad toxicitet (se avsnitt 4.5).

Den kontrollerade kliniska studien med valganciklovir för profylaktisk behandling av CMV-sjukdom vid transplantation, som beskrivs i detalj i avsnitt 5.1 inkluderade inte lung- och tarmtransplanterade patienter. Därför är erfarenheten av dessa transplantationspatienter begränsad.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

##### Läkemedelsinteraktioner med valganciklovir

Interaktionsstudier med Valganciclovir Sandoz *in vivo* har inte utförts. Eftersom valganciklovir fullständigt och snabbt metaboliseras till ganciklovir, förväntas samma läkemedelsinteraktioner med valganciklovir som de som är förenade med ganciklovir.

##### Läkemedelsinteraktioner med ganciklovir

##### Farmakokinetiska interaktioner

###### *Probenecid*

Probenecid som gavs tillsammans med oralt ganciklovir resulterade i en statistiskt signifikant minskning i njurclearance av ganciklovir (20 %), vilket ledde till en statistiskt signifikant ökad exponering (40 %). Dessa förändringar överensstämde med en interaktionsmekanism som involverar konkurrens om njurtubulär sekretion. Därför skall patienter som tar probenecid och Valganciclovir Sandoz kontrolleras noggrant för ganciklovirtoxicitet.

###### *Didanosin*

Plasmakoncentrationerna av didanosin visade sig följdriktigt öka när det gavs tillsammans med intravenöst ganciklovir. Vid intravenösa doser om 5 och 10 mg/kg/dygn observerades en ökning av AUC för didanosin med mellan 38–67 % vilket bekräftar en farmakokinetisk interaktion vid samtidig administrering av dessa läkemedel. Det var ingen signifikant effekt på ganciklovirkoncentrationerna. Patienterna ska kontrolleras noggrant för didanosintoxicitet, t.ex. pankreatit (se avsnitt 4.4).

###### *Andra antivirala läkemedel*

Cytokrom P450-isoenzymen är inte inblandat i ganciklovirs farmakokinetik. Därför förväntas inga farmakokinetiska interaktioner med proteashämmare och icke-nukleosid omvänd transkriptas hämmare.

##### Farmakodynamiska läkemedelsinteraktioner

###### *Imipenem-cilastatin*

Kramper har rapporterats hos patienter som tar imipenem/cilastatin och ganciklovir samtidigt och en farmakodynamisk interaktion mellan dessa två läkemedel kan inte uteslutas. Dessa läkemedel skall inte användas samtidigt såvida inte de förväntade fördelarna överväger de eventuella riskerna (se avsnitt 4.4).

###### *Zidovudin*

Både zidovudin och ganciklovir har potential att orsaka neutropeni och anemi. En farmakodynamisk interaktion kan uppkomma vid samtidig administrering av dessa läkemedel. Det kan hända att vissa patienter inte tolererar samtidig behandling med full dos (se avsnitt 4.4).

#### *Möjliga läkemedelsinteraktioner*

Toxiciteten kan öka när ganciklovir administreras samtidigt med andra läkemedel som är kända för att vara myelosuppressiva eller förknippas med nedsatt njurfunktion. Detta inkluderar nukleosider (t.ex. zidovudin, didanosin, stavudin) och nukleotidanaloger (t.ex. tenofovir, adefovir), immunsuppressiva läkemedel (t.ex. ciklosporin, takrolimus, mykofenolatmofetil), antineoplastiska läkemedel (t.ex. doxorubicin, vinblastin, vinkristin, hydroxiurea) och antiinfektiva läkemedel (trimetoprim/sulfametoxazol, dapson, amfotericin B, flucytosin, pentamidin). Därför ska samtidig användning av dessa läkemedel med valganciklovir endast övervägas om den möjliga nyttan överväger de möjliga riskerna (se avsnitt 4.4).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Preventivmetoder för män och kvinnor

Som en följd av den potentiella risken för reproduktionstoxicitet och teratogenicitet måste fertila kvinnor rådas att använda effektivt preventivmedel under behandlingen och i minst 30 dagar efter avslutad behandling. Manliga patienter måste rådas att använda kondom under behandlingen och i minst 90 dagar efter avslutad behandling med valganciklovir såvida det inte är säkert att den kvinnliga partnern inte riskerar att bli gravid (se avsnitt 4.4 och 5.3).

### Graviditet

Säkerheten för användning av Valganciclovir Sandoz till gravida kvinnor har inte fastställts. Den aktiva metaboliten, ganciklovir, diffunderar lätt igenom den humana placentan. Baserat på den farmakologiska mekanismen för verkan samt reproduktionstoxiciteten som observerats i djurstudier med ganciklovir (se avsnitt 5.3), finns en teoretisk risk för fosterskadande effekt hos människa.

Valganciclovir Sandoz ska inte användas vid graviditet, om inte den terapeutiska nyttan för modern överväger den potentiella risken för teratogen skada på fostret.

### Amning

Det är okänt om ganciklovir utsöndras i bröstmjölks hos människa, men möjligheten att ganciklovir utsöndras i bröstmjölks och orsakar allvarliga biverkningar hos ammade barn kan inte uteslutas. Djurdata tyder på att ganciklovir utsöndras i mjölken till diande råttor. Därför måste amningen avbrytas under behandling med valganciklovir (se avsnitt 4.3 och 5.3).

### Fertilitet

En mindre klinisk studie med njurtransplanterade patienter som fick valganciklovir för CMV-profylax i upp till 200 dagar visade att valganciklovir påverkade spermatogenesisen med minskad spermiedensitet och spermierörlighet. Mätningarna gjordes efter det att behandlingen avslutats. Denna effekt verkade vara reversibel och cirka sex månader efter att valganciklovir avslutats återgick spermiedensiteten och spermierörligheten till nivåer jämförbara med de som observerats hos obehandlade kontrollpersoner.

I djurstudier med ganciklovir minskade fertiliteten hos han- och honmöss och har visats hämma spermatogenesisen och inducera testikelatrofi hos möss, råttor och hundar vid doser som anses kliniskt relevanta.

