

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VALCYTE 50 mg/ml jauhe oraaliliuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen pullo sisältää 5,5 g valgansikloviirihydrokloridia/12 g jauhetta oraaliliuosta varten. Jokainen millilitra käyttövalmista liuosta sisältää 50 mg valgansikloviiria (hydrokloridina). Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraaliliuosta varten.

Valkoinen tai kellertävä rakeinen jauhe.

Kun jauhe sekoitetaan veteen, siitä tulee kirkas, väritön tai rusehtava liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

VALCYTE on tarkoitettu sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttaman retiniitin (verkkokalvotulehduksen) aloitus- ja ylläpitohoitoon AIDS-potilaille.

VALCYTE on tarkoitettu sytomegalovirusinfektion estohoitoon CMV-negatiivisille elinsiirtopotilaille, jotka ovat saaneet siirännäisen CMV-positiiviselta luovuttajalta.

4.2 Annostus ja antotapa

Huom. Annossuosituksia tulee noudattaa tarkasti yliannostuksen välttämiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.9).

Valgansikloviiri metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti gansikloviiriksi peroraalisen annostelun jälkeen. Valgansikloviiriannos 900 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta otettuna on terapeuttisesti samanarvoinen kuin laskimonsisäinen gansikloviiriannos 5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa. Gansikloviirin systeeminen altistus 900 mg:n oraaliliuosannoksen jälkeen on samanlainen kuin 900 mg:n tablettiannoksen jälkeen.

Aikuisten normaali annostus

Aloitushoito CMV:n aiheuttamassa retiniitissä:

Aktiivista sytomegalovirusretiniittiä sairastaville potilaille suositeltu annos on 900 mg valgansikloviiria kaksi kertaa vuorokaudessa 21 päivän ajan. Pitempi aloitusjakso saattaa lisätä luuydintoksisuuden riskiä (ks. kohta 4.4).

Ylläpitohoito CMV:n aiheuttamassa retiniitissä:

Aloitusjakson jälkeen tai potilaille, joilla on inaktiivinen sytomegalovirusretiniitti, suositeltu annos on 900 mg valgansikloviiria kerran vuorokaudessa. Potilaalle voidaan uusia aloitushoito, jos retiniitti pahenee. Mahdollinen resistenssi antiviraalilääkkeille on kuitenkin otettava huomioon.

CMV-infektion estohoito elinsiirtopotilaille:

Munuaisensiirtopotilaille suositeltu annos on 900 mg kerran vuorokaudessa alkaen 10 päivän kuluessa elinsiirtoleikkauksesta ja jatkuen siihen saakka, kunnes leikkauksesta on kulunut 100 päivää.

Estohoitoa voidaan jatkaa, kunnes leikkauksesta on kulunut 200 päivää (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1). Muille kuin munuaissiirteen saaneille elinsiirtopotilaille suositeltu annos on 900 mg kerran vuorokaudessa alkaen 10 päivän kuluessa elinsiirtoleikkauksesta ja jatkuen siihen saakka, kunnes leikkauksesta on kulunut 100 päivää.

Erityisiä annostusohjeita

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

Seerumin kreatiniiniarvoja tai kreatiniinipuhdistumaa tulisi seurata huolellisesti. Annoksen säätäminen on tarpeen kreatiniinipuhdistuman mukaisesti seuraavasti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

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

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

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

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Valgansikloviirin aloitusannos	Valgansikloviirin ylläpito/estoannos
≥ 60	900 mg 2 kertaa vuorokaudessa	900 mg kerran vuorokaudessa
40–59	450 mg 2 kertaa vuorokaudessa	450 mg kerran vuorokaudessa
25–39	450 mg kerran vuorokaudessa	225 mg kerran vuorokaudessa
10–24	225 mg kerran vuorokaudessa	125 mg kerran vuorokaudessa
< 10	200 mg 3 kertaa viikossa dialyysin jälkeen	100 mg 3 kertaa viikossa dialyysin jälkeen

Hemodialyysihoitoa saavat potilaat:

Annoksen muuttaminen on tarpeen hemodialyysipotilaille (kreatiniinipuhdistuma < 10 ml/min) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2), annossuosituksia annetaan edellä olevassa taulukossa.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

VALCYTE:n turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriiset potilaat:

Valcyten tehoa ja turvallisuutta lapsipotilailla ei ole vielä varmistettu asianmukaisissa ja kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Iäkkäät potilaat:

VALCYTE:n turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

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

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

Antotapa

VALCYTEä otetaan suun kautta ja, aina kun mahdollista, ruokailun yhteydessä (ks. kohta 5.2).

VALCYTE-jauhe oraaliliuosta varten on sekoitettava ennen suun kautta ottamista (ks. kohta 6.6). Pakkauksessa on kaksi mittaruiskua, joissa on annosasteikko 25 mg:n välein 500 mg:aan asti. Mittaruiskun käyttöä suositellaan.

4.3 Vasta-aiheet

VALCYTE on kontraindisoitu potilailla, jotka ovat yliherkkiä valgansikloviirille, gansikloviirille tai jollekin valmisteen sisältämälle apuaineelle.

