

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valganciclovir Accord 450 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 496,3 mg valgansikloviirihydrokloridia, joka vastaa 450 mg:aa valgansikloviiria (vapaana emäksenä).
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Noin 16,7 x 7,8 mm vaaleanpunainen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”J” ja toisella puolella ”156”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

Sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttaman retiniitin hoito

Aikuiset

CMV-retiniitin aloitushoito:

Aktiivista CMV-retiniittia sairastaville potilaille suositeltu annos on 900 mg valgansikloviiria (kaksi 450 mg:n Valganciclovir Accord-tablettia) kaksi kertaa vuorokaudessa 21 vuorokauden ajan. Tabletit

on otettava mahdollisuuksien mukaan aterian yhteydessä. Pitempi aloitushoito saattaa suurentaa luuydintoksisuuden riskiä (ks. kohta 4.4).

CMV-retiniitin ylläpitohoito:

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

Ylläpitohoidon kesto pitäisi päättää yksilöllisesti.

Pediatriset potilaat

Valgansikloviirin turvallisuutta ja tehoa lapsipotilaiden CMV-retiniitin hoidossa ei ole varmistettu riittävässä ja hyvin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa.

Elinsiirtopotilaiden CMV-infektion estohoito:

Aikuispotilaat

Munuaisensiirtopotilaille suositeltu annos on 900 mg (kaksi 450 mg:n Valganciclovir Accord -tablettia) kerran vuorokaudessa. Hoito aloitetaan 10 vuorokauden kuluessa elinsiirrosta ja jatkuu, kunnes elinsiirrosta on kulunut 100 vuorokautta. Estohoitoa voidaan jatkaa, kunnes elinsiirrosta on kulunut 200 vuorokautta (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

Muun elinsiirteen kuin munuaisen saaneille potilaille suositeltu annos on 900 mg (kaksi 450 mg:n Valganciclovir Accord -tablettia) kerran vuorokaudessa. Hoito aloitetaan 10 vuorokauden kuluessa elinsiirrosta ja jatkuu, kunnes elinsiirrosta on kulunut 100 vuorokautta.

Tabletit on otettava mahdollisuuksien mukaan aterian yhteydessä.

Pediatriset potilaat

Pediatrisille elinsiirtopotilaille (vastasyntyneistä alkaen), joilla on CMV-infektion riski, suositeltu kerran vuorokaudessa annettava valgansikloviiriannos perustuu kehon pinta-alaan (BSA) ja Schwartzin kaavasta (ClcrS) johdettuun kreatiniinipuhdistumaan (Clcr), ja se lasketaan seuraavan kaavan mukaan:

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

Jos laskettu Schwartzin kreatiniinipuhdistuma on yli 150 ml/min/1,73 m², yhtälössä käytetään enimmäisarvoa 150 ml/min/1,73 m²:

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

$$\text{Schwartzin kreatiniinipuhdistuma (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{pituus (cm)}}{\text{plasman kreatiniini (} \frac{\text{mg}}{\text{dl}} \text{)}}$$

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

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

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

Pediatriisille munuaisensiirtopotilaille suositeltu kerran vuorokaudessa annettava annos (7 x BSA x ClcrS) on aloitettava 10 vuorokauden kuluessa elinsiirrosta ja jatkettava, kunnes elinsiirrosta on kulunut 200 vuorokautta.

Pediatriisille potilaille, jotka ovat saaneet jonkin muun elinsiirteen kuin munuaisen, suositeltu kerran vuorokaudessa annettava annos (7 x BSA x ClcrS) on aloitettava 10 vuorokauden kuluessa elinsiirrosta ja jatkettava, kunnes elinsiirrosta on kulunut 100 vuorokautta.

Kaikki lasketut annokset on pyöristettävä lähimpään 25 mg:aan, jolloin saadaan varsinainen annettava annos. Jos laskennallinen annos on yli 900 mg, annetaan enimmäisannos 900 mg. Suositelluin lääkekuoto on oraaliliuos, koska sitä on mahdollista antaa edellä mainitun kaavan mukaisesti laskettuina annoksina; kalvopäällysteisiä valgansikloviiritabletteja voidaan kuitenkin käyttää, jos lasketut annokset ovat 10 %:n sisällä annoksesta, joka on mahdollista ottaa tabletteina, ja potilas pystyy nielemään tabletteja. Jos esimerkiksi laskettu annos on 405–495 mg, voidaan ottaa yksi 450 mg:n tabletti.

Seerumin kreatiniinipitoisuuksien säännöllinen seuranta on suositeltavaa. Muutokset potilaan painossa ja pituudessa on otettava huomioon ja annosta muutettava tarpeen mukaan profylaksiavaiheen aikana.

Erityiset annosohjeet

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

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

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

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

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

Hemodialyysihoidoa saavat potilaat:

Hemodialyysipotilaille (kreatiniinipuhdistuma Clcr < 10 ml/min) ei voida antaa annossuositusta. Siksi valgansikloviiria ei saa käyttää näiden potilaiden hoidossa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

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

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

Ks. kohta 4.4 ennen hoidon aloittamista.

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

Antotapa

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

Pediatriisille potilaille, jotka ei pysty nielemään kalvopäällysteisiä Valganciclovir Accord -tabletteja, voidaan antaa valgansikloviirijauhetta oraaliuosta varten.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

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

4.3 Vasta-aiheet

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

Valganciclovir Accord on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ristiyliherkkyys

Gansikloviirin kemiallinen rakenne on samankaltainen kuin asikloviirin ja pensikloviirin kemiallinen rakenne, joten näiden lääkkeiden välillä voi esiintyä ristiyliherkkyyttä. Sen vuoksi Valganciclovir Accordin 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 aloittamista potilaille on kerrottava mahdollisista riskeistä sikiölle. Eläinkokeissa on havaittu, että gansikloviiri on mutageeninen, teratogeeninen, karsinogeeninen ja heikentää hedelmällisyyttä. Valgansikloviiria on siksi pidettävä ihmisille mahdollisesti teratogeenisena ja karsinogeenisena aineena, joka mahdollisesti aiheuttaa sikiön epämuodostumia ja syöpiä (ks. kohta 5.3) Kliinisten ja non-kliinisten tutkimusten perusteella pidetään lisäksi todennäköisenä, että valgansikloviiri estää spermatogeneesin väliaikaisesti tai pysyvästi. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 30 vuorokauden ajan hoidon jälkeen. Miehiä on neuvottava käyttämään mekaanista ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja vähintään 90 vuorokautta hoidon jälkeen, ellei ole täysin varmaa, ettei naispuolisella kumppanilla ole raskausriskiä (ks. kohdat 4.6, 4.8 ja 5.3).

Valgansikloviiri voi olla pitkällä aikavälillä karsinogeeninen ja aiheuttaa lisääntymistoksisuutta.

Luuydinlama

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

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

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Valganciclovir Accord -valmistetta potilaille, joilla on hematologinen sytopenia tai aikaisemmin todettu lääkkeestä johtuva hematologinen sytopenia, tai sädehoitoa saaville potilaille.