Baserat på kliniska och prekliniska studier anses det sannolikt att ganciklovir (och valganciklovir) kan orsaka temporär eller permanent hämning av human spermatogenes (se avsnitt 4.4 och 5.3).

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

Biverkningar såsom kramper, yrsel, och förvirring har rapporterats vid användning av valganciklovir och/eller ganciklovir. Om detta inträffar kan uppgifter som kräver skärpt uppmärksamhet påverkas, såsom t.ex. patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

##### a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Valganciklovir är en prodrug av ganciklovir, och metaboliseras snabbt och fullständigt till ganciklovir efter oral administrering. De biverkningar som är kända från användning av ganciklovir kan förväntas förekomma även med valganciklovir. Alla biverkningar som observerats i kliniska studier med valganciklovir har tidigare observerats med ganciklovir. Därför är biverkningar som rapporterats med intravenöst eller oralt (läkemedelsformulering som inte längre är tillgänglig) ganciklovir eller med valganciklovir inkluderade i nedanstående tabell över biverkningar.

Hos patienter som behandlats med ganciklovir eller valganciklovir är de allvarligaste och vanligaste biverkningarna hematologiska reaktioner och inkluderar neutropeni, anemi och trombocytopeni (se avsnitt 4.4).

Frekvenserna som presenteras i tabellen över biverkningar härrör från en poolad patientpopulation (n=1 704) som fått underhållsbehandling med ganciklovir eller valganciklovir. Undantaget är anafylaktisk reaktion, agranulocytos och granulocytopeni, där frekvenserna härrör från erfarenhet efter marknadsintroduktionen. Biverkningarna är listade enligt MedDRAs klassificering av organsystem. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).

Den övergripande säkerhetsprofilen för ganciklovir och valganciklovir överensstämmer mellan HIV-populationen och populationen som fått transplantat, förutom att näthinneavslossning endast rapporterats hos patienter med CMV-retinit. Det föreligger emellertid vissa skillnader i frekvens för vissa biverkningar. Valganciklovir förknippas med en högre risk för diarré jämfört med intravenöst ganciklovir. Feber, candidainfektion, depression, svår neutropeni (ANC  $< 500/\mu\text{l}$ ) och hudreaktioner har rapporterats oftare hos patienter med HIV. Njur- och leverrubbingar rapporteras oftare hos patienter som fått organtransplantat.

##### b) Tabell över läkemedelsbiverkningar

Biverkning (MedDRA) Klassificering av organsystem	Mycket vanlig ( $\geq 1/10$ )	Vanlig ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Mindre vanlig ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )	Sällsynt ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )
--	-------------------------------	---------------------------------	--	---

<b>Biverkning (MedDRA) Klassificering av organsystem</b>	<b>Mycket vanlig (≥ 1/10)</b>	<b>Vanlig (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Mindre vanlig (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>	<b>Sällsynt (≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>
Infektioner och infestationer	Candidainfektion inklusive oral candidainfektion, övre luftvägsinfektion	Sepsis, influensa, cellulit, urinvägsinfektion		
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni, anemi	Trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni	Benmärgsdepression	Aplastisk anemi, Agranulocytos*, Granulocytopeni*
Immunsystemet		Överkänslighet		Anafylaktisk reaktion*
Metabolism och nutrition	Aptitlöshet	Viktminskning		
Psykiska störningar		Depression, förvirringstillstånd, oro	Agitation, psykotisk sjukdom, hallucination, onormala tankar	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Sömnlöshet, dysgeusi (smakstörning), hypestesi, parestesi, perifer neuropati, yrsel, kramper	Tremor	
Ögon		Synrubbning, Näthinneavlossning**, Glaskroppsstörning, Ögonvärk, Konjunktivit, Makulaödem		
Öron och balansorgan		Öronvärk	Dövhet	
Hjärtat			Arytmi	
Blodkärl		Hypotoni		
Andningsvägar bröstkorg och mediastinum	Dyspné, hosta			
Magtarmkanalen	Diarré, illamående, kräkningar, buksmärta	Övre buksmärta, dyspepsi, förstoppning, gasbildning, sväljsvårigheter, munsår, utspänd buk, pankreatit		

Biverkning (MedDRA) Klassificering av organsystem	Mycket vanlig (≥ 1/10)	Vanlig (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanlig (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynt (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Lever och gallvägar		Onormal leverfunktion, förhöjt alkaliskt fosfat i blod, förhöjt aspartat-aminotransferas, förhöjt alanin-aminotransferas		
Hud och subkutan vävnad	Dermatit	Nattliga svettningar, klåda, utslag, alopeci	Urtikaria, torr hud	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärta, myalgi, artralgi, muskelkramper		
Njurar och urinvägar		Minskat renalt kreatininclearance, njurfunktionsnedsättning, ökat kreatinin i blod	Hematuri, njursvikt	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Manlig infertilitet	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber, trötthet	Smärta, frossa, sjukdomskänsla, asteni	Bröstmärta	

\*Frekvenserna av dessa biverkningar härrör från erfarenhet efter marknadsintroduktionen

\*\*Näthinneavlossning har endast rapporterats hos HIV-patienter som behandlats för CMV-retinit

### **Beskrivning av utvalda biverkningar**

#### *Neutropeni*

Risken för neutropeni är inte förutsägbar baserat på antalet neutrofiler innan behandlingen startar. Neutropeni uppkommer vanligen under den första eller andra veckan av induktionsbehandling. Antalet blodkroppar normaliseras vanligtvis inom 2 till 5 dagar efter att läkemedlet avslutats eller dosen minskats (se avsnitt 4.4).

#### *Trombocytopeni*

Patienter med lågt antal trombocyter innan behandlingen startar (< 100 000/μl) har en ökad risk att utveckla trombocytopeni. Patienter med iatrogen immunsuppression på grund av behandling med immunsuppressiva läkemedel löper större risk att få trombocytopeni än patienter med AIDS (se avsnitt 4.4). Svår trombocytopeni kan förknippas med potentiellt livshotande blödning.