Koska VALCYTEllä on samankaltainen kemiallinen rakenne kuin asikloviirilla ja valasikloviirilla, ristiylherkkyyttä voi mahdollisesti esiintyä näiden lääkeaineiden välillä. Siksi VALCYTE on kontraindisoitu potilailla, jotka ovat yliherkkiä asikloviirille ja valasikloviirille.

VALCYTE on kontraindisoitu imetyksen aikana, ks. kohta 4.6.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Teratogeenisten ominaisuuksiensa vuoksi sekä VALCYTE-jauhetta että valmista liuosta on käsiteltävä varoen. Vältä aineen hengittämistä. Jos jauhetta tai liuosta joutuu iholle, altistunut kohta on pestävä huolellisesti vedellä ja saippualla. Jos liuosta on joutunut silmiin, ne huuhdellaan huolellisesti pelkällä vedellä.

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

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

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

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä VALCYTEä sädehoitopotilaille sekä potilaille, joilla on todettu hematologinen sytopenia tai aikaisemmin todettu lääkkeestä johtuva hematologinen sytopenia.

On suositeltavaa, että täydellistä verenkuvaa ja verihiutaleiden määrää seurataan hoidon aikana. Lisääntynyt hematologinen seuranta voi olla aiheellista potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt. Hoitoa hematopoieettisilla kasvutekijöillä ja/tai hoidon keskeytystä harkitaan potilaille, joilla on vaikea leukopenia, neutropenia, anemia ja/tai trombositopenia (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

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

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

Potilaita, joita hoidetaan VALCYTEllä ja a) didanosiinilla, b) sellaisilla lääkkeillä, joilla tiedetään olevan myelosuppressiivinen vaikutus (esim. tsidovudiini) tai c) munuaisten toimintaan vaikuttavilla lääkkeillä, tulisi seurata tarkasti lisääntyneen toksisuuden varalta (ks. kohta 4.5).

Kohdassa 5.1 esitetään tuloksia kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta, jossa käytettiin valgansikloviiria sytomegalovirusinfektion estohoidossa elinsiirtopotilailla. Tutkimukseen ei osallistunut keuhko- tai suolisiirrännäisen saaneita potilaita; siksi kokemus lääkkeen käytöstä tässä potilasaineistossa on rajallinen.

Jos potilas noudattaa niukkasuolaista ruokavaliota valmisteen sisältämä suolamäärä (0,188 mg/ml) on huomioitava.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset valgansikloviirin kanssa

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

Yhteisvaikutukset gansikloviirin kanssa

Imipeneemi/silastatiini

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

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 VALCYTEä käyttäviä potilaita tulisi siksi seurata tarkasti gansikloviirista aiheutuvien toksisten vaikutusten varalta.

Tsidovudiini

Kun tsidovudiini otettiin samanaikaisesti oraalisen gansikloviirin kanssa, yhdistelmä aiheutti tsidovudiinin AUC-arvon vähäistä, mutta tilastollisesti merkitsevää nousua (17 %). Tsidovudiinin ja gansikloviirin samanaikainen käyttö näytti johtavan gansikloviiripitoisuuksien laskuun, joka ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevää. Koska sekä tsidovudiini että gansikloviiri voivat aiheuttaa neutropeniaa ja anemiaa, osa potilaista ei ehkä siedä samanaikaista käyttöä täydellä annostuksella (ks. kohta 4.4).

Didanosiiini

Plasman didanosiinipitoisuuksien havaittiin johdonmukaisesti nousseen yhdistelmähoidossa gansikloviirin kanssa (sekä laskimonsisäisesti että suun kautta annettuna). Suun kautta otetut gansikloviiriannokset 3 g ja 6 g vuorokaudessa nostivat didanosiinin AUC-arvoa 84–124 % ja vastaavasti laskimonsisäisesti annetut annokset 5–10 mg/kg/vrk nostivat kyseistä arvoa 38–67 %. Gansikloviiripitoisuuksissa ei havaittu kliinisesti merkittävää muutosta. Potilaita tulee kuitenkin seurata tarkasti didanosiinista aiheutuvien toksisten vaikutusten toteamiseksi (ks. kohta 4.4).

Mykofenolaattimofetiili

Oraalisen mykofenolaattimofetiilin (MMF:n) ja laskimonsisäisen gansikloviirin suositusannoksilla tehdyn kerta-annostutkimuksen tulosten perusteella sekä sen tiedon perusteella, miten munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa MMF:n ja gansikloviirin farmakokinetiikkaan, on odotettavissa, että näiden lääkeaineiden (molemmat kilpailevat munuaistiehyiden aktiivisesta erityksestä) samanaikainen käyttö nostaa mykofenolihapon fenolisen glukuronidin (MPAG) ja gansikloviirin pitoisuuksia. Oleellista muutosta mykofenolihapon farmakokinetiikassa ei ole odotettavissa eikä MMF:n annosta ole tarpeen

säättää. Hoidettaessa munuaisten vajaatoimintapotilaita samanaikaisesti gansikloviirilla ja mykofenolaattimofetiililla gansikloviirin annossuosituksia on noudatettava ja potilaita tarkkailtava huolellisesti. Koska sekä MMF että gansikloviiri voivat aiheuttaa neutropeniaa ja leukopeniaa, potilaita tulisi seurata lisääntyvien toksisten vaikutusten varalta.