Täydellisen verenkuvan ja verihiutaleiden määrän seuranta on suositeltavaa hoidon aikana. Hematologisen seurannan tehostaminen voi olla aiheellista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, ja lapsipotilaille, vähintään aina elinsiirtopoliklinikkakäynneillä. Hoitoa hematopoeettisilla kasvutekijöillä ja/tai hoidon keskeyttämistä on suositeltavaa harkita potilaille, joille kehittyy vaikea leukopenia, neutropenia, anemia ja/tai trombosytopenia (ks. kohta 4.2).

Ero biologisessa hyötyosuudessa oraaliseen gansikloviiriin verrattuna

Gansikloviirin hyötyosuus valgansikloviirin 900 mg:n kerta-annoksen jälkeen on noin 60 % ja 1 000 mg:n oraalisen gansikloviiriannoksen jälkeen (kapseleina otettuna) noin 6 %. Liialliseen gansikloviiri-altistukseen voi liittyä hengenvaarallisia haittavaikutuksia. Siksi suositellaan, että annossuosituksia noudatetaan huolellisesti aloitushoidossa, aloitushoidosta ylläpitohoitoon siirryttäessä ja potilailla, jotka vaihtavat oraaliseen gansikloviirista valgansikloviiriin, koska gansikloviirikapselit

ei voi korvata Valganciclovir Accord -valmisteella suhteessa 1:1. Gansikloviirikapseleista vaihtavia potilaita on varoitettava yliannostuksen vaarasta, jos he ottavat enemmän Valganciclovir Accord -tabletteja kuin lääkäri on määrännyt (ks. kohdat 4.2 ja 4.9).

Munuaisten vajaatoiminta

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

Valganciclovir Accord -valmistetta ei saa käyttää hemodialyysihoitoa saaville potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Muiden lääkkeiden käyttö

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

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset valgansikloviirin kanssa

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

Yhteisvaikutukset gansikloviirin kanssa

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset Probenesidi

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

Didanosini

Plasman didanosiinipitoisuuksien havaittiin suurentuneen johdonmukaisesti yhdistelmähoidossa laskimonsisäisesti annettun gansikloviirin kanssa. Laskimoon annettujen annosten 5 mg/kg/vrk ja 10 mg/kg/vrk havaittiin suurentaneen didanosinin AUC-arvoa 38-67 %, joka vahvistaa, että näiden lääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä esiintyy farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Gansikloviiripitoisuuksissa ei havaittu merkittäviä muutoksia. Potilaita 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

Kouristuskohtauksia on ilmoitettu esiintyneen gansikloviiria ja imipeneemi-silastatiinia samanaikaisesti ottavilla potilailla, siksi farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Näitä lääkkeitä ei saa käyttää samanaikaisesti, elleivät hoidon mahdolliset hyödyt ole suurempia kuin mahdolliset riskit (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/valgansikloviiria annetaan yhdessä muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan luumalasia tai joihin tiedetään liittyvän munuaisten vajaatoimintaa. Tämä koskee nukleosideja (esim. tsidovudiini, didanosini, stavudiini) ja nukleotidianalogeja (esim. tenofoviiri, adefoviiri), immunosuppressiivisia lääkkeitä (esim. siklosporiini, takrolimuusi, mykofenolaattimofetili), syöpälääkkeitä (esim. doksorubisiini, vinblastiini, vinkristiini, hydroksiurea) ja infektiolääkkeitä (trimetopriimi/sulfametoksatsoli, dapsoni, amfoterisiini B, flusytosiini, pentamidiini). Sen vuoksi näiden lääkkeiden käyttöä samanaikaisesti valgansikloviirin kanssa voidaan harkita vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ovat sen mahdollisia riskejä suuremmat (ks. kohta 4.4).

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehille ja naisille

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

Raskaus

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

Valganciclovir Accord -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei odotettu terapeuttinen hyöty äidille ole suurempi kuin mahdollinen teratogeeninen riski sikiölle.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö gansikloviiri ihmisen rintamaitoon, mutta mahdollisuutta, että gansikloviiri erittyy rintamaitoon aiheuttaen vakavia haittavaikutuksia rintaruokituille vauvalle, ei voida jättää huomioimatta. Eläinkokeet osoittavat, että gansikloviiri erittyy imettävien rottien maitoon. Siksi imetys on lopetettava valgansikloviirihoidon ajaksi (ks. kohta 4.3 ja 5.3).

Hedelmällisyys

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

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

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Valmisteen vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

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

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

Taulukossa mainitut haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat HIV-infektiota sairastavien potilaiden yhdistettyyn potilasjoukkoon (n = 1704), joka sai ylläpitohoitona gansikloviiria tai valgansikloviiria. Poikkeuksen muodostavat anafylaktiset reaktiot, agranulosytoosi ja granulositytopenia, joiden esiintyvyydet perustuvat valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen. Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmäluokkien mukaisesti. Esiintyvyydet esitetään seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Gansikloviirin ja valgansikloviirin kokonaisturvallisuusprofiili on HIV- ja elinsiirtopotilailla yhdenmukainen lukuun ottamatta verkkokalvon irtaamaa, jota on raportoitu vain HIV-potilailla, joilla

on sytomegalovirusperäinen verkkokalvotulehdus. Tiettyjen haittavaikutusten esiintyvyydessä on kuitenkin joitakin eroja. Valgansikloviiriin liittyy isompi ripulin riski kuin laskimonsisäisesti käytettyyn gansikloviiriin. Kuumetta, *Candida*-infektioita, masennusta, vaikea-asteista neutropeniaa (absoluuttinen neutrofiilimäärä < 500/μl) ja ihoreaktioita on raportoitu useammin HIV-potilailla. Munuaisten ja maksan toimintahäiriöitä on raportoitu useammin elinsiirron saaneilla.

b. Haittavaikutustaulukko

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

| | |
|--|-------------------|
| Kouristuskohtaukset | |
| Dysgeusia (makuhäiriöt) | |
| Vapina | Melko harvinainen |
| Silmät: | |
| Näkökyvyn heikkeneminen | Yleinen |
| Verkkokalvon irtauma** | |
| Lasiaiskellujat | |
| Silmäkipu | |
| Konjunktiviitti | |
| Makulaturvotus | |
| Kuulo ja tasapainoelin: | |
| Korvakipu | Yleinen |
| Kuuroutuminen | Melko harvinainen |
| Sydän: | |
| Sydämen rytmihäiriöt | Melko harvinainen |
| Verisuonisto: | |
| Hypotensio | Yleinen |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina: | |
| Yskä | Hyvin yleinen |
| Hengenahdistus | |
| Ruoansulatuselimistö: | |
| Ripuli | Hyvin yleinen |
| Pahoinvointi | |
| Oksentelu | |
| Vatsakipu | |
| Ruoansulatushäiriöt | Yleinen |
| Ilmavaivat | |
| Ylävatsakipu | |
| Ummetus | |
| Suun haavaumat | |
| Nielemishäiriöt | |
| Vatsan pingottuneisuus | |
| Haimatulehdus | |
| Maksa ja sappi: | |
| Kohonnut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus | Yleinen |
| Maksan toimintahäiriö | |
| Kohonnut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus | |
| Kohonnut alaniiniaminotransferaasipitoisuus | |
| Iho ja ihonalainen kudος: | |
| Dermatiitti | Yleinen |
| Yöhikoilu | |
| Kutina | |
| Ihottuma | |
| Hiustenlähtö | |
| Kuiva iho | Melko harvinainen |
| Urtikaria | |
| Luusto, lihakset ja sidekudos: | |
| Selkäkipu | Yleinen |
| Lihassärky | |

