

# VALMISTEYHTEENVETO

## 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).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää yhteensä 0,188 mg/ml natriumia.

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 aikuisille AIDS-potilaille.

Valcyte on tarkoitettu sytomegalovirusinfektion estohoitoon CMV-negatiivisille elinsiirron saaneille aikuisille ja lapsille (syntymästä 18 vuoden ikäisiin), jotka ovat saaneet siirännäisen CMV-positiiviselta luovuttajalta.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

**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.

### Sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttaman retiniitin hoito

*Aikuispotilaat*

*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.

Ylläpitohoidon kesto pitäisi päättää yksilöllisesti.

#### *Pediatriset potilaat*

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

### **CMV-infektion estohoito elinsiirtopotilailla**

#### *Aikuispotilaat*

Munuaisensiirtopotilaille suositeltu annos on 900 mg 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).

Muun elinsiirteen kuin munuaisten saaneille elinsiirtopotilaille suositeltu annos on 900 mg kerran vuorokaudessa alkaen 10 päivän kuluessa elinsiirtoleikkauksesta ja jatkuen siihen saakka, kunnes leikkauksesta on kulunut 100 päivää.

#### *Pediatriset potilaat*

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatriisille munuaisensiirtopotilaille lääkitys on aloitettava suositusannoksella (7 x BSA x Pt-Krea-Cl) 10 päivän kuluessa elinsiirtoleikkauksesta ja jatkuen siihen saakka, kunnes leikkauksesta on kulunut 200 päivää.

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

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

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

### Erityisiä annostusohjeita

#### *Pediatriiset potilaat:*

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

#### *Iäkkäät potilaat:*

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

#### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat:*

Seerumin kreatiniinipitoisuutta tai arvioitua 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 kreatiinista seuraavan kaavan mukaan:

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

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

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 (kreatiinipuhdistuma < 10 ml/min) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2), annossuosituksia annetaan edellä olevassa taulukossa.

*Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat:*

Valcyten turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettumaksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

*Vaikeaa leukopeniaa, neutropeniaa, anemiaa, trombosytopeniaa ja pansytopeniaa sairastavat potilaat:*

Ks. kohta 4.4 ennen hoidon aloittamista. Jos verisolujen määrä laskee huomattavasti 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).

*Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet*

Valcyte-jauhe oraaliliuosta varten on sekoitettava ennen suun kautta ottamista. Pakkauksessa on kaksi mittaruiskua, joissa on annosasteikko 25 mg:n välein 500 mg:aan asti. Mittaruiskun käyttöä suositellaan. Ks. kohdista 4.4 ja 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Valcyte on vasta-aiheista potilaille, jotka ovat yliherkkiä valgansikloviirille, gansikloviirille tai jollekin valmisteen sisältämälle apuaineelle lueteltuna kohdassa 6.1.

Valcyte on vasta-aiheista imetyksen aikana, ks. kohta 4.6.

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

#### Ristiyliherkkyys

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

#### Varoimen ennen käsittelyä

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 (ks. kohta 6.6).

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

Ennen valgansikloviirihoidon aloitusta potilaalle on kerrottava, että lääkkeen käyttö saattaa vahingoittaa sikiötä. Eläinkokeissa on havaittu, että gansikloviiri on mutageeninen, teratogeeninen, karsinogeeninen ja alentaa hedelmällisyyttä. Ihmisille annettuna Valcyteä on siksi pidettävä potentiaalisena teratogeenisena ja karsinogeenisena aineena, joka mahdollisesti aiheuttaa sikiön epämuodostumia ja syöpää (ks. kohta 5.3). Kliinisten ja non-kliinisten tutkimusten perusteella pidetään lisäksi todennäköisenä, että Valcyte ehkäisee spermatogeneesin väliaikaisesti tai pysyvästi. Hedelmällisessä iässä olevia naisia tulisi neuvoa käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 30 vuorokauden ajan hoidon jälkeen. Miesten tulisi huolehtia ehkäisystä käyttämällä kondomia Valcyte-hoidon aikana ja vähintään 90 päivää hoidon jälkeen, ellei raskausriski ole täysin poissuljettu (ks. kohdat 4.6, 4.8 ja 5.3).

Pitkäaikaisessa käytössä valgansikloviiri voi olla karsinogeeninen ja aiheuttaa lisääntymistoksisuutta.