Tsalsitabiini

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä muutoksia ei ole havaittu gansikloviirin ja tsalsitabiinin yhdistelmähoidossa. Sekä valgansikloviiri että tsalsitabiini voivat aiheuttaa perifeeristä neuropatiaa ja potilaita tulisi siksi seurata tarkasti.

Stavudiini

Stavudiinin ja oraalisen gansikloviirin yhdistelmähoidossa ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

Trimetopriimi

Kliinisesti merkittävää farmakokineettistä yhteisvaikutusta ei ole havaittu annettaessa trimetopriimia yhdessä oraalisen gansikloviirin kanssa. Koska molemmilla lääkkeillä tiedetään olevan myelosuppressiivinen vaikutus, toksisuusriski kasvaa ja siksi näitä kahta lääkettä tulisi käyttää samanaikaisesti vain, jos odotettu hyöty on suurempi kuin mahdollinen riski.

Muut antiretroviraaliset lääkkeet

On epätodennäköistä, että gansikloviirin kliinisesti vaikuttava pitoisuus aiheuttaisi synergiaa tai antagonismia HIV:n replikaation estoon tai että monien antiretroviraalisten lääkkeiden kliinisesti vaikuttavat pitoisuudet aiheuttaisivat synergiaa tai antagonismia CMV:n replikaation estoon. Metaboliset yhteisvaikutukset esim. proteaasinestäjien ja ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien (NNRTI) kanssa eivät ole todennäköisiä, koska P450-entsyymit eivät osallistu valgansikloviirin eivätkä gansikloviirin metaboliaan.

Muita mahdollisia lääkkeiden yhteisvaikutuksia

Toksisuus saattaa lisääntyä, jos valgansikloviiria käytetään samanaikaisesti tai välittömästi ennen tai jälkeen nopeasti jakautuvien solujen replikaatiota estävien lääkkeiden kanssa. Tällaisia nopeasti jakautuvia soluja esiintyy luuytimessä, kiveksissä sekä iholla ja ruoansulatuskanavan limakalvon itukerrossa. Tämänäyttävyyksiä lääkkeitä ovat esim. dapsoni, pentamidiini, flusytosiini, vinkristiini, vinblastiini, adriamysiini, amfoterisiini B, trimetopriimi-sulfayhdistelmät, nukleosidijohdokset ja hydroksiurea.

Koska gansikloviiri erittyy munuaisten kautta (ks. 5.2), toksisuus saattaa lisääntyä annettaessa valgansikloviiria yhdessä lääkkeiden kanssa, jotka voivat vähentää gansikloviirin munuaispuhdistumaa ja siten lisätä altistusta gansikloviirille. Gansikloviirin munuaispuhdistuma voi estyä kahden eri mekanismin kautta: (a) nefrotoksisuus, jonka aiheuttajana ovat esimerkiksi sidofoviiri ja foskarneetti ja (b) kilpailu munuaistiehyiden aktiivisesta erityksestä, aiheuttajana esim. muut nukleosidijohdokset.

Siksi kaikkia näitä lääkkeitä tulisi käyttää yhdessä valgansikloviirin kanssa vain, jos odotettu hyöty on suurempi kuin mahdollinen riski (ks. kohta 4.4).

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

VALCYTE-lääkitystä ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla. VALCYTE:n 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).

VALCYTEä ei tulisi käyttää raskauden aikana, ellei odotettu terapeuttinen hyöty äidille ole suurempi kuin mahdollinen teratogeeninen riski lapselle.

Hedelmällisessä iässä olevia naisia tulisi neuvoa käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana. Miespotilaiden tulisi huolehtia ehkäisystä käyttämällä kondomia VALCYTE-hoidon aikana ja vähintään 90 päivää hoidon jälkeen, ellei raskausriski ole täysin poissuljettu (ks. kohta 5.3).

Gansikloviirin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa, mutta mahdollisuutta, että gansikloviiri erittyy rintamaitoon aiheuttaen vakavia haittavaikutuksia imetettävälle vauvalle, ei voida jättää huomioimatta. Siksi imetys on lopetettava hoidon ajaksi (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Valmisteen vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. VALCYTE:n ja/tai gansikloviirin käytön yhteydessä on raportoitu kouristuskohtauksia, uneliaisuutta, huimausta, ataksiaa ja/tai sekavuustiloja. Nämä oireet voivat esiintyessään vaikuttaa potilaan ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Valgansikloviiri on gansikloviirin esiaste (prodrug), 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. Useimmin raportoidut haittavaikutukset valgansikloviirin käytön yhteydessä ovat neutropenia, anemia ja ripuli.

Verrattuna laskimonsisäiseen gansikloviiriin riski saada ripuli on suurempi valgansikloviirin käytön yhteydessä. Lisäksi neutropenian ja leukopenian riski on isompi valgansikloviirin käytön yhteydessä kuin oraalisena gansikloviirin käytön yhteydessä.

Valgansikloviirihoitoa saavilla CMV-retiniittipotilailla ilmenee vaikeaa neutropeniaa (< 500 ANC/μl) useammin kuin valgansikloviirihoitoa saavilla elinsiirtopotilailla.