| | |
|---|-------------------|
| Nivelsärky | |
| Lihaskrampit | |
| Munuaiset ja virtsatiet: | |
| Munuaisten vajaatoiminta | Yleinen |
| Vähentynyt munuaisten kreatiniinipuhdistuma | |
| Kohonnut veren kreatiniinipitoisuus | |
| Munuaisten vajaatoiminta | Melko harvinainen |
| Hematuria | |
| Sukupuolielimet ja rinnat | |
| Miehen hedelmättömyys | Melko harvinainen |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: | |
| Kuume | Hyvin yleinen |
| Upumus | |
| Kipu | Yleinen |
| Vilunväreet | |
| Huonovointisuus | |
| Voimattomuus | |
| Rintakehän kipu | Melko harvinainen |

* Näiden haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen.

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Neutropenia

Neutropenian riski ei ole ennakoitavissa hoitoa edeltävän neutrofilimäärän 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/ μ l), on tavanomaista suurempi trombosytopenian kehittymisen riski. Jos potilaalla on immunosuppressiivisesta lääkeshoidosta aiheutuva iatrogeeninen immuunivaje, trombosytopenian riski on suurempi kuin AIDS-potilailla (ks. kohta 4.4). Vaikea-asteiseen trombosytopeniaan saattaa liittyä mahdollisesti hengenvaarallista verenvuotoa.

Hoidon keston tai käyttöaiheen vaikutus haittavaikutuksiin

Vaikea-asteista neutropeniaa (ANC <0,5 x 10⁹/l) raportoitiin useammin CMV-retiniittiä sairastavilla potilailla (14 %), jotka saivat ylläpitohoitona valgansikloviiria tai suun kautta otettavaa tai laskimoon annettavaa gansikloviiria, kuin elinsiirtopotilailla, jotka saivat valgansikloviiria tai suun kautta otettavaa gansikloviiria. Valgansikloviiria tai suun kautta otettavaa gansikloviiria 100 päivää elinsiirron jälkeen saaneilla potilailla vaikea-asteisen neutropenian ilmaantuvuus oli 5 % (valgansikloviiri) ja 3 % (suun kautta otettava gansikloviiri), kun taas valgansikloviiria 200 päivää elinsiirron jälkeen saaneilla potilailla vaikea-asteisen neutropenian ilmaantuvuus oli 10 %.

Seerumin 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 Accordin 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 pediatriisella elinsiirtopotilaalla (iältään 3 viikosta 16 vuoteen), joilla oli CMV-taudin kehittymisen riski, sekä 133 vastasyntyneellä (iältään 2–31 päivää), joilla oli oireinen synnynnäinen CMV-tauti. Gansikloviirihoidon kesto vaihteli 2 vuorokaudesta 200 vuorokauteen.

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

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

Valgansikloviirialtistuksen pidentämiseen munuaissiirteen saaneilla pediatriisilla potilailla enintään 200 vuorokauteen ei liittynyt haittavaikutusten ilmaantuvuuden yleistä lisääntymistä. Vaikea-asteisen neutropenian (ANC < 500/ul) ilmaantuvuus oli suurempi pediatriisilla munuaispotilailla, 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).

Valgansikloviirihoidon 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 ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostuskokemukset valgansikloviirin ja laskimonsisäisen gansikloviirin käytöstä

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

Laskimonsisäisen gansikloviirin yliannostustapauksia, joista osa on johtanut potilaan kuolemaan, on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen. Muutamissa tapauksissa ei raportoitu haittavaikutuksia. Suurin osa potilaista koki yhden tai useamman seuraavista haittavaikutuksista:

- *hematologinen toksisuus*: luuydinlama mukaan lukien pansytopenia, luuytimen vajaatoiminta, leukopenia, neutropenia, granulositytopenia
- *maksatoksisuus*: maksatulehdus, maksan toimintahäiriö
- *munuaistoksisuus*: hematurian eteneminen munuaisten vajaatoimintapotilaalla, akuutti munuaisvaurio, kohonnut kreatiniiniarvo
- *gastrointestinaalinen toksisuus*: vatsakipu, ripuli, oksentaminen
- *neurotoksisuus*: yleistynyt vapina, kouristuskohtaukset.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Valgansikloviiri on gansikloviirin L-valyyliesteri (aihiolääke), joka suun kautta otettuna metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti gansikloviiriksi intestinaalisten ja hepaattisten 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 proteiinkinaasi pUL97 fosforyloi gansikloviirin ensin monofosfaatiksi. Solun kinaasit fosforyloivat sen edelleen gansikloviiritrifosfaatiksi, joka sen jälkeen hitaasti metaboloituu solun sisällä. Trifosfaattimetaboliaa on havaittu herpes simplex -viruksen ja sytomegaloviruksen infektoimissa soluissa, joissa gansikloviirin puoliintumisaika on 18 tuntia (HSV) ja 6–24 tuntia (HCMV), sen jälkeen kun solunulkoisen gansikloviiri on poistettu. Koska fosforylaatio laajalti on riippuvainen viruskinaasista, gansikloviirin fosforylaatiota esiintyy pääasiassa viruksen infektoimissa soluissa.

Gansikloviirin antiviraalinen vaikutus perustuu viruksen DNA-synteesin seuraavin tavoin: 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 IC₅₀-arvo sytomegalovirusta (CMV) vastaan on *in vitro* 0,08 μM (0,02 μg/ml) – 14 μM (3,5 μg/ml).

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Aikuispotilaat

CMV-retiniitin hoito:

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

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

Elinsiirtopotilaiden CMV-infektion estohoito:

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

Kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun kliiniseen tutkimukseen osallistui 326 munuaisensiirtopotilasta, joilla oli korkea riski sairastua CMV-tautiin (D+/R-). Tutkimuksessa selvitettiin valgansikloviirin tehoa ja turvallisuutta CMV-infektion profylaksiassa hoidon pidentyessä 100:sta päivästä 200:aan päivään siirtoleikkauksesta. 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 haaroissa seurasi 100 päivän lumejakso. Seuraavassa taulukossa esitetään niiden potilaiden osuus, joille kehittyi CMV-tauti elinsiirtoleikkauksen jälkeisenä 12 ensimmäisen kuukauden aikana.

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

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

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

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

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

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

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

Virusresistenssi

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

CMV-retiniitin hoito:

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

Elinsiirtopotilaiden CMV-infektion estohoito:

Tutkimus, jossa käytettiin aktiivista vertailuryhmää

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

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

Tutkimus, jossa estohoitoa pidennettiin 100 vuorokaudesta 200 vuorokauteen elinsiirron jälkeen

Genotyyppianalyysi tehtiin 72 potilaalta eristetyn viruksen UL54- ja UL97-geeneille. Potilaat täyttivät resistenssianalyysin kriteerit, jotka olivat positiivinen viruskuorma (> 600 kopiota/ml) estohoidon päätyttyä ja/tai varmistettu CMV-infektio enimmillään 12 kuukautta (52 viikkoa) elinsiirron jälkeen. Molemmissa hoitoryhmissä kolmella potilaalla oli tunnettu gansikloviireresistenssimutaatio.