#### *Behandlingstidens eller indikationens inverkan på biverkningar*

Svår neutropeni (ANC < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l) ses oftare hos patienter med CMV-retinit (14 %) som får behandling med valganciklovir, intravenöst eller oralt ganciklovir än hos patienter med organtransplantat som får valganciklovir eller oralt ganciklovir. Hos patienter som fått valganciklovir eller oralt ganciklovir i 100 dagar efter transplantationen var incidensen för svår neutropeni 5 % hos patienter som fått valganciklovir och 3 % hos patienter som fått oralt ganciklovir. Hos patienter som fått valganciklovir i 200 dagar efter transplantationen var incidensen för svår neutropeni 10 %.

En större ökning av serumkreatinin sågs hos patienter som fått organtransplantat och som behandlades i 100 eller 200 dagar efter transplantationen med både valganciklovir eller oralt ganciklovir jämfört



med patienter med CMV-retinit. Nedsatt njurfunktion förekommer emellertid ofta hos organtransplanterade patienter.

Den övergripande säkerhetsprofilen för Valganciclovir Sandoz ändrades inte när profylaxbehandlingen förlängdes i upp till 200 dagar hos njurtransplanterade högriskpatienter. Leukopeni rapporterades med en något högre incidens hos gruppen som fick behandling i 200 dagar medan incidensen för neutropeni, anemi och trombocytopeni var likvärdig i båda grupperna.

### ***c) Pediatrisk population***

Valganciclovir Sandoz har studerats på 179 pediatriska patienter som fått organtransplantat och som löpte risk att utveckla CMV-sjukdom (i åldrarna 3 veckor till 16 år) och hos 133 nyfödda med symtomatisk kongenital CMV-sjukdom (i åldrarna 2 till 31 dagar), med en exponering för ganciclovir som varierade mellan 2 till 200 dagar.

De vanligast rapporterade biverkningarna vid behandling i pediatriska kliniska prövningar var diarré, illamående, neutropeni, leukopeni och anemi.

Hos patienter som erhållit organtransplantat var den övergripande säkerhetsprofilen likvärdig hos barn jämfört med vuxna. Neutropeni rapporterades med en något högre incidens i de två studierna som utförts på pediatriska patienter med organtransplantat jämfört med vuxna. Det fanns dock inget samband mellan neutropeni och infektiösa biverkningar i den pediatriska populationen. En högre risk för cytopenier hos nyfödda och spädbarn motiverar noggrann kontroll av blodvärden hos dessa åldersgrupper (se avsnitt 4.4).

Hos njurtransplanterade pediatriska patienter förknippades inte förlängd exponering för valganciclovir upp till 200 dagar med en övergripande ökning av incidensen av biverkningar. Incidensen av allvarlig neutropeni ( $ANC < 500/\mu l$ ) var högre hos barn som fått njurtransplantat och som behandlades upp till 200 dagar jämfört med barn som behandlades upp till 100 dagar, att jämföra med vuxna patienter med njurtransplantat som behandlats upp till 100 dagar eller 200 dagar (se avsnitt 4.4).

Endast begränsade data finns tillgängliga för nyfödda och spädbarn med symtomatisk kongenital CMV-infektion som behandlats med Valganciclovir Sandoz. Säkerheten verkar dock vara överensstämmande med den kända säkerhetsprofilen för valganciclovir/ganciclovir.

### **Rapportering av misstänkta biverkningar**

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

### **Erfarenhet av överdosering med valganciclovir och intravenöst ganciclovir**

Det kan förväntas att en överdos av valganciclovir eventuellt skulle kunna resultera i förhöjd njurtoxicitet (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Rapporter om överdosering med intravenöst ganciklovir, några med dödlig utgång, har inkommit från kliniska studier samt efter lanseringen. I några av dessa fall har inga biverkningar rapporterats. Majoriteten av patienterna fick en eller flera av följande biverkningar:

- *Hematologisk toxicitet*: myelosuppression inkluderande pancytopeni, benmärgssvikt, leukopeni, neutropeni, granulocytopeni
- *Hepatotoxicitet*: hepatit, leverfunktionsrubbnig
- *Njurtoxicitet*: försämring av hematuri hos en patient med tidigare njurfunktionsnedsättning, akut njurskada, förhöjt kreatinin
- *Gastrointestinal toxicitet*: buksmärta, diarré, kräkningar
- *Neurotoxicitet*: generaliserad tremor, kramper

Hemodialys och hydratisering kan vara till nytta för att reducera blodplasmanivåerna hos patienter som får en överdos av valganciklovir (se avsnitt 5.2).

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, nukleosider och nukleotider exkl. omvänd transkriptashämmare, ATC-kod: J05A B14.

#### Verkningsmekanism:

Valganciklovir är en L-valinsyraester (prodrug) av ganciklovir. Efter oral administrering metaboliseras valganciklovir snabbt och fullständigt till ganciklovir av tarm- och leveresteraser. Ganciklovir är en syntetisk analog av 2'-deoxiguanosin och hämmar replikation av herpesvirus in vitro och in vivo. Känsliga humanvirus inkluderar humant cytomegalovirus (HCMV), herpes simplex-virus-1 och -2 (HSV-1 och HSV-2), humant herpesvirus-6, -7 och -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barr-virus (EBV), varicella-zoster-virus (VZV) och hepatit B-virus (HBV). Hos CMV-infekterade celler fosforyleras ganciklovir initialt till ganciklovirmonofosfat av virusproteinkinasa, pUL97. Ytterligare fosforylering sker med hjälp av cellulära kinaser till ganciklovirtrifosfat, som sedan långsamt metaboliseras intracellulärt. Metabolism av trifosfat har visat sig förekomma i HSV- och HCMV-infekterade celler med halveringstider på 18 respektive mellan 6 och 24 timmar, efter avlägsnande av extracellulärt ganciklovir. Eftersom fosforyleringen i hög grad är beroende av viruskinasa, sker fosforylering av ganciklovir huvudsakligen hos virusinfekterade celler. Ganciklovirs virostatiska aktivitet beror på hämning av syntesen av virus-DNA genom: a) kompetitiv hämning av inkorporering av deoxiguanosintrifosfat i DNA genom virusets DNA-polymerasa, och b) inkorporering av ganciklovirtrifosfat i virus-DNA, vilket medför att ytterligare förlängning av virus-DNA avbryts, eller blir mycket begränsad.