Seuraavassa taulukossa on lueteltu raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheys kliinisistä lääketutkimuksista, joissa käytettiin joko valgansikloviiriä, oraalista gansikloviiriä tai laskimonsisäistä gansikloviiriä. Haittavaikutukset kerättiin tutkimuksista, joihin osallistui CMV-retiniittiä sairastavia AIDS-potilaita (aloitus- ja ylläpitohoito) ja elinsiirtopotilaita (CMV-infektion estohoito maksan-, munuaisen- tai sydämensiirtopotilailla). Suluissa ilmoitettu määritelmä (vakava) osoittaa, että haittavaikutus on raportoitu sekä lievänä/kohtalaisena että vakavana/henkeä uhkaavana kyseisessä frekvenssiluokassa.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1000 < 1/100)	Harvinainen (≥1/10000, < 1/1000)
Infektiot		Sammas, sepsis (bakteremia, viremia), selluliitti, virtsatieinfektio		
Veri ja imukudos	(Vakava) neutropenia, anemia	Vakava anemia, (vakava) trombosytopenia, (vakava) leukopenia, (vakava) pansytopenia	Luuydinlama	Aplastinen anemia
Immuuni-			Anafylaktinen	

järjestelmä			reaktio	
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Vähentynyt ruokahalu, anoreksia		
Psyykkiset häiriöt		Masentuneisuus, ahdistuneisuus, sekavuus, epänormaali ajattelukyky	Agitaatio, psykoottinen häiriö	
Hermosto		Päänsärky, unettomuus, dysgeusia (makuhäiriöt), heikentynyt tunto, tuntoharhat, perifeerinen neuropatia, huimaus (vertigoa lukuun ottamatta), kouristukset	Vapina	
Silmät		Makulaarinen ödeema, verkkokalvon irtauma, lasiaisen sisällä liikkuvat kappaleet, kipu silmissä	Näköhäiriö, sidekalvotulehdus	
Kuulo ja tasapainoelin		Korvakipu	Kuurous	
Sydän			Rytmihäiriöt	
Verisuonisto			Hypotensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus	Yskä		
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ylävatsakipu, dyspepsia, ummetus, ilmavaivat, nielemishäiriöt	Pullistunut vatsa, suun haavaumat, pankreatiitti	
Maksa ja sappi		(Vakava) maksan toimintahäiriö, kohonneet seerumin AFOS-, ASAT-arvot	Kohonneet seerumin ALAT-arvot	
Iho ja ihonalainen kudος		Ihottuma, yöhikoilu, kutina	Hiustenlähtö, urtikaria, kuiva iho	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu, lihas-, nivelkipu, lihaskouristukset		
Munuaiset ja virtsatiet		Alentunut kreatiniinipuhdistuma, munuaisten toiminnan heikentyminen	Hematuria, munuaisten vajaatoiminta	
Sukupuolielimet ja rinnat			Miesten infertilitaetti	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit		Väsymys, kuume, vilunväristykset, kipu, rintakipu, huonovointisuus, voimattomuus		
Tutkimukset		Painonlasku, kohonnut seerumin kreatiniiniarvo		

Mahdolliseen henkeä uhkaavaan verenvuotoon voi liittyvä vakava trombosytopenia.

Lapset

Lasten altistumisesta valgansikloviirille on hyvin rajallisesti tietoa (katso myös kohdat 5.1 ja 5.2). Alla olevassa yhteenvedossa esitetään kaikki haittavaikutukset, jotka ilmenivät esiintymistiheydellä > 10 % (hyvin yleinen) kaikilla hoidetuilla lapsipotilailla:

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Anemia, neutropenia
Verisuonisto	Hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Ylempien hengitysteiden infektio
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, pahoinvointi, oksentelu, ummetus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume, siirännäisen hylkimisreaktio

4.9 Yliannostus

Yliannostuskokemukset valgansikloviirin käytöstä

Yhden aikuisen munuaisten vajaatoimintapotilaan luuydintoiminta heikkeni fataalisesti (luuytimen aplasia) hänen käytettyään useamman päivän ajan annosta, joka oli vähintään kymmenen kertaa isompi kuin hänen suositusannoksensa (potilaan kreatiniinipuhdistuma oli pienentynyt).

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

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

Yliannostuskokemukset laskimonsisäisen gansikloviirin käytöstä

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

- *Hematologinen toksisuus*: pansytopenia, luuydinlama, luuytimen aplasia, leukopenia, neutropenia, granulositytopenia
- *Maksatoksisuus*: maksatulehdus, maksan toimintahäiriö
- *Munuaistoksisuus*: hematurian eteneminen munuaisten vajaatoimintapotilaalla, akuutti munuaisten toimintahäiriö, kohonnut kreatiniiniarvo
- *Gastrointestinaalinen toksisuus*: vatsakipu, ripuli, oksentaminen
- *Neurotoksisuus*: yleistynyt vapina, kouristukset

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, ATC-koodi: J05A B14 (virukseen vaikuttavat lääkkeaineet)

Vaikutusmekanismi:

Valgansikloviiri on gansikloviirin L-valiiniesteri (prodrug), joka suun kautta otettuna metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti gansikloviiriksi intestinaalisten ja hepaattisten esteraasien avulla. Gansikloviiri on 2-deoksiganosiinin 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.