#### Luuydinlama

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

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

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 säännöllisesti hoidon aikana. Lisääntynyt hematologinen seuranta voi olla aiheellista potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, ja myös pediatriisilla potilailla. Seuranta tehdään vähintään joka kerta kun potilas käy elinsiirtoklinikalla. Hoitoa hematopoeettisilla kasvutekijöillä ja/tai hoidon keskeytystä harkitaan potilaille, joilla on vaikea leukopenia, neutropenia, anemia ja/tai trombosytopenia (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

#### Muiden lääkkeiden käyttö

Kouristuskohauksia 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.

#### Niukkasuolainen ruokavalio

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

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

#### *Didanosini*

Plasman didanosinipitoisuuksien havaittiin suurentuneen johdonmukaisesti yhdistelmähoidossa laskimonsisäisesti annetun 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 didanosinista 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*

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

#### *Tsidovudiini*

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

#### *Muut mahdolliset lääkkeiden yhteisvaikutukset*

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

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

### Ehkäisy miehille ja naisille

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

### Raskaus

Valcyten turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole varmistettu. Valcyten 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 terapeutinen hyöty äidille ole suurempi kuin mahdollinen teratogeeninen riski sikiölle.

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

Valcyte-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 Valcyte-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.

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

## **4.8 Haittavaikutukset**

### ***a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto***

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. Sen vuoksi edempänä olevassa haittavaikutustaulukossa mainitaan laskimoon annettavan tai suun kautta (lääkemuoto ei enää saatavissa) otettavan gansikloviirin tai valgansikloviirin käytössä raportoidut haittavaikutukset.

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

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

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

### **b. Haittavaikutustaulukko**

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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



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

<b>Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintyvyysluokka</b>
Vatsakipu	
Ruoansulatushäiriöt	Yleinen
Ilmavaivat	
Ylävatsakipu	
Ummetus	
Suun haavaumat	
Nielemishäiriöt	
Vatsan pingottuneisuus	
Haimatulehdus	
<b><i>Maksa ja sappi:</i></b>	
Kohonnut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus	Yleinen
Maksan toimintahäiriö	
Kohonnut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus	
Kohonnut alaniiniaminotransferaasipitoisuus	
<b><i>Iho ja ihonalainen kudos:</i></b>	
Dermatiitti	Hyvin yleinen
Yöhikoilu	Yleinen
Kutina	
Ihottuma	
Hiustenlähtö	
Kuiva iho	Melko harvinainen
Urtikaria	
<b><i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i></b>	
Selkäkipu	Yleinen
Lihassärky	
Nivelsärky	
Lihaskrampit	
<b><i>Munuaiset ja virtsatie:</i></b>	
Munuaisten vajaatoiminta	Yleinen
Vähentynyt munuaisten kreatiniinipuhdistuma	
Kohonnut veren kreatiniinipitoisuus	
Munuaisten vajaatoiminta	Melko harvinainen
Hematuria	
<b><i>Sukupuolielimet ja rinnat:</i></b>	
Miehen hedelmättömyys	Melko harvinainen
<b><i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i></b>	
Kuume	Hyvin yleinen
Upumus	
Injektiokohdan reaktiot	Yleinen

<b>Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintyvyysluokka</b>
Kipu	
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 neutrofiilimäärän perusteella. Neutropenia ilmaantuu tavallisesti aloitushoidon ensimmäisellä tai toisella viikolla. Solumäärä normalisoituu tavallisesti 2–5 päivän kuluessa siitä, kun lääkkeen käyttö on lopetettu tai annosta on pienennetty (ks. kohta 4.4).

#### *Trombosytopenia*

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

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

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

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

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

#### **c. *Pediatriset potilaat***

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

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

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

Valgansikloviirialtistuksen pidentämiseen munuaissiirteen saaneilla pediatriassa potilailla enintään 200 vuorokauteen ei liittynyt haittavaikutusten ilmaantuvuuden yleistä lisääntymistä. Vaikea-asteisen neutropenian ( $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ) ilmaantuvuus oli suurempi pediatriassa 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).

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

#### Yliannostuskokemukset valgansikloviirin ja laskimonsisäisen gansikloviirin käytöstä

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

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

- *Hematologinen toksisuus*: luuydinlama, mukaan lukien pansytopenia, luuytimen vajaatoiminta, leukopenia, neutropenia, granulositypenia
- *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: Systemiset viruslääkkeet, nukleosidit ja nukleotidit lukuun ottamatta käänteiskopioijan estäjiä, ATC-koodi: J05A B14 (virukseen vaikuttavat lääkeaineet)

### Vaikutusmekanismi:

Valgansikloviiri on gansikloviirin L-valiiniesteri (prodrug), 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.