#### Antiviral aktivitet

Den antivirala aktiviteten in vitro mätt som IC<sub>50</sub> för ganciklovir mot CMV är inom området 0,08 µM (0,02 µg/ml) till 14 µM (3,5 µg/ml).

Valganciklovirs kliniska antivirala effekt har påvisats vid behandling av AIDS-patienter med nyligen diagnostiserad CMV-retinit. Förekomsten av CMV-utsöndring i urin minskade från 46 % (32/69) av patienterna vid studiestarten till 7 % (4/55) av patienterna efter fyra veckors behandling med Valganciklovir.

#### Klinisk effekt och säkerhet

## Vuxna patienter

### *Behandling av CMV-retinit:*

Patienter med nyligen diagnostiserad CMV-retinit randomiserades i en studie för induktionsterapi med antingen valganciklovir (900 mg 2 gånger dagligen) eller intravenöst ganciklovir (5 mg/kg 2 gånger dagligen). Andelen patienter med fotografisk progression av CMV-retinit vid vecka 4 var jämförbar i båda behandlingsgrupperna. Antalet patienter som förvärrades var 7/70 i gruppen som fick i.v. ganciklovir respektive 7/71 i valganciklovir-gruppen.

Efter induktionsbehandlingen fick samtliga patienter i denna studie underhållsbehandling med valganciklovir i dosen 900 mg en gång dagligen. Medel- (median-) tiden från randomisering till progression av CMV-retinit i den grupp som fick induktions- och underhållsbehandling med valganciklovir var 226 (160) dagar, och i gruppen som fick induktionsbehandling med intravenöst ganciklovir och underhållsbehandling med valganciklovir var den 219 (125) dagar.

### *Profylax mot CMV-sjukdom vid transplantation:*

En dubbel-blind klinisk prövning har genomförts med hjärt-, lever- och njurtransplanterade patienter (lung- och magtarmtransplanterade patienter inkluderades inte i studien) med hög risk för CMV-sjukdom (D+/R-) som antingen fick valganciklovir (900 mg 1 gång dagligen) eller oralt ganciklovir (1 000 mg 3 gånger dagligen) med början inom 10 dagar och t.o.m. 100 dagar efter transplantation. Incidensen av CMV-sjukdom (CMV-syndrom + vävnadsinvasiv sjukdom) var under de första 6 månaderna efter transplantation 12,1 % i valganciklovir-armen (n=239) jämfört med 15,2 % i armen med oralt ganciklovir (n=125). Den övervägande delen av fallen uppträdde efter avbrottet av profylax (efter dag 100) som i valganciklovir-armen i genomsnitt uppträdde senare än de i armen med oralt ganciklovir. Incidensen av akuta avstötningsepisoder under de första 6 månaderna var 29,7 % hos patienter randomiserade till valganciklovir jämfört med 36,0 % i armen med oralt ganciklovir, med en likvärdig incidens av transplantatförlust som uppträdde hos 0,8 % av patienterna i varje arm.

En dubbel-blind, placebokontrollerad studie har genomförts på 326 njurtransplanterade patienter med hög risk för CMV-sjukdom (D+/R-) för att bedöma effekt och säkerhet av förlängt CMV-profylax med valganciklovir från 100 till 200 dagar efter transplantation. Patienter randomiserades (1:1) att få valganciklovir tabletter (900 mg en gång dagligen) inom 10 dagar t.o.m. 200 dagar efter transplantation eller t.o.m. 100 dagar efter transplantation följt av 100 dagar med placebo.

Andelen patienter som utvecklade CMV-sjukdom under de första 12 månaderna efter transplantation visas i tabellen nedan.

Procent av njurtransplanterade patienter med CMV-sjukdom<sup>†</sup>, 12 månader ITT population<sup>#</sup>

	Valganciklovir 900 mg en gång dagligen 100 dagar (N=163)	Valganciklovir 900 mg en gång dagligen 200 dagar (N=155)	Skillnad mellan behandlings-grupper
Patienter med bekräftad eller förmodad CMV-sjukdom <sup>‡</sup>	71 (43,6 %) [35,8 %; 51,5 %]	36 (23,2 %) [16,8 %; 30,7 %]	20,3 % [9,9 %; 30,8 %]
Patienter med bekräftad CMV- sjukdom	60 (36,8%) [29,4 %; 44,7 %]	25 (16,1 %) 10,7 %; 22,9 %]	20,7 % [10,9 %; 30,4 %]

<sup>†</sup> CMV-sjukdom definieras som antingen CMV-syndrom eller vävnadsinvasiv CMV.

‡ Bekräftad CMV är ett kliniskt bekräftat fall av CMV-sjukdom. Patienter förmodades ha CMV-sjukdom om utvärdering vecka 52 saknades och om bekräftelse på CMV-sjukdom före denna tidpunkt saknades.

# Resultaten som sågs upp till 24 månader var i linje med resultaten upp till 12 månader: Bekräftad eller förmodad CMV-sjukdom var 48,5 % i gruppen med behandling i 100 dagar jämfört med 34,2 % i gruppen med behandling i 200 dagar; skillnaden mellan behandlingsgrupperna var 14,3 % [3,2 %; 25,3 %].

Signifikant färre njurtransplanterade högriskpatienter utvecklade CMV-sjukdom efter CMV-profylax med valganciklovir t.o.m. 200 dagar efter transplantationen jämfört med patienter som fick CMV-profylax med valganciklovir t.o.m. 100 dagar efter transplantationen.