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

Gansikloviirin antiviraalinen vaikutus perustuu viruksen DNA-synteesin estämiseen. Estomekanismeja on kahdenlaisia: a) gansikloviiri estää kilpailevasti DNA-polymeraasin katalysoimaa deoksiganosiinitrifosfaatin 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).

Valcyten kliininen antiviraalinen teho on osoitettu äskettäin todetun CMV-retiniitin hoidossa AIDS-potilailla. Tutkimuspotilaista 46 % (32/69) eritti CMV:tä virtsaan tutkimuksen alussa, mutta neljä viikkoa kestäneen VALCYTE-hoidon jälkeen määrä putosi 7 %:iin (4/55).

Kliininen teho

CMV:n aiheuttaman retiniitin hoito:

Potilaita, joilla oli äskettäin todettu CMV:n aiheuttama retiniitti, randomisoitiin kliinisessä tutkimuksessa kahteen ryhmään. He saivat aloitushoitona joko VALCYTEä (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 VALCYTEä annoksella 900 mg vuorokaudessa. VALCYTEä sekä aloitus- että ylläpitohoitona käyttävässä ryhmässä keskimääräinen (mediaani) aika randomisaatiosta taudin etenemiseen oli 226 (160) päivää ja ryhmässä, jossa käytettiin laskimonsisäistä gansikloviiria aloitushoitona ja VALCYTEä ylläpitohoitona, vastaava luku oli 219 (125) päivää.

Sytomegalovirusinfektion estohoito elinsiirtopotilailla:

Kaksoissokkoutettuun, kaksoisplasebo-tekniikalla (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 suolisirrännäisen saaneita potilaita. Tutkimuspotilaat saivat joko VALCYTEä (900 mg kerran vrk:ssa) tai oraalista gansikloviiria (1000 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 % VALCYTE-haarassa (n = 239) verrattuna 15,2 %:iin oraalista gansikloviiria saaneesta haarassa (n = 125). Suurin osa tapauksista ilmeni estolääkityksen lopettamisen jälkeen (100. päivän jälkeen), valgansikloviirihaarassa tapaukset ilmenivät keskimäärin myöhemmin kuin oraalista gansikloviiria saaneesta haarassa. Akuutin hylkimisreaktion ilmaantuvuus ensimmäisten kuuden kuukauden aikana oli valgansikloviiriryhmässä

29,7 % verrattuna 36 %:iin oraalista gansikloviiria saaneessa haarassa. Siirrännäisen menettämisen esiintymistiheys oli 0,8 % molemmissa tutkimushaaroissa.

Kaksoissokkoutettuun, plasebokontroloituun kliiniseen tutkimukseen osallistui 326 munuaisensiirtopotilasta, joilla oli korkea riski sairastua CMV-tautiin (D+/R-). Tutkimuksessa selvitettiin Valcyten tehoa ja turvallisuutta CMV-infektion profylaksiassa hoidon pidentyessä 100:sta päivästä 200:aan päivään siirtoleikkauksesta. Potilaat randomoitiin (1:1) saamaan Valcyte-tabletteja (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 plasebojakso.

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	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 päivää ja 34,2 %:lla potilailla, joita hoidettiin 200 päivää; hoitohaarojen välinen ero oli 14,3 % [3,2 %; 25,3 %].

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

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

Virusresistenssi

Gansikloviirille resistenssejä kantoja voi kehittyä valgansikloviirin pitkäaikaisen käytön jälkeen, kun gansikloviirin monofosforylaatiosta vastaavassa viruksen kinaasigeenissä (UL97) ja/tai viruksen polymeerasigeenissä (UL54) tapahtuu mutaatioita. Virukset, joilla on mutaatioita UL97-geenissä, ovat resistenttejä ainoastaan gansikloviirille, kun taas virukset, joilla on mutaatioita UL54-geenissä ovat resistenttejä gansikloviirille, mutta voivat osoittaa ristiresistenssiä muille viraaliseen polymeerasiin vaikuttaville antiretroviraalisille lääkkeille.

CMV:n aiheuttaman retiniitin hoito:

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

Sytomegalovirusinfektion estohoito elinsiirtopotilailla:

Tutkimus, jossa käytettiin aktiivista vertailuainetta

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

Valgansikloviirihaaran 245 potilaasta tutkittiin näytteitä 50 potilaasta, joilla oli epäilty CMV-infektio. Näytteistä ei löydetty resistenssimutaatioita. Vertailevassa, oraalista gansikloviiria saaneessa haarassa oli yhteensä 127 potilasta. Epäilty CMV-infektio todettiin 29 potilaalla, ja heistä otetuista näytteistä löydettiin kaksi gansikloviiriresistenttiä mutaatiota. Resistenssin esiintymistiheys oli näin ollen 6,9 %.