Pediatriset potilaat

CMV-retiniitin hoito:

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

Elinsiirtopotilaiden CMV-infektion estohoito:

Farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta selvittävässä faasin II tutkimuksessa elinsiirteiden saaneille lapsipotilaille (iältään 4 kuukaudesta 16 vuoteen, n = 63) annettiin valgansikloviiria kerran vuorokaudessa enintään 100 vuorokauden ajan tietyn annostusalgoritmin mukaan. 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 raportoitudet (ks. kohta 4.8).

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

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

Farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta selvittäneessä faasin I tutkimuksessa sydämensiirtopotilailla (iältään 3 viikosta 125 päivään, n = 14), jotka saivat yhden 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 muissa pediatriassa potilailla ja aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa oli yhdenmukainen, mutta potilasmäärä ja valgansikloviirialtistus olivat tässä tutkimuksessa pienet.

Synnynnäinen CMV

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

Ensimmäisessä tutkimuksessa 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 oraalilla valgansikloviirilla, minkä jälkeen he saivat gansikloviiria laskimonsisäisesti 2 viikon ajan. Tutkimuksen muut 5 potilasta saivat laskimonsisäistä gansikloviiria suurimman osan tutkimusjaksosta. Toisessa tutkimuksessa tehoa ja turvallisuutta verrattiin kuuden viikon ja kuuden kuukauden valgansikloviirihoidon aikana 109 iältään 2–30 päivän ikäisellä imeväisellä, joilla oli oireinen synnynnäinen CMV-tauti. Kaikki imeväiset saivat valgansikloviiria suun kautta annoksina 16 mg/kg kahdesti vuorokaudessa 6 viikon ajan. Imeväiset satunnaistettiin 6 viikon hoidon jälkeen suhteessa 1:1 jatkamaan valgansikloviirihoitoa samalla annoksella tai saamaan kaltaistettua lumehoitoa, kunnes hoitoa oli kestänyt 6 kuukautta.

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

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

Imeytyminen

Valgansikloviiri on gansikloviirin 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). Vastaaavasti biologinen hyötyosuus on noin 6–8 % oraalisen 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 laskimoon) n = 18 | Valgansikloviiri (900 mg suun kautta) n = 25 | |
|--------------------------|---|---|------------------|
| | | Gansikloviiri | Valgansikloviiri |
| AUC(0–12 h) (µg·h/ml) | 28,6 ± 9,0 | 32,8 ± 10,1 | 0,37 ± 0,22 |
| C _{max} (µg/ml) | 10,4 ± 4,9 | 6,7 ± 2,1 | 0,18 ± 0,06 |

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

Elinsiirtopotilaille annettu valgansikloviiri:

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

| Muuttuja | Gansikloviiri (1 000 mg 3 kertaa vrk:ssa) n = 82 | Valgansikloviiri (900 mg kerran vrk:ssa) n = 161 | |
|--------------------------|---|---|------------------|
| | | Gansikloviiri | Valgansikloviiri |
| AUC (0–24 h) (µg.h/ml) | 28,0 ± 10,9 | 46,3 ± 15,2 | |
| C _{max} (µg/ml) | 1,4 ± 0,5 | 5,3 ± 1,5 | |

Gansikloviirin systeeminen altistus oli samankaltainen sydämen-, munuaisen- ja maksansiirtopotilailla munuaistoiminnan mukaisen annostusalgoritmin mukaisen, suun kautta otetun valgansikloviiriannoksen jälkeen

Ruoan vaikutus:

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

Jakautuminen

Koska valgansikloviiri muuttuu nopeasti gansikloviiriksi, valgansikloviirin sitoutumista proteiineihin ei ole määritetty. Gansikloviirin vakaan tilan jakautumistilavuus (V_d) oli laskimonsisäisen annon jälkeen 0,680 ± 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-selkäydinnesteseen. Gansikloviiripitoisuuksilla 0,5-51 µg/ml plasman proteiineihin sitoutui 1-2 %.

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Farmakokinetiikka erityisissä kliinisissä tilanteissa

Pediatriset potilaat

Farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta selvittävässä faasin II tutkimuksessa elinsiirteiden saaneille lapsipotilaille (iältään 4 kuukaudesta 16 vuoteen, n = 63) annettiin valgansikloviiria kerran vuorokaudessa 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 puhdistumaa lisäävästi.

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

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

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

| PK-muuttuja | Aikuiset* | Pediatriset potilaat | | | |
|--|-------------|---------------------------|---|---------------------------------|--|
| | | < 4 kuukautta (n = 14) | 4 kuukautta - ≤ 2 vuotta (n = 17) | > 2- < 12 vuotta (n = 21) | ≥ 12 vuotta - 16 vuotta (n = 25) |
| AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) | 46,3 ± 15,2 | 68,1 ± 19,8 | 64,3 ± 29,2 | 59,2 ± 15,1 | 50,3 ± 15,0 |
| AUC_{0-24h} -arvon vaihteluväli ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) | 15,4-116,1 | 34-124 | 34-152 | 36-108 | 22-93 |
| C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | 5,3 ± 1,5 | 10,5 ± 3,36 | 10,3 ± 3,3 | 9,4 ± 2,7 | 8,0 ± 2,4 |
| Puhdistuma (l/h) | 12,7 ± 4,5 | 1,25 ± 0,473 | 2,5 ± 2,4 | 4,5 ± 2,9 | 6,4 ± 2,9 |
| $t_{1/2}$ (h) | 6,5 ± 1,4 | 1,97 ± 0,185 | 3,1 ± 1,4 | 4,1 ± 1,3 | 5,5 ± 1,1 |

* Tiedot otettu tutkimusraportista PV 16000

Yllä kuvatuissa tutkimuksissa kerran vuorokaudessa annettu valgansikloviiriannos laskettiin kehon pinta-alan (BSA) ja modifioidulla Schwartzin kaavalla saadun kreatiniinin puhdistuman (CrCl) perusteella 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 oraalisella valgansikloviirilla (jauhe oraaliiliuosta varten). Annosvaihtelu oli 14–20 mg/kg kahdesti vuorokaudessa, ja hoidon kokonaiskesto oli 6 viikkoa. Valgansikloviiriannoksen annos 16 mg/kg kahdesti vuorokaudessa johti vastasyntyneillä samanlaiseen alistukseen, joka aikaansaatii 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 valgansikloviiria jauheena oraaliiliuosta varten kaksi kertaa päivässä 6 viikon ajan, minkä jälkeen näistä 109 tutkimukseen mukaan otetusta potilaasta 96 satunnaistettiin jatkamaan valgansikloviirihoitoa tai saamaan lumelääkettä 6 kuukauden ajan. Keskimääräinen AUC_{0-12h}-arvo oli kuitenkin pienempi verrattuna ensimmäisen tutkimuksen AUC_{0-12h}-arvoihin. Seuraavassa taulukossa esitetään AUC-, C_{max}- ja t_{1/2}-arvojen keskiarvot (± keskihajonta) verrattuina aikuisten arvoihin:

| PK-muuttuja | Aikuiset | Pediatriiset potilaat (vastasyntyneet ja imeväiset)V | | |
|-----------------------------|---------------------------------|--|------------------------------|-------------------------------|
| | 5 mg/kg GAN kerta-annos (n = 8) | 6 mg/kg GAN 2x/vrk (n = 19) | 16 mg/kg VAL 2x/vrk (n = 19) | 16 mg/kg VAL 2x/vrk (n = 100) |
| AUC _{0-∞} (mg.h/l) | 25,4 ± 4,32 | - | - | |
| AUC _{12h} (mg.h/l) | - | 38,25 ± 42,7 | 30,1 ± 15,1 | 20,85 ± 5,40 |
| C _{max} (µg/ml) | 9,03 ± 1,26 | 12,9 ± 21,5 | 5,44 ± 4,04 | |
| t _{1/2} (h) | 3,32 ± 0,47 | 2,52 ± 0,55 | 2,98 ± 1,26 | 2,98 ± 1,12 |

GAN = gansikloviiri laskimoon

VAL = valgansikloviiri suun kautta

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

Läkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

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

| Arvioitu kreatiniinipuhdistuma (ml/min) | N | Näennäinen puhdistuma (ml/min), keskiarvo ±keskihajonta | AUClast (µg·h/ml), keskiarvo ±keskihajonta | Puoliintumisaika (tuntia), keskiarvo ±keskihajonta |
|---|---|---|--|--|
| 51–70 | 6 | 249 ± 99 | 49,5 ± 22,4 | 4,85 ± 1,4 |
| 21–50 | 6 | 136 ± 64 | 91,9 ± 43,9 | 10,2 ± 4,4 |
| 11–20 | 6 | 45 ± 11 | 223 ± 46 | 21,8 ± 5,2 |
| ≤ 10 | 6 | 12,8 ± 8 | 366 ± 66 | 67,5 ± 34 |

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

Hemodialyysihoitoa saavat potilaat

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

Maksansiirtopotilaat joiden tila on vakaa

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Valganciclovir Accord kalvopäällysteisten 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 Accordia 900 mg/vrk. Tutkimus osoitti, että kystisellä fibroosilla ei ollut keuhkosiirtopotilailla tilastollisesti merkitsevää vaikutusta gansikloviirin keskimääräiseen systeemiseen kokonaisaltistukseen. Keuhkosiirtopotilaiden gansikloviiri-altistus oli verrattavissa altistukseen, jonka osoitettiin olevan tehokas CMV-taudin estossa muun elinsiirteen saaneilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Valgansikloviiri on gansikloviirin aihiolääke, 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, lymfosytopenia) 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 spermatogeeniä (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:

Selluloosa, mikrokiteinen
Krospovidoni (tyyppi A)
Povidoni (K-30)
Steariinihappo (50)

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (3 cP)
Hypromelloosi (6 cP)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 400
Punainen rautaoksidi (E172)
Polysorbaatti 80

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

OPA-alumiini-PVC/alumiini-läpipainopakkaus pahvikotelossa: 30, 60, 90 ja 120 tablettia.

Suuritiheyksisestä polyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on täytevanua, ja lapsiturvallinen polypropyleenistä valmistettu kierrekorkki ja paperitiiviste (valmistettu kuumasaumatusta taustapaperista, vahasta, foliosta ja PET-muovista): 60 tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsitteilyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr: 32658

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.05.2016 / 10.03.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.01.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Valganciclovir Accord 450 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 496,3 mg valganciclovirhydroklorid motsvarande 450 mg valganciclovir (som fri bas).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Cirka 16,7 x 7,8 mm, rosa, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter, märkta med ”J” på den ena sidan och ”156” på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Valganciclovir är indicerat 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 två gånger dagligen är terapeutiskt ekvivalent med intravenöst ganciclovir 5 mg/kg två 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 valganciklovir (två tabletter Valganciclovir 450 mg) 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 valganciklovir (två tabletter Valganciclovir Accord 450 mg) 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 valganciklovir för 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 (två tabletter Valganciclovir 450 mg) en gång dagligen, med början inom 10 dagar efter transplantation och t.o.m. 100 dagar efter transplantation. Profylax kan fortsätta till och med 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 (två tabletter Valganciclovir 450 mg) en gång dagligen, med början inom 10 dagar efter transplantation och till och med 100 dagar efter transplantation.

Om möjligt ska tabletterna tas tillsammans med föda.

Pediatrik population

Hos pediatrika patienter, i åldern från födelsen, som fått organtransplantat och som löper risk att utveckla CMV-sjukdom är den rekommenderade dosen av Valganciclovir en gång dagligen baserad på kroppsytan (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 m², ska ett maximalt värde på 150 ml/min/1,73 m² användas i ekvationen:

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

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

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 på 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 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 övervaka serumkreatininnivåerna regelbundet och ta hänsyn till förändringar i längd och kroppsvikt samt att anpassa dosen på lämpligt sätt under profylaxperioden.

Särskilda doseringsföreskrifter

Pediatrik population:

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

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 Accord administreras till äldre patienter med särskild hänsyn till deras njurstatus (se tabell nedan). Se avsnitt 5.2.

Patienter med nedsatt njurfunktion:

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

Kreatininclearance (ml/min) kan relateras till serumkreatinin enligt följande formel:

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

För kvinnor = 0,85 x värdet för män

| Clcr ml/min) | Induktionsdos av valganciklovir | Underhålls-/profylaktisk dos av valganciklovir |
|--------------|--|--|
| ≥ 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/min) kan dosrekommendation ej ges. Valganciklovir ska därför inte användas till dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Säkerhet och effekt av valganciklovir 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 valganciklovir bör behandling med hematopoetiska tillväxtfaktorer och/eller avbrott av behandlingen övervägas (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

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

Till barn som inte kan svälja Valganciklovir Accord filmdragerade tabletter kan valganciklovir pulver till oral lösning administreras.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Tabletterna ska inte delas eller krossas. Eftersom valganciklovir anses vara potentiellt teratogent och karcinogent hos människa ska försiktighet iakttas 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

Valganciklovir Accord är kontraindicerat hos patienter med överkänslighet mot valganciklovir, ganciklovir eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Valganciklovir Accord är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Korsöverkänslighet

På grund av den likartade kemiska strukturen hos ganciklovir med den hos aciklovir och penciklovir, kan en korsöverkänslighetsreaktion mellan dessa läkemedel vara möjlig. Försiktighet ska därför iakttas när Valganciclovir Accord förskrivs till patienter med känd överkänslighet mot aciklovir eller penciklovir (eller mot deras prodrugs valaciclovir och famciclovir).