Transplantatets överlevnad såväl som incidensen av biopsidokumenterad akut avstötning var likvärdig i båda behandlingsgrupperna. Transplantatets överlevnad vid 12 månader efter transplantationen var 98,2 % (160/163) vid dosering i 100 dagar och 98,1 % (152/155) vid dosering i 200 dagar. Upp till 24 månader efter transplantationen rapporterades ytterligare fyra fall av transplantatförlust, alla i gruppen med dosering i 100 dagar. Incidensen av biopsidokumenterad akut avstötning vid 12 månader efter transplantationen var 17,2 % (28/163) vid dosering i 100 dagar och 11,0 % (17/155) vid dosering i 200 dagar. Upp till 24 månader efter transplantationen har ytterligare ett fall rapporterats i gruppen med dosering i 200 dagar.

#### Virusresistens

Virusresistens mot ganciklovir kan uppkomma under underhållsbehandling med valganciklovir genom vissa mutationer i viruskinasgenen (UL97), som svarar för monofosforylering av ganciklovir och/eller genom mutationer i viruspolymerasgenen (UL54). I kliniska isolat var sju vedertagna UL97-substitutioner, M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W, de vanligast rapporterade ganciklovirresistens-associerade substitutionerna. Virus som innehåller mutationer i UL97-genen är endast resistent mot ganciklovir, medan virus med mutationer i UL54-genen är resistent mot ganciklovir men kan eventuellt visa korsresistens även mot andra antivirala medel som också verkar på viruspolymeras.

#### *Behandling av CMV-retinit:*

En genotypisk analys av CMV hos polymorfonukleära leukocyt (PMNL)-isolat från 148 patienter med CMV-retinit som inkluderats i en klinisk studie har visat att 2,2 %, 6,5 %, 12,8 % och 15,3 % innehåller UL97-mutationer efter 3, 6, 12 respektive 18 månaders behandling med valganciklovir.

#### *Profylax mot CMV-sjukdom vid transplantation:*

##### Studie med aktivt jämförelseläkemedel

Resistens undersöktes genom genotypisk analys av CMV i PMNL-prov insamlade på dag 100 (vid slutet av profylax med studiemedicin) och vid fall av misstänkt CMV-sjukdom upp till 6 månader efter transplantation. Från de 245 patienterna randomiserade till att få valganciklovir fanns 198 prover från dag 100 tillgängliga för analys och i dessa observerades inga mutationer för ganciklovirresistens. Detta kan jämföras med 2 mutationer för ganciklovirresistens som detekterades i de 103 prover som testades (1,9 %) från patienter i jämförelsearmen med oralt ganciklovir.

Av de 245 patienterna som randomiserades till att få valganciklovir, testades prover från 50 patienter med misstänkt CMV-sjukdom och inga mutationer för resistens observerades. Av de 127 patienterna som randomiserades till jämförelsearmen med ganciklovir, testades prover från 29 patienter med misstänkt CMV-sjukdom från vilka två mutationer för resistens observerades, vilket gav en incidens för resistens på 6,9 %.

### Förlängd profylaxstudie från 100 till 200 dagar efter transplantation

Genotypisk analys utfördes på UL54- och UL97-generna från virus extraherade från 72 patienter som uppfyllde kriterierna för resistensanalys: patienter med en positiv virusmängd (> 600 kopior/ml) vid slutet av profylaxen och/eller patienter som hade bekräftad CMV-sjukdom upp till 12 månader (52 veckor) efter transplantationen. Tre patienter i varje behandlingsgrupp hade känd ganciklovir resistensmutation.

### Pediatrik population

#### *Behandling av CMV-retinit:*

Den europeiska läkemedelsmyndigheten (the European Medicines Agency) har tagit bort kravet att utföra studier med Valganciklovir Sandoz för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av infektion på grund av CMV hos patienter med nedsatt immunförsvar (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

#### *Profylax mot CMV-sjukdom vid transplantation*

En fas II farmakokinetik- och säkerhetsstudie hos barn som erhållit organtransplantat (i åldrarna 4 månader till 16 år, n = 63) och som fick valganciklovir en gång dagligen i upp till 100 dagar enligt doseringsalgoritmen för barn (se avsnitt 4.2) visade en exponering som liknar den hos vuxna (se avsnitt 5.2). Uppföljningstiden efter behandling var 12 veckor. Status för CMV D/R serologi vid baseline var D+/R- hos 40 %, D+/R+ hos 38 %, D-/R+ hos 19 % och D-/R- hos 3 % av fallen. Förekomst av CMV-virus rapporterades hos 7 patienter. Biverkningarna som observerades liknade de hos vuxna (se avsnitt 4.8).

En fas IV tolerabilitetsstudie på pediatrika mottagare av njurtransplantat (i åldrarna 1 till 16 år, n=57) som fick valganciklovir en gång dagligen upp till 200 dagar enligt doseringsalgoritmen (se avsnitt 4.2) resulterade i en låg incidens av CMV. Uppföljningstiden efter behandling var 24 veckor. CMV D/R serologistatus vid studiestart var D+/R+ hos 45 %, D+/R- hos 39 %, D-/R+ hos 7 %, D-/R- hos 7 % och ND/R+ hos 2 % av fallen. CMV viremi rapporterades hos 3 patienter och ett fall av CMV-syndrom misstänktes hos en patient men det bekräftades inte genom CMV PCR av centrallaboratoriet. De observerade biverkningarna var av liknande karaktär som de hos vuxna (se avsnitt 4.8).

Dessa data stödjer extrapolering av effektdata från vuxna till barn och ger doseringsrekommendationer för pediatrika patienter.