Tutkimus, jossa estohoitoa pidennettiin 100:sta päivästä 200:aan päivään siirtoleikkauksen jälkeen
Genotyypianalyysi tehtiin 72 potilaalta eristetyille UL54- ja UL97-geeneille. Potilaat täyttivät resistenssianalyysin kriteerit, jotka olivat positiivinen viruskuorma (> 600 kopiota/ml) estohoidon päättyessä ja/tai varmistettu CMV-tauti enimmillään 12 kuukautta (52 viikkoa) elinsiirtoleikkauksen jälkeen. Molemmissa hoitoryhmissä kolmella potilaalla oli gansikloviiriresistenssiin liittyviä tunnettuja mutaatioita.

Lapset

Farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta selvittävässä faasin II tutkimuksessa elinsiirron saaneille lapsipotilaille (iältään 4 kuukautta – 16 vuotta, n = 63) annettiin valgansikloviiria kerran vuorokaudessa 100 päivän ajan tietyn annostuskaavan 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 raportoidut (ks. kohta 4.8). Tutkimustulokset ovat liian rajalliset, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä tehosta tai antaa annostussuosituksia lapsipotilaille.

Toisessa 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. Tätä hoitomallia ei nykyisellään suositella valgansikloviirille. Tutkimusasettelu ja -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.

Imeytyminen

Valgansikloviiri on gansikloviirin esiaste (prodrug), joka imeytyy hyvin maha-suolikanavasta ja metaboloituu nopeasti ja tehokkaasti gansikloviiriksi suolen seinämässä ja maksassa.

Valgansikloviirin systeeminen altistus on lyhytaikaista ja pientä. Valgansikloviirista saadun

gansikloviirin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 60 % koko tutkitussa potilasaineistossa ja saavutettu gansikloviirialtistus vastaa laskimonsisäisellä gansikloviirilla saatua (ks. alla).

HIV- ja CMV-positiivisille potilaille annettu valgansikloviiri:

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

Muuttuja	Gansikloviiri (5 mg/kg, i.v.) n = 18	Valgansikloviiri (900 mg, p.o.) n = 25	
		Gansikloviiri	Valgansikloviiri
AUC(0-12 h) (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 (mitattu kyknä pidentää CMV:n aiheuttaman retiniitin etenemiseen kuluva-aikaa) ja systeemisen altistuksen (AUC) välillä on havaittu korrelaatio.

Elinsiirtopotilaille annettu valgansikloviiri:

Elinsiirtopotilaiden vakaan tilan systeeminen altistus päivittäisen, suun kautta otetun gansikloviiri- ja valgansikloviiriannostelun jälkeen:

Muuttuja	Gansikloviiri (1000 mg x 3/vrk) n = 82	Valgansikloviiri (900 mg kerran vrk:ssa) n = 161
		Gansikloviiri
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 samanlainen sydämen-, munuaisen- ja maksansiirtopotilailla kreatiniinipuhdistuman mukaisesti säädetyn, suun kautta otetun valgansikloviiriannoksen jälkeen.

Oraaliliuksena annetun valgansikloviiriannoksen jälkeen saavutetaan samanlainen gansikloviirin systeeminen altistus kuin tablettiannostelun jälkeen.

Ruoan vaikutus:

Annoksen verrannollisuutta gansikloviirin AUC-arvoon tutkittiin antamalla ruokailun yhteydessä valgansikloviiriannoksia, jotka vaihtelivat 450 mg:sta 2625 mg:aan. Valgansikloviirin suositusannos 900 mg otettuna ruokailun yhteydessä nosti sekä gansikloviirin keskimääräistä AUC₂₄-arvoa (noin 30 %) että C_{max}-arvoa (noin 14 %) verrattuna paastotilanteeseen. Myös gansikloviirialtistuksen yksilöllinen vaihtelu pienenee, kun VALCYTE otetaan ruokailun yhteydessä. Kliinisisä tutkimuksissa VALCYTE otettiin vain ruoan kanssa. Siksi VALCYTE suositellaan otettavaksi aterian yhteydessä (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Koska valgansikloviiri muuttuu nopeasti gansikloviiriksi, valgansikloviirin sitoutumisastetta plasman proteiineihin ei ole määritetty. Gansikloviiri sitoutuu plasman proteiineihin 1–2-prosenttisesti pitoisuuksilla 0,5–51 µg/ml. Gansikloviirin vakaan tilan (steady state) jakautumistilavuus oli laskimonsisäisen annon jälkeen 0,680 ± 0,161 l/kg (n = 114).

Metabolia

Valgansikloviiri metaboloituu nopeasti ja laajasti gansikloviiriksi; muita metaboliitteja ei ole löydetty. Suun kautta otetun radioaktiivisen gansikloviirin kerta-annoksen (1000 mg) jälkeen ulosteesta tai virtsasta ei havaittu metaboliitteja, joiden radioaktiivisuusaste oli yli 1-2 %.

Eliminaatio

Valcyte-annoksen jälkeen valgansikloviiri poistuu elimistöstä gansikloviirina pääasiassa munuaisissa tapahtuvan glomerulusfiltraation ja aktiivisen tubulaarisen erittymisen kautta. Munuaispuhdistuman osuus gansikloviirin systeemisestä puhdistumasta on 81,5 % ± 22 % (n = 70). Post hoc -analyysin

mukaan (Bayesin menetelmä) keskimääräinen näennäinen puhdistuma on $14,05 \pm 4,13$ l/tunti potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on yli 60 ml/min. Munuaisten vajaatoimintapotilailla vastaavat arvot ovat $8,46 \pm 1,67$ l/tunti (kreatiniinipuhdistuma on 40–60 ml/min) ja $7,00 \pm 1,08$ l/tunti (kreatiniinipuhdistuma 25–40 ml/min).