Mutagenicitet, teratogenicitet, karcinogenicitet, fertilitet och antikonception

Innan behandling med valganciclovir påbörjas ska patienterna informeras om de potentiella riskerna för fostret. I djurstudier har ganciklovir visat sig vara mutagent, teratogent, karcinogent och minska fertiliteten. Valganciclovir ska därför betraktas som potentiellt teratogent och karcinogent hos människa med risk att orsaka fosterskador och cancer (se avsnitt 5.3). Baserat på kliniska och pre-kliniska studier anses det också sannolikt att valganciclovir orsakar temporär eller permanent hämning av spermatogenesisen. Kvinnor i fertil ålder ska rådas att använda effektiv preventivmetod under behandling och i minst 30 dagar efter avslutad behandling. Män ska rådas att använda kondom under behandlingen, och i ytterligare 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).

Valganciclovir 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 (och ganciklovir). Behandling ska inte inledas om det absoluta neutrofilantalet är färre än 500 celler/ μ l, om antalet trombocyter är färre än 25 000/ μ l eller om hemoglobinvärdet är lägre än 8 g/dl (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 Accord bör användas med försiktighet hos patienter med tidigare hematologisk cytopeni eller en sjukdomshistoria med läkemedelsrelaterad hematologisk cytopeni och hos patienter som får strålbehandling.

Det rekommenderas att komplett blodstatus tas och att trombocytvärdet kontrolleras regelbundet under behandlingen. Ytterligare hematologisk kontroll 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 oralt ganciklovir

Biotillgängligheten av ganciklovir efter en engångsdos på 900 mg valganciclovir är cirka 60 %, jämfört med cirka 6 % efter administrering av 1 000 mg oralt ganciklovir (som kapslar). Överexponering för ganciklovir kan vara förenat med livshotande biverkningar. Därför bör dosrekommendationerna noggrant följas då behandling startas, vid övergång från induktions- till underhållsbehandling och hos patienter som kan övergå från oralt ganciklovir till valganciclovir, eftersom Valganciclovir Accord inte kan ersättas med ganciklovir kapslar i oförändrad dos. Patienter som byter från ganciklovir kapslar ska informeras om risken för överdosering om de tar mer än föreskrivet antal Valganciclovir Accord tableter (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 Accord filmdragerade tabletter ska inte användas till patienter som behandlas med hemodialys (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Användning med andra läkemedel

Kramper har rapporterats hos patienter som tar imipenem-cilastatin och ganciclovir. Valganciclovir ska inte tas tillsammans med imipenem-cilastatin om inte de förväntade fördelarna överväger de eventuella riskerna (se avsnitt 4.5).

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

Den kontrollerade kliniska studien med valganciclovir 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 hos dessa transplantationspatienter begränsad.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsinteraktioner med valganciclovir

Interaktionsstudier med valganciclovir *in vivo* har inte utförts. Eftersom valganciclovir fullständigt och snabbt metaboliseras till ganciclovir, förväntas samma läkemedelsinteraktioner med valganciclovir som de som är förenade med ganciclovir.

Läkemedelsinteraktioner med ganciclovir

Farmakokinetiska interaktioner

Probenecid

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

Didanosin

Plasmakoncentrationerna av didanosin visade sig följdriktigt öka när det gavs tillsammans med intravenöst ganciclovir. 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 ganciclovirkoncentrationerna. Patienterna ska kontrolleras noggrant för didanosintoxicitet, t.ex. pankreatit (se avsnitt 4.4).

Andra antivirala läkemedel

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

Farmakodynamiska interaktioner

Imipenem-cilastatin

Kramper har rapporterats hos patienter som tar ganciklovir och imipenem-cilastatin samtidigt och en farmakodynamisk interaktion mellan dessa läkemedel kan inte uteslutas. Dessa läkemedel ska inte användas samtidigt om 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/valganciklovir 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/sulfa, 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 rådås att använda effektivt preventivmedel under behandlingen och i minst 30 dagar efter avslutad behandling. Manliga patienter måste rådås 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 Accord till gravida kvinnor har inte fastställts. Den aktiva metaboliten, ganciklovir, diffunderar lätt igenom den humana placentan. Baserat på den farmakologiska verkningsmekanismen och reproduktionstoxiciteten som observerats i djurstudier med ganciklovir (se avsnitt 5.3) finns en teoretisk risk för fosterskadande effekt hos människa.

Valganciclovir ska inte användas vid graviditet om inte den terapeutiska nyttan för modern överväger den potentiella risken för fosterskadande effekt på fostret.

Amning

Det är okänt om ganciklovir utsöndras i bröstmjolk hos människa, men möjligheten att ganciklovir utsöndras i bröstmjolk 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 liten klinisk studie med njurtransplanterade patienter som fick Valganciclovir Accord för CMV-profylax i upp till 200 dagar visade att valganciklovir påverkade spermatogenes med nedsatt spermiedensitet och spermierörlighet, uppmätt efter avslutad behandling. Denna effekt tycks vara reversibel och cirka sex månader efter utsättning av Valganciclovir Accord har genomsnittlig

spermiedensitet och spermierörlighet återgått till nivåer jämförbara med de som observerades hos obehandlade kontroller.

I djurstudier försämrade ganciklovir fertiliteten hos han- och honmöss och har visat sig hämma spermatogenes och inducera testikelatrofi hos möss, råttor och hundar vid doser som anses kliniskt relevanta.

Baserat på kliniska och pre-kliniska studier anses det troligt att ganciklovir (och valganciklovir) kan orsaka tillfällig 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 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 valganciklovir/ganciklovir 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 ($n = 1704$) 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Den övergripande säkerhetsprofilen för ganciklovir/valganciklovir överensstämmer mellan HIV-populationen och populationen som fått transplantat, förutom att näthinneavlossning 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, candidainfektioner, depression, svår neutropeni ($ANC < 500/\mu l$) 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 | Frekvenskategori |
|--|-------------------------|
| <i>Infektioner och infestationer:</i> | |
| Candidainfektion inklusive oral candidainfektion | Mycket vanliga |
| Övre luftvägsinfektion | |
| Sepsis | Vanliga |
| Influensa | |
| Urinvägsinfektion | |
| Cellulit | |
| <i>Blodet och lymfsystemet:</i> | |
| Neutropeni | Mycket vanliga |
| Anemi | |
| Trombocytopeni | Vanliga |
| Leukopeni | |
| Pancytopeni | |
| Benmärgssvikt | Mindre vanliga |
| Aplastisk anemi | Sällsynta |
| Agranulocytos* | |
| Granulocytopeni* | |
| <i>Immunsystemet:</i> | |
| Överkänslighet | Vanliga |
| Anafylaktisk reaktion* | Sällsynta |
| <i>Metabolism och nutrition:</i> | |
| Aptitlöshet | Mycket vanliga |
| Viktninskning | Vanliga |

| Biverkning (MedDRA) Klassificering av organsystem | Frekvenskategori |
|--|-------------------------|
| <i>Psykiska störningar:</i> | |
| Depression | Vanliga |
| Förvirringstillstånd | |
| Oro | |
| Agitation | Mindre vanliga |
| Psykotisk sjukdom | |
| Onormala tankar | |
| Hallucinationer | |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet:</i> | |
| Huvudvärk | Mycket vanliga |
| Sömlöshet | Vanliga |
| Perifer neuropati | |
| Yrsel | |
| Parestesi | |
| Hypestesi | |
| Kramper | |
| Dysgeusi (smakstörning) | |
| Tremor | Mindre vanliga |
| <i>Ögon:</i> | |
| Synrubbing | Vanliga |
| Näthinneavlossning** | |
| Glaskroppsstörning | |
| Ögonvärk | |