En fas I farmakokinetisk- och säkerhetsstudie hos hjärttransplanterade patienter (i åldrarna 3 veckor till 125 dagar, n=14) vilka erhöll en daglig singeldos med valganciklovir enligt doseringsalgoritmen för barn (se avsnitt 4.2) under två dagar i följd gav en exponering som liknade den hos vuxna (se avsnitt 5.2). Uppföljningstiden efter behandling var 7 dagar. Säkerhetsprofilen överensstämde med andra studier på barn och vuxna, även om patientantalet och exponeringen för valganciklovir var begränsad i denna studie.

### *Kongenital CMV*

Effekten och säkerheten av ganciklovir och/eller valganciklovir studerades på nyfödda och spädbarn med kongenital symtomatisk CMV-infektion i två studier.

I den första studien, studerades farmakokinetiken och säkerheten av en singeldos med valganciklovir (dosintervall 14–16–20 mg/kg/dos) hos 24 nyfödda barn (i åldrarna 8 till 34 dagar) med symtomatisk kongenital CMV-sjukdom (se avsnitt 5.2). De nyfödda barnen fick 6 veckors antiviral behandling, varav 19 av de 24 patienterna fick upp till 4 veckors behandling med oralt valganciklovir och under återstående 2 veckorna fick de ganciklovir intravenöst. De 5 återstående patienterna fick ganciklovir

intravenöst under den mesta delen av studietiden. I den andra studien studerades effekt och säkerhet vid sex veckors behandling jämfört med sex månaders behandling med valganciklovir hos 109 spädbarn i åldrarna 2 till 30 dagar med symtomatisk kongenital CMV-sjukdom. Alla spädbarn erhöll valganciklovir oralt i en dos om 16 mg/kg två gånger dagligen under 6 veckor. Efter 6 veckors behandling randomiserades spädbarnen 1:1 för fortsatt behandling med valganciklovir med samma dos eller att få matchande placebo för att fullfölja 6 månaders behandling.

Denna behandlingsindikation rekommenderas för närvarande inte för valganciklovir. Designen av studierna och resultaten som erhöles är alltför begränsade för att kunna dra riktiga slutsatser om effekt och säkerhet för valganciklovir.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Valganciklovirs farmakokinetiska egenskaper har utvärderats på HIV- och CMV-seropositiva patienter, patienter med AIDS och CMV-retinit och på organtransplanterade patienter.

Dosproportionalitet med avseende på AUC för ganciklovir efter administrering av valganciklovir inom dosområdet 450 till 2625 mg visades enbart då föda intogs samtidigt.

### Absorption

Valganciklovir är en prodrug av ganciklovir. Den absorberas väl i mag-tarmkanalen och metaboliseras snabbt och fullständigt till ganciklovir i tarmväggen och levern. Systemexponeringen av valganciklovir är kortvarig och låg. Den biotillgängligheten av ganciklovir från oral dosering av valganciklovir är cirka 60 % över samtliga patientpopulationer som studerats och den resulterande exponeringen av ganciklovir är likartad den som efter intravenös administrering (se nedan). Som jämförelse är biotillgängligheten av ganciklovir 6–8 % efter administrering av oralt ganciklovir (1 000 mg som kapslar).

#### *Valganciklovir hos HIV-positiva, CMV-positiva -patienter:*

Systemisk exponering hos HIV-positiva, CMV-positiva -patienter efter administrering av ganciklovir och valganciklovir 2 gånger dagligen i en vecka är:

Parameter	Ganciklovir (5 mg/kg, i.v.) n=18	Valganciklovir (900 mg, p.o.) n=25	
		Ganciklovir	Valganciklovir
AUC (0-12 h) ( $\mu\text{g tim/ml}$ )	28,6 $\pm$ 9,0	32,8 $\pm$ 10,1	0,37 $\pm$ 0,22
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	10,4 $\pm$ 4,9	6,7 $\pm$ 2,1	0,18 $\pm$ 0,06

Effekten av ganciklovir som ökad tid till progression av CMV-retinit har visat sig korrelera med systemexponering (AUC).

#### *Valganciklovir hos organtransplanterade patienter:*

Systemexponering vid steady state av ganciklovir hos organtransplanterade patienter efter daglig oral administrering av ganciklovir och valganciklovir är:

Parameter	Ganciklovir (1 000 mg 3 gånger dagligen) n=82	Valganciklovir (900 mg 1 gång dagligen) n=161
		Ganciklovir
AUC (0-24 h) ( $\mu\text{g h/ml}$ )	28,0 $\pm$ 10,9	46,3 $\pm$ 15,2

$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$1,4 \pm 0,5$	$5,3 \pm 1,5$
---------------------------------	---------------	---------------

Systemexponeringen av ganciklovir hos hjärt-, njur- och levertransplanterade mottagare var likartad efter oral administrering av valganciklovir enligt dosalgoritmen för renal funktion.

#### *Effekt av födointag:*

När valganciklovir gavs tillsammans med föda och i den rekommenderade dosen 900 mg, sågs högre medelvärden av både AUC för ganciklovir (cirka 30 %) och av  $C_{\max}$  för ganciklovir (cirka 14 %), än vid fasta. Den interindividuela variationen i exponering av ganciklovir minskar också då valganciklovir tas med föda. I kliniska studier har valganciklovir endast administrerats tillsammans med föda. Därför rekommenderas att valganciklovir administreras tillsammans med föda (se avsnitt 4.2).

#### Distribution

På grund av den snabba omvandlingen av valganciklovir till ganciklovir, fastställdes inte valganciklovirs proteinbindning. Distributionsvolymen vid steady state ( $V_d$ ) var  $0,680 \pm 0,161$  l/kg ( $n = 114$ ) efter intravenös administrering av ganciklovir. För intravenöst ganciklovir, korrelerar distributionsvolymen med kroppsvikt med värden för distributionsvolym vid steady-state inom intervallet 0,54–0,87 l/kg. Ganciklovir penetrerar cerebrospinalvätskan. Bindning till plasmaproteiner var 1–2 % över ganciklovirkoncentrationerna med 0,5 och 51  $\mu\text{g/ml}$ .