HIV- ja CMV-seropositivisissa potilaissa valgansikloviirista saadun gansikloviirin puoliintumisaika on $4,1 \pm 0,9$ tuntia.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Valgansikloviirin poistuminen gansikloviirina hidastuu, ja munuaispuhdistuma pienenee munuaisten vajaatoimintapotilaalla. Vastaavasti lääkkeen terminaalivaiheen puoliintumisaika pitenee. Tästä syystä annosta on tarpeen säätää potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Hemodialyysihoitoa saavat potilaat

Hemodialyysipotilaille suositellaan VALCYTE jauhetta oraaliliuosta varten, jotta annos voitaisiin sovittaa yksilöllisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

VALCYTEN 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.

Pediatriset potilaat

Farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta selvittävässä faasin II tutkimuksessa elinsiirron saaneille lapsipotilaille (iältään 4 kuukautta – 16 vuotta, $n = 63$) annettiin valgansikloviiria kerran vuorokaudessa 100 päivän ajan. Farmakokineettiset parametrit olivat samankaltaiset siirrännäisestä ja iästä riippumatta ja verrattavissa aikuisten parametreihin. Populaation farmakokineettinen mallinnus viittasi siihen, että biologinen hyötyosuus olisi noin 60 %. Sekä kehon pinta-ala että munuaisten toiminta vaikuttivat myönteisesti puhdistumaan. Keskimääräinen kokonaispuhdistuma oli 5,3 l/h (88,3 ml/min) potilaalla, jonka kreatiniinipuhdistuma oli 70,4 ml/min. Seuraavassa taulukossa esitetään tutkittujen ikäryhmien C_{max} -, $t_{1/2}$ - ja AUC-arvojen keskiarvot (\pm keskihajonta) verrattuina aikuisten arvoihin:

PK-muuttuja	Aikuiset*		Lapset	
	≥ 18 -vuotiaat ($n=160$)	≤ 2 -vuotiaat ($n=17$)	$> 2 - < 12$ - vuotiaat ($n=21$)	≥ 12 -vuotiaat ($n=25$)
AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$46,3 \pm 15,2$	$64,3 \pm 29,2$	$59,2 \pm 15,1$	$50,3 \pm 15,0$
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$5,3 \pm 1,5$	$10,3 \pm 3,3$	$9,4 \pm 2,7$	$8,0 \pm 2,4$
Clearance (L/h)	$12,7 \pm 4,5$	$2,5 \pm 2,4$	$4,5 \pm 2,9$	$6,4 \pm 2,9$
$t_{1/2}$ (h)	$6,5 \pm 1,4$	$3,1 \pm 1,4$	$4,1 \pm 1,3$	$5,5 \pm 1,1$

* Poimittu tutkimusraportista PV 16000

Valcyten kerran päivässä annetun annoksen suuruus perustui kehon pinta-alaan (BSA, body surface area) ja kreatiniinipuhdistumaan ja se laskettiin modifioitua Schwartzin kaavaa käyttämällä seuraavan yhtälön mukaan:

Lasten annos (mg) = $7 \times \text{BSA} \times \text{CrCl}$ (laskettiin modifioitua Schwartzin kaavaa käyttämällä)

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

$$\text{Schwartzkreatiniinipuhdistuma (ml/min/1.73m}^2) = \frac{k \times \text{paino(cm)}}{\text{plasmankreatininini (mg/dl)}}$$

jossa, muuttujalle k annettiin seuraavat arvot: alle 2-vuotiaille potilaille k= 0,45; 2– < 13-vuotiaille pojille ja 2–16-vuotiaille tytöille k = 0,55 sekä 13–16-vuotiaille pojille k = 0,7.

Annos ei saanut ylittää aikuisten annosta 900 mg. Jos Schwartzin kaavan mukaan laskettu kreatiniinipuhdistuma-arvo ylitti 150 ml/min/1,73m², yhtälössä sallittu enimmäisarvo oli 150 ml/min/1,73m². Huomioitavaa on, että lasten annoksen suuruus määriteltiin vain farmakokineettisten parametrien mukaan. Näin ollen tutkimuksia annostasojen tehon ja turvallisuuden varmentamiseksi ei ole tehty (ks. kohta 5.1).