| Biverkning (MedDRA) Klassificering av organsystem | Frekvenskategori |
|--|-------------------------|
| Konjunktivit | |
| Makulaödem | |
| <i>Öron och balansorgan:</i> | |
| Öronvärk | Vanliga |
| Dövhet | Mindre vanliga |
| <i>Hjärtat:</i> | |
| Arytmier | Mindre vanliga |
| <i>Blodkärl:</i> | |
| Hypotoni | Vanliga |
| <i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i> | |
| Hosta | Mycket vanliga |
| Dyspné | |
| <i>Magtarmkanalen:</i> | |
| Diarré | Mycket vanliga |
| Illamående | |
| Kräkning | |
| Buksmärta | |
| Dyspepsi | Vanliga |
| Gasbildning | |
| Övre buksmärta | |
| Förstoppning | |
| Munsår | |
| Dysfagi | |

| Biverkning (MedDRA) Klassificering av organsystem | Frekvenskategori |
|--|-------------------------|
| Utspänd buk | |
| Pankreatit | |
| <i>Lever och gallvägar:</i> | |
| Förhöjt alkaliskt fosfatas i blod | Vanliga |
| Onormal leverfunktion | |
| Förhöjt aspartataminotransferas | |
| Förhöjt alaninaminotransferas | |
| <i>Hud och subkutan bindväv:</i> | |
| Dermatit | Mycket vanliga |
| Nattliga svettningar | Vanliga |
| Klåda | |
| Hudutslag | |
| Alopeci | |
| Torr hud | Mindre vanliga |
| Urtikaria | |
| <i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i> | |
| Ryggsmärta | Vanliga |
| Myalgi | |
| Artralgi | |
| Muskelkramper | |
| <i>Njurar och urinvägar:</i> | |
| Njurfunktionsnedsättning | Vanliga |
| Minskat renalt kreatininclearance | |

| Biverkning (MedDRA) Klassificering av organsystem | Frekvenskategori |
|--|-------------------------|
| Ökat kreatinin i blod | |
| Njursvikt | Mindre vanliga |
| Hematuri | |
| <i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i> | |
| Manlig infertilitet | Mindre vanliga |
| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i> | |
| Pyrexia | Mycket vanliga |
| Trötthet | |
| Smärta | Vanliga |
| Frossa | |
| Sjukdomskänsla | |
| Asteni | |
| Bröstsmärta | Mindre vanliga |

**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 < 500/μl) 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 Accord 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

Valganciklovir har studerats på 179 pediatrika 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 ganciklovir som varierade mellan 2 till 200 dagar.

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

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

Hos njurtransplanterade pediatrika patienter förknippades inte förlängd exponering för valganciklovir 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 behandlades 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 valganciklovir. Säkerheten verkar dock vara överensstämmande med den kända säkerhetsprofilen för valganciklovir/ganciklovir.

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 via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Erfarenhet av överdosering med valganciklovir och intravenöst ganciklovir

Det kan förväntas att en överdos av valganciklovir eventuellt också 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 prövningar och efter godkännandet för försäljning. I några av dessa fall har inga biverkningar rapporterats. Majoriteten av patienterna fick 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 hydrering 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 exklusive 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 virusproteinkinase, 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 viruskinas 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-polymeras, 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 IC50 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 patienter med AIDS 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 vid CMV-retinit:

Patienter med nyligen diagnostiserad CMV-retinit randomiserades i en studie för induktionsterapi med antingen valganciklovir 900 mg två gånger dagligen eller intravenöst ganciklovir 5 mg/kg två 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 intravenöst 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 dubbelblind klinisk prövning med dubbel-dummy-teknik och aktiv komparator 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 en gång dagligen) eller oralt ganciklovir (1 000 mg tre gånger dagligen) med början inom 10 dagar och till och med 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 dubbelblind, 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 till och med 200 dagar efter transplantation eller till och med 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-sjukdom¹, 12 månader ITT-population^A

| | Valganciklovir 900 mg en gång dagligen 100 dagar (n=163) | Valganciklovir 900 mg en gång dagligen 200 dagar (n=155) | Skillnad mellan behandlingsgrupper |
|---|--|--|------------------------------------|
| Patienter med bekräftad eller förmodad CMV-sjukdom ² | 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 %] |

¹CMV-sjukdom definieras som antingen CMV-syndrom eller vävnadsinvasiv CMV.

²Bekräftad 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.

^AResultaten 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 till och med 200 dagar efter transplantationen jämfört med patienter som fick CMV-profylax med valganciklovir till och med 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 och 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 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 a) på dag 100 (vid slutet av profylax med studieläkemedel) och b) 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 ganciklovir-resistens. Detta kan jämföras med två mutationer för ganciklovir-resistens som påvisades i de 103 prover som testades (1,9 %) från patienter i jämförelsearmen med oralt ganciklovir.

Av de 245 patienterna randomiserade till 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.

Pediatrisk population

Behandling av CMV-retinit:

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för valganciklovir för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av infektion på grund av CMV hos patienter med nedsatt immunförsvar (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Profylax mot CMV-sjukdom vid transplantation:

En studie av farmakokinetik och säkerhet i fas II 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 baslinjen 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 tolerabilitetsstudie i fas IV på pediatrika mottagare av njurtransplantat (i åldrarna 1 till 16 år, n=57) som fick valganciklovir en gång dagligen i upp till 200 dagar enligt doseringsalgoritmen (se avsnitt 4.2) resulterade i en låg incidens av CMV. Uppföljningstiden efter behandling var 24 veckor. Status för CMV D/R-serologi vid baslinjen var D+/R+ hos 45 %, D+/R- hos 39 %, 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 studie i fas 1 av farmakokinetik och säkerhet hos hjärttransplanterade patienter (i åldrarna 3 veckor till 125 dagar, n=14) som erhöll en daglig engångsdos 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 för 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 engångsdos 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, medan 19 av de 24 patienterna fick upp till 4 veckors behandling med oralt valganciklovir och under de återstående 2 veckorna fick de ganciklovir intravenöst. De 5 återstående patienterna fick ganciklovir intravenöst under den största 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 fick valganciklovir oralt i en dos om 16 mg/kg två gånger dagligen under 6 veckor. Efter 6 veckors behandling randomiserades spädbarnen 1:1 till fortsatt behandling med valganciklovir med samma dos eller till att få matchande placebo för att fullfölja 6 månaders behandling.

Denna behandlingsindikation rekommenderas för närvarande inte för valganciklovir. Utformningen 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 till ganciklovir. Den absorberas väl i magtarmkanalen och metaboliseras snabbt och fullständigt till ganciklovir i tarmväggen och levern. Systemexponeringen av valganciklovir är kortvarig och låg. 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 tabell nedan). Som jämförelse är biotillgängligheten av ganciklovir 6–8 % efter administrering av 1 000 mg oralt ganciklovir (som kapslar).