#### Metabolism

Valganciklovir metaboliseras snabbt och fullständigt till ganciklovir; inga andra metaboliter har detekterats. Ganciklovir i sig metaboliseras inte i någon större utsträckning.

#### Eliminering

Efter dosering med oralt valganciklovir, hydrolyseras läkemedlet snabbt till ganciklovir. Ganciklovir elimineras från den systemiska cirkulationen genom glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion. Hos patienter med normal njurfunktion återfanns mer än 90 % av intravenöst administrerat ganciklovir oförändrat i urinen inom 24 timmar. Efter administrering av valganciklovir till patienter med normal njurfunktion minskade ganciklovirs post-maximala plasmakoncentrationer av ganciklovir med en halveringstid i intervallet 0,4 till 2,0 timmar.

#### Farmakokinetik i speciella patientgrupper

##### *Pediatrik population*

I en fas II farmakokinetik- och säkerhetsstudie hos barn som erhållit organtransplantat (i åldrarna 4 månader till 16 år,  $n=63$ ) gavs valganciklovir en gång dagligen i upp till 100 dagar.

Farmakokinetikparametrarna var likvärdiga för alla organtyper och åldersintervall och jämförbara med vuxnas.

Populationsfarmakokinetisk modellering antydde att biotillgängligheten var cirka 60 %. Clearance var positivt influerad av både kroppsyta och njurfunktion.

I en fas I farmakokinetisk- och säkerhetsstudie hos barn som erhållit hjärttransplantat (i åldrarna 3 veckor till 125 dagar,  $n=14$ ) gavs valganciklovir en gång dagligen under två studiedagar.

Populationsfarmakokinetiken uppskattade att medelvärdet för biotillgänglighet var 64 %.

En jämförelse av resultaten från dessa två studier och de farmakokinetiska resultaten från den vuxna populationen visar att intervallen av  $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$  var likvärdiga över alla åldersgrupper, inklusive vuxna. Medelvärdena för  $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$  och  $C_{\max}$  var också likvärdiga över alla pediatrika åldersgrupper < 12 år, även om det fanns en trend av minskade medelvärden för  $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$  och  $C_{\max}$  över hela det pediatrika åldersspannet, vilket föreföll att höra samman med ökande ålder. Denna trend var mer tydlig för

medelvärden av clearance och halveringstid ( $t_{1/2}$ ). Detta kan emellertid förväntas eftersom clearance påverkas av förändringar i vikt, längd och njurfunktion i samband med att patienten växer, såsom indikeras av populationsfarmakokinetisk modellering.

Nedanstående tabell sammanfattar de modellberäknade  $AUC_{0-24}$  intervallen för ganciklovir från dessa två studier, liksom medelvärden och standardavvikelser för  $AUC_{0-24\text{ h}}$ ,  $C_{\text{max}}$ , CL och  $t_{1/2}$  för de relevanta åldersgrupperna för barn jämfört med data för vuxna:

PK Parameter	Vuxna*	Barn			
		< 4 månader (n = 14)	4 månader – ≤ 2 år (n=17)	> 2 - < 12 år (n=21)	≥ 12 år – 16 år (n=25)
$AUC_{0-24\text{h}}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	46,3 $\pm 15,2$	68,1 $\pm$ 19,8	64,3 $\pm$ 29,2	59,2 $\pm$ 15,1	50,3 $\pm$ 15,0
Intervall av $AUC_{0-24\text{h}}$	15,4 – 116,1	34 – 124	34 – 152	36 – 108	22 – 93
$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	5,3 $\pm$ 1,5	10,5 $\pm$ 3,36	10,3 $\pm$ 3,3	9,4 $\pm$ 2,7	8,0 $\pm$ 2,4
Clearance (l/h)	12,7 $\pm$ 4,5	1,25 $\pm$ 0,473	2,5 $\pm$ 2,4	4,5 $\pm$ 2,9	6,4 $\pm$ 2,9
$t_{1/2}$ (h)	6,5 $\pm$ 1,4	1,97 $\pm$ 0,185	3,1 $\pm$ 1,4	4,1 $\pm$ 1,3	5,5 $\pm$ 1,1

\* Utdrag från studierapport PV 16000

Dosering med valganciklovir en gång dagligen i båda studierna som beskrivs ovan baserades på kroppsytta (Body Surface Area (BSA)) och kreatininclearance (CrCl) erhållen från en modifierad Schwartz-formel och räknades ut med doseringsalgoritmen som presenteras i avsnitt 4.2.

Farmakokinetiken för ganciklovir efter administrering med valganciklovir har också utvärderats i två studier på nyfödda och spädbarn med symtomatisk kongenital CMV-sjukdom. I den första studien fick 24 nyfödda barn i åldrarna 8 till 34 dagar 6 mg/kg ganciklovir intravenöst två gånger dagligen. Patienterna behandlades därefter med oralt valganciklovir där dosen med valganciklovir pulver till oral lösning varierade från 14 mg/kg till 20 mg/kg två gånger dagligen. Total behandlingstid var 6 veckor. En dos på 16 mg/kg två gånger dagligen med valganciklovir pulver till oral lösning gav en jämförbar ganciklovir-exponering som 6 mg/kg ganciklovir intravenöst två gånger dagligen till nyfödda. Exponeringen för ganciklovir som uppnåddes liknade också den effektiva dosen för vuxna som är 5 mg/kg intravenöst.