Sytomegaloviruksen infektoimissa soluissa viruksen proteiinkinaasi 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 solunulkoisen 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 deoksiguanosiinitrifosfaatin liittymistä DNA:han ja b) gansikloviiritrifosfaatti liittyy viruksen DNA:han, jolloin DNA-ketjun pidentyminen loppuu tai on hyvin vähäistä.

### Antiviraalinen vaikutus

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

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 ja turvallisuus

#### Aikuiset potilaat

##### *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 suolisiirännäisen 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 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, plasebokontrolloituun 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 osuus<sup>1</sup>, 12 kuukautta ITT-populaatio<sup>A</sup>

	<b>Valgansikloviiri</b> <b>900 mg kerran</b> <b>vrk:ssa</b> <b>100 päivää</b> <b>(N = 163)</b>	<b>Valgansikloviiri</b> <b>900 mg kerran</b> <b>vrk:ssa</b> <b>200 päivää</b> <b>(N = 155)</b>	<b>Hoitoryhmien</b> <b>välinen ero</b>
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 %]

<sup>1</sup> CMV-infektio määritetään joko oireisena CMV-infektiona tai CMV-lyököksenä kudoksista.

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

<sup>A</sup> 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. Munuaissiirteeseen eloonjääminen ja akuutin, biopsialla varmistetun hylkäämisreaktion esiintyminen oli samankaltainen molemmissa ryhmissä. Munuaissiirteeseen 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 siirteeseen 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 resistenttejä kantoja voi kehittyä valgansikloviirin pitkäaikaisen käytön jälkeen, kun gansikloviirin monofosforylaatiosta vastaavassa viruksen kinaasigeenissä (UL97) ja/tai viruksen polymeraasigeenissä (UL54) tapahtuu mutaatioita. Gansikloviiriresistenssiin liittyvistä substituutioista on kliinisissä isolaateissa raportoitu yleisimmin seitsemän säännömukaista UL97-substituutiota: M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W. Virukset, joilla on mutaatioita UL97-geenissä, ovat resistenttejä ainoastaan gansikloviirille, kun taas virukset, joilla on mutaatioita UL54-geenissä ovat resistenttejä gansikloviirille, mutta voivat osoittaa ristiresistenssiä muille viraaliseen polymeraasiin vaikuttaville antiretroviraalisille lääkkeille.

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

Genotyyppianalyysi 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 genotyyppianalyysillä, 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

Genotyyppianalyysi 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.

#### Pediatriset potilaat

##### *CMV-retiniitin hoito*

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

##### *Elinsiirtopotilaiden CMV-taudin estohoito*

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

Siedettävyyttä selvittäneessä faasin IV tutkimuksessa pediatriisilla munuaissiirtopotilailla (iältään 1–16 vuotta, n = 57), jotka saivat valgansikloviiria kerran päivässä enintään 200 päivän ajan annostuskaavan

(ks. kohta 4.2) mukaan laskettuina annoksina, CMV-taudin ilmaantuvuus oli vähäistä. Seuranta-aika hoidon jälkeen oli 24 viikkoa. CMV-infektion D/R-serologiastatus oli lähtötilanteessa 45 %:lla potilaista D+/R+, 39 %:lla potilaista D+/R-, 7 %:lla potilaista D-/R+, 7 %:lla potilaista D-/R- ja 2 %:lla potilaista ND/R+. CMV-viremiaa raportoitiin 3 potilaalla ja CMV-oireyhtymätapausta epäiltiin yhdellä potilaalla, mutta sitä ei varmistettu keskuslaboratoriossa CMV PCR -analyysillä. Havaitut haittavaikutukset olivat luonteeltaan samankaltaisia kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8).

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

Farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta selvittäneessä faasin I tutkimuksessa sydämensiirtopotilailla (iältään 3 viikosta 125 päivään, n = 14), jotka saivat yhden kerta-annoksen valgansikloviiria kerran päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä 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 esiaste (prodrug), 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).