Valganciklovir hos HIV-positiva, CMV-positiva patienter:

Systemisk exponering hos HIV-positiva, CMV-positiva patienter efter administrering av ganciklovir och valganciklovir två 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) (μg tim./ml) | 28,6 \pm 9,0 | 32,8 \pm 10,1 | 0,37 \pm 0,22 |
| C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | 10,4 \pm 4,9 | 6,7 \pm 2,1 | 0,18 \pm 0,06 |

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 tre gånger dagligen) n=82 | Valganciklovir (900 mg, en gång dagligen) n=161 | |
|--|--|--|----------------|
| | | Ganciklovir | Valganciklovir |
| AUC (0–24 h) (μg tim./ml) | 28,0 \pm 10,9 | 46,3 \pm 15,2 | |
| C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | 1,4 \pm 0,5 | 5,3 \pm 1,5 | |

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 C_{max} för ganciklovir (cirka 14 %) än vid fasta. Variationen mellan individer 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 Accord 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 (Vd) 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 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

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 hos speciella patientgrupper

Pediatrik population

I en farmakokinetik- och säkerhetsstudie i fas II hos barn som erhållit organtransplantat (i åldrarna 4 månader till 16 år, n=63) gavs valganciklovir en gång dagligen i upp till 100 dagar. De farmakokinetiska parametrarna var likvärdiga för alla organtyper och åldersintervall och jämförbara med vuxnas. Populationsfarmakokinetisk modellering antydde att biotillgängligheten var cirka 60 %. Clearance var positivt influerat av både kroppsytta och njurfunktion.

I en farmakokinetik- och säkerhetsstudie i fas I hos barn som erhållit hjärtransplantat (i åldrarna 3 veckor till 125 dagar, n=14) gavs valganciklovir en gång dagligen under två studiedagar. Baserat på populationsfarmakokinetiken uppskattades 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 AUC_{0-24h} var likvärdiga över alla åldersgrupper, inklusive vuxna. Medelvärdena för AUC_{0-24h} och C_{max} var också likvärdiga över alla pediatrika åldersgrupper <12 år, även om det fanns en tendens till minskade medelvärden för AUC_{0-24h} och C_{max} över hela det pediatrika åldersspannet, vilket föreföll att höra samman med ökande ålder. Denna tendens 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, vilket indiceras av populationsfarmakokinetisk modellering.

Nedanstående tabell sammanfattar de modellberäknade AUC_{0-24h} -intervallen för ganciklovir från dessa två studier, liksom medelvärden och standardavvikelser för AUC_{0-24h} , C_{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_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) | 46,3 ± 15,2 | 68,1 ± 19,8 | 64,3 ± 29,2 | 59,2 ± 15,1 | 50,3 ± 15,0 |
| Intervall av AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) | 15,4 – 116,1 | 34 - 124 | 34 – 152 | 36 – 108 | 22 - 93 |
| C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | 5,3 ± 1,5 | 10,5 ± 3,36 | 10,3 ± 3,3 | 9,4 ± 2,7 | 8,0 ± 2,4 |
| Clearance (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 |
|----------------------|-----------|--------------|-----------|-----------|-----------|

*Utdrag från studierapport PV 16000

Dosering med valganciklovir en gång dagligen i båda studierna som beskrivs ovan baserades på kroppsyta (Body Surface Area [BSA]) och kreatininclearance (Clcr) erhållen från en modifierad Schwartz-formel och beräknades 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_{0-12h} var lägre jämfört med medelvärdet för AUC_{0-12h} från den första studien. Följande tabell visar medelvärden för AUC, C_{max} och t_{1/2} inklusive standardavvikelser jämfört med data för vuxna:

| PK Parameter | Vuxna | Barn (nyfödda och spädbarn) | | |
|-------------------------------|-------------|--|---|--|
| | | 6 mg/kg GAN två gånger dagligen (n = 19) | 16 mg/kg VAL två gånger dagligen (n = 19) | 16 mg/kg VAL två gånger dagligen (n = 100) |
| AUC _{0-∞} (µg.h/l) | 25,4 ± 4,32 | - | - | - |
| AUC _{0-12h} (µg.h/l) | - | 38,25 ± 42,7 | 30,1 ± 15,1 | 20,85 ± 5,40 |
| C _{max} (µg/ml) | 9,03 ± 1,26 | 12,9 ± 21,5 | 5,44 ± 4,04 | - |
| t _{1/2} (h) | 3,32 ± 0,47 | 2,52 ± 0,55 | 2,98 ± 1,26 | 2,98 ± 1,12 |

GAN = 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 ganciklovir från en enstaka oral dos av 900 mg valganciclovirtabletter hos patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion:

| Beräknat kreatininclearance (ml/min) | n | Skenbart clearance (ml/min) medelvärde ± SD | AUClast (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 valganciclovir 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 Accord 450 mg filmdragerade tabletter inte ges. Detta eftersom den individuella dos av Valganciclovir Accord som krävs för dessa patienter är mindre än tablettstyrkan på 450 mg. Därför ska Valganciclovir Accord filmdragerade tabletter inte användas på dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Stabila levertransplanterade patienter

Ganciklovirs farmakokinetik från valganciclovir hos stabila levertransplanterade patienter undersöktes i en öppen 4-delad cross-over studie (n = 28). Biotillgängligheten av ganciklovir från valganciclovir, efter en enkeldos av 900 mg valganciclovir efter födointag var cirka 60 %. Ganciklovir AUC_{0-24h} var jämförbar med vad som uppnåddes med 5 mg/kg intravenöst ganciklovir hos levertransplanterade patienter.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt av valganciclovir 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 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

Valganciclovir är en prodrug till ganciklovir och därför är de effekter som observerats med ganciklovir lika för valganciclovir. Toxicitet för valganciclovir i prekliniska säkerhetsstudier var densamma som den som sågs med ganciklovir och inducerades vid exponeringsnivåer av ganciklovir som är jämförbara med, eller lägre än, de hos människa som fick induktionsdosen.

Dessa fynd var gonadotoxicitet (cellförlust i testiklar) och njurtoxicitet (uremi, degeneration av celler) som var irreversibla, myelotoxicitet (anemi, neutropeni, lymfocytopeni) och gastrointestinal toxicitet (nekros av slemhinneceller) som var reversibla.

Ganciklovir var mutagent i lymfomceller 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 spermatogenes (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

Tabletkärna:

Cellulosa, mikrokristallin
Krospovidon, typ A.
Povidon (K30)
Stearinsyra (50)

Filmdragering:

Hypromellos 3 cP
Hypromellos 6 cP
Titandioxid (E171)
Makrogol 400
Röd järnoxid (E172)
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA-aluminium-PVC/aluminium-blister, förpackning med ytterkartong: 30, 60, 90 och 120 tabletter.

Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) fylld med ren bomull och barnskyddande skruvlock av polypropen med inlägg av kartongmaterial (tillverkat av foderstycke, vax, folie, PET-plast och värmeförsegling): 60 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 32658

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

20.05.2016 / 10.03.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.01.2022