I den andra studien fick 109 nyfödda barn (i åldrarna 2 till 30 dagar 16 mg/kg) valganciklovir pulver till oral lösning två gånger dagligen under 6 veckor och därefter randomiserades 96 av 109 inkluderade patienter till att fortsätta få valganciklovir eller placebo under 6 månader. Medelvärdet för  $AUC_{0-12\text{ h}}$  var lägre jämfört med medelvärdet för  $AUC_{0-12\text{ h}}$  från den första studien. Följande tabell visar medelvärden för AUC,  $C_{\text{max}}$  och  $t_{1/2}$  inklusive standardavvikelser jämfört med data för vuxna:

PK Parameter	Vuxna	Barn (nyfödda och spädbarn)		
	5 mg/kg GAN Singeldos	6 mg/kg GAN	16 mg/kg VAL Två gånger	16 mg/kg VAL Två gånger



	(n=8)	Två gånger dagligen (n=19)	dagligen (n=19)	dagligen (n = 100)
AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/ml)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC <sub>0-12h</sub> (µg·h/ml)	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C <sub>max</sub> (µg/ml)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	-
t <sub>1/2</sub> (h)	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0,55	2,98 ± 1,26	2,98 ± 1,12

GAN = Ganciklovir, i.v.

VAL = Valganciklovir, oralt

Dessa data är alltför begränsade för att dra några slutsatser angående effekt och doseringsrekommendationer till barn med kongenital CMV-infektion.

#### Äldre

Inga studier avseende farmakokinetiken för valganciklovir och ganciklovir har genomförts på vuxna äldre än 65 år (se avsnitt 4.2).

#### Patienter med nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för ganciklovir från en enstaka oral dos av 900 mg valganciklovir utvärderades hos 24 i övrigt friska individer med nedsatt njurfunktion,

Farmakokinetiska parametrar av en enstaka oral dos av 900 mg Valganciclovir Sandoz tabletter hos patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion:

Beräknat kreatinin-clearance (ml/min)	N	Skenbart clearance (ml/min) medelvärde ± SD	AUC <sub>last</sub> (µg·h/ml), medelvärde ± SD	Halveringstid (timmar) medelvärde ± SD
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

SD= Standardavvikelse

Försämrad njurfunktion resulterade i minskat clearance av ganciklovir från valganciklovir med motsvarande ökning av den terminala halveringstiden. Därför krävs dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

#### Patienter som genomgår hemodialys

För patienter som genomgår hemodialys kan dosrekommendationer för Valganciclovir Sandoz 450 mg filmdragerade tabletter inte ges. Detta eftersom den individuella dos av Valganciclovir Sandoz som krävs för dessa patienter är mindre än tablettstyrkan på 450 mg. Därför ska Valganciclovir Sandoz filmdragerade tabletter inte användas på dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 4.4).

#### Stabila levertransplanterade patienter

Ganciklovirs farmakokinetik från valganciklovir hos stabila levertransplanterade patienter undersöktes i en öppen 4-delad cross-over studie (N = 28). Biotillgängligheten av ganciklovir från

valganciklovir, efter en enkeldos av 900 mg valganciklovir efter födo-intag var cirka 60 %. Ganciklovir AUC<sub>0-24h</sub> var jämförbar med vad som uppnåddes med 5 mg/kg intravenöst ganciklovir hos levertransplanterade patienter.

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Säkerhet och effekt av Valganciclovir Sandoz filmdragerade tabletter har inte undersökts hos patienter med nedsatt leverfunktion. Nedsatt leverfunktion bör inte påverka farmakokinetiken av ganciklovir eftersom ganciklovir utsöndras via njurarna och därför ges ingen speciell dosrekommendation.

#### *Patienter med cystisk fibros*

I en fas I farmakokinetisk studie på lungtransplanterade patienter med eller utan cystisk fibros (CF) fick 31 patienter (16 CF/15 utan CF) profylax med Valganciclovir Sandoz 900 mg/dag efter transplantationen. Studien indikerade att cystisk fibros inte hade någon statistisk signifikant påverkan på den totala genomsnittliga systemiska exponeringen av ganciklovir hos lungtransplanterade patienter. Exponeringen av ganciklovir hos lungtransplanterade patienter var jämförbar med vad som visats vara effektivt vid profylax av CMV-sjukdom hos andra organtransplanterade patienter.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Valganciklovir är en prodrug till ganciklovir och därför är de effekter som observerats med ganciklovir lika för valganciklovir.

Toxiciteten av valganciklovir i prekliniska säkerhetsstudier var densamma som den som setts med ganciklovir och inducerades vid exponeringsnivåer med ganciklovir som var jämförbara med, eller längre än, de som ges till människa som induktionsdos.

Fynden var gonadotoxicitet (cellförlust i testiklar) och njurtoxicitet (uremi, degeneration av celler) som var irreversibla, myelotoxicitet (anemi, neutropeni, lymfocytopeni) och gastrointestinal toxicitet (nekros av slemhinne-celler) som var reversibel.

Ganciklovir var mutagent i lymfoceller från mus och klastogent i däggdjursceller. Resultaten stämmer överens med den positiva karcinogenicitetsstudien på mus med ganciklovir. Ganciklovir är en potentiell karcinogen.

Ytterligare studier har visat att ganciklovir är teratogent, embryotoxiskt, hämmar spermatogenesisen (dvs försämrar fertiliteten hos hanar) och minskar fertiliteten hos honor.

Djurdata indikerar att ganciklovir utsöndras i bröstmjölken hos diande råttor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### **Tablettkärna:**

Mikrokristallin cellulosa (PH101)

Krospovidon (typ A)

Povidon (K-30)

Stearinsyra 50

**Tablettdragering:**

Opadry Pink 15B24005:

Hypromellos (E 464) (3 cP)

Hypromellos (E 464) (6 cP)

Titandioxid (E 171)

Makrogol 400 (E 1521)

Röd järnoxid (E 172)

Polysorbat 80 (E 433)

**6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

**6.3 Hållbarhet**

3 år

Hållbarhet efter första öppnandet:

Burk: 2 månader

**6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar

**6.5 Förpackningstyp och innehåll**

De filmdragerade tablettorna är förpackade i blisterkartor av aluminium/PVC/aluminium/OPA insatta i en kartong eller i burkar av HDPE med barnskyddad skruvkork av polypropylen försedda med aluminiumring och en bomullstuss insatt i burkarna.

Blister: 10, 30, 60, 90, 120 filmdragerade tabletter

Burk: 60 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

31737

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

08.12.2014

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

26.11.2020