Gansikloviirin farmakokineetiikkaa arvioitiin myös 24 vastasyntyneellä (iältään 8–34 päivää), joilla oli oireinen synnynnäinen CMV-infektio. Kaikki potilaat saivat laskimonsisäistä gansikloviiria annostuksella 6 mg/kg 2:sti vuorokaudessa. Sen jälkeen potilaat hoidettiin oraalisella valgansikloviirilla (jauhe oraaliliuosta varten). Annosvaihtelu oli 14 mg/kg - 20 mg/kg 2:sti vuorokaudessa. Valgansikloviiriliuoksen annos 16 mg/kg 2:sti vuorokaudessa johti vastasyntyneillä samanlaiseen alistukseen, joka aikaansaatii laskimonsisäisellä annoksella 6 mg/kg 2:sti vuorokaudessa. Saavutettu gansikloviirialtistus oli myös samankaltainen kuin aikuisten laskimonsisäisellä annoksella 5 mg/kg saavutettu. Seuraavassa taulukossa esitetään AUC-, C_{max}- ja t_{1/2}-arvojen keskiarvot (± keskihajonta) verrattuna aikuisten arvoihin:

PK-muuttuja	Vastasyntyneet		
	Aikuiset 5 mg/kg GAN kerta-annos (n=8)	6 mg/kg GAN 2:sti vrk:ssa (n=19)	16 mg/kg VAL 2:sti vrk:ssa (n=19)
AUC _{0-∞} (mg.h/l)	25,4 ± 4,32	-	-
AUC _{12h} (mg.h/l)	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1
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

GAN = Gansikloviiri, i.v.

VAL = Valgansikloviiri, oraalinen

Vastasyntyneillä saatiin farmakokineettisen mallinnuksen perusteella seuraavat tyypilliset arvot: puhdistuma (l/h) 0,146 x paino^{1.68}, jakautumistilavuus (l) 1,15 x paino ja biologinen hyötyosuus 54 %. Tutkimustulokset ovat liian rajalliset, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä tehosta tai antaa annostussuosituksia CMV-infektiosta kärsiville lapsipotilaille.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Valgansikloviiri on gansikloviirin esiaste (prodrug) ja siksi gansikloviirilla havaitut vaikutukset koskevat myös valgansikloviiria. Prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa valgansikloviirin toksisuus oli samanlainen kuin gansikloviirilla ja sitä ilmeni gansikloviirialtistustasoilla, jotka olivat vastaavat tai alemmat kuin ihmisille annetut induktioannokset.

Nämä löydökset olivat gonadotoksisuus (kivessolujen vähentyminen) ja nefrotoksisuus (uremia, soludegeneraatio), molemmat palautumattomia. Lisäksi havaittiin palautuvaa myelotoksisuutta (anemia, neutropenia, lymfosytopenia) ja ruoansulatuskanavan toksisuutta (limakalvonekroosi).

Lisätutkimuksissa on todettu, että gansikloviiri on mutageeninen, karsinogeeninen, teratogeeninen, embryotoksinen ja aspermatogeeninen (vähentää miesten hedelmällisyyttä). Lisäksi valgansikloviiri alentaa naisten hedelmällisyyttä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Povidoni
Fumaarihappo
Natriumbentsoaatti (E211)
Sakkariinatrium
Mannitoli

Tutti frutti –makuaine:
Maltodekstriini (maissi)
Propyleeniglykoli
Arabikumi (E414)
Luontaisen kaltaisia makeutusaineita koostuen pääosin banaani-, ananas- sekä persikkamakuaineista.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Jauhe oraaliliuosta varten: 2 vuotta.
Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos: 49 vuorokautta. Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Pakkaus sisältää 100 ml:n ruskean lasipullon, jossa on lapsiturvallinen muovinen kierrekorkki ja välikappale (adapteri). Pakkauksessa on lisäksi muovipussi, jossa on kaksi annosasteikolla varustettua mittaruiskua (annokset 25 mg:n välein 500 mg:aan asti).

Jokainen pullo sisältää 12 g jauhetta oraaliliuosta varten. Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen liuoksen tilavuus on 100 ml, josta vähintään 88 ml on käytettävissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Koska VALCYTEä pidetään ihmisille potentiaalisena teratogeenisena ja karsinogeenisena aineena, varovaisuutta tulisi noudattaa käsiteltäessä jauhetta ja valmista liuosta (ks. kohta 4.4). Vältä jauheen ja liuoksen hengittämistä tai joutumista suoraan iholle tai limakalvoille. Jos ainetta joutuu iholle tai limakalvoille, altistunut kohta on pestävä huolellisesti vedellä ja saippualla. Jos jauhetta tai liuosta on joutunut silmiin, ne huuhdellaan huolellisesti vedellä.

Ennen lääkkeen luovuttamista potilaalle on suositeltavaa, että VALCYTE-jauhe oraaliliuosta varten sekoitetaan käyttövalmiiksi apteekissa.

Oraaliliuoksen valmistaminen

1. Mittaa 91 ml vettä asteikolla varustettuun mittalasiin.
2. Poista lapsiturvallinen korkki, lisää vesimäärä pulloon, sulje pullo lapsiturvallisella korkilla. Ravista suljettua pulloa, kunnes jauhe on liennut ja muodostanut kirkkaan, värittömän tai rusehtavan liuoksen.

3. Poista lapsiturvallinen korkki ja aseta pullon välikappale pullonkaulaan.
4. Sulje pullo tiukasti lapsiturvallisella korkilla (pullon välikappaleen päälle). Tämä varmistaa välikappaleen paikalleen asettumisen oikein pullon suuhun ja lapsiturvallisen korkin toimivuuden.
5. Kirjoita käyttövalmiin liuoksen kesto aika pullon etikettiin (ks. 6.3).

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Roche Oy, PL 12, 02181 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

22935

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.5.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.8.2011

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen Fimean kotisivuilta www.fimea.fi.