*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 <sub>max</sub> (µg/ml)	10,4 ± 4,9	6,7 ± 2,1	0,18 ± 0,06

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

*Elinsiirtopotilaille annettu valgansikloviiri:*

Elinsiirtopotilaiden vakaan tilan systeeminen altistus päivittäisen, 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 <sub>max</sub> (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:*

Valgansikloviirin suositusannos 900 mg otettuna ruokailun yhteydessä nosti sekä gansikloviirin keskimääräistä AUC<sub>24</sub>-arvoa (noin 30 %) että C<sub>max</sub>-arvoa (noin 14 %) verrattuna paastotilanteeseen. Myös gansikloviiriannostuksen yksilöllinen vaihtelu pienenee, kun Valcyte otetaan ruokailun yhteydessä. Kliinisissä 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. Gansikloviirin vakaan tilan (steady state) jakautumistilavuus 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-selkäydinnesteeseen. Gansikloviiripitoisuuksilla 0,5–51 µg/ml plasman proteiineihin sitoutui 1–2 %.

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

#### *Pediatriset potilaat*

Farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta selvittävässä faasin II tutkimuksessa elinsiirteiden saaneille lapsipotilaille (iältään 4 kuukautta – 16 vuotta, n = 63) annettiin valgansikloviiria kerran vuorokaudessa 100 päivän ajan. Farmakokineettiset parametrit olivat samankaltaiset siirännäisestä 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.

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

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

Seuraavassa taulukossa esitetään yhteenveto näissä kahdessa tutkimuksessa mallin perusteella arvioituista gansikloviirin  $AUC_{0-24h}$ -arvoista sekä  $AUC_{0-24h}$ ,  $C_{max}$ , CL- ja  $t_{1/2}$ -arvojen keskiarvoista ja keskihajonnasta tutkituissa pediatristen potilaiden ikäryhmissä verrattuna 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)
$AUC_{0-24h}$ (µg·h/ml)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
$AUC_{0-24h}$ -arvon vaihteluväli	15,4–116,1	34–124	34–152	36–108	22–93
$C_{max}$ (µg/ml)	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
Puhdistuma (l/h)	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
$t_{1/2}$ (h)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

\* Poimittu tutkimusraportista PV 16000

Edellä kuvattu Valcyten kerran päivässä annetun annoksen suuruus perustui kummassakin tutkimuksessa kehon pinta-alaan (BSA, body surface area) ja kreatiniinipuhdistumaan (Pt-Krea-Cl) ja se laskettiin kohdassa 4.2 esitetyn annoslaskukaavan mukaan.

Gansikloviirin farmakokinetiikkaa arvioitiin valgansikloviirin antamisen jälkeen kahdessa tutkimuksessa myös oireista synnyttäistä CMV-tautia sairastavilla vastasyntyneillä ja imeväisillä. Ensimmäisessä tutkimuksessa 24 vastasyntynyttä (iältään 8–34 päivää) sai laskimonsisäistä gansikloviiria annostuksella 6 mg/kg 2:sti vuorokaudessa. Sen jälkeen potilaat hoidettiin oraalilla valgansikloviirilla (jauhe oraaliuosta varten). Annosvaihtelu oli 14 mg/kg – 20 mg/kg 2:sti vuorokaudessa, ja hoidon kokonaiskesto oli 6 viikkoa. 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.

Toisessa tutkimuksessa 109 vastasyntynyttä (iältään 2–30 päivää) sai 16 mg/kg valgansikloviiria jauheena oraaliuosta varten kaksi kertaa päivässä 6 viikon ajan, minkä jälkeen näistä 109 tutkimukseen mukaan otetusta potilaasta 96 satunnaisesti jatkamaan valgansikloviirihoitoa tai saamaan lumelääkettä 6 kuukauden ajan. Keskimääräinen AUC<sub>0-12h</sub>-arvo oli kuitenkin pienempi verrattuna ensimmäisen tutkimuksen AUC<sub>0-12h</sub>-arvoihin. Seuraavassa taulukossa esitetään AUC-, C<sub>max</sub>- ja t<sub>1/2</sub>-arvojen keskiarvot (± keskihajonta) verrattuina aikuisten arvoihin:

PK-muuttuja	Aikuiset	Pediatriiset potilaat (vastasyntyneet ja imeväiset)		
	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 <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC <sub>0-12h</sub> (µg·h/mL)	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C <sub>max</sub> (µg/ml)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	-
t <sub>1/2</sub> (h)	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0,55	2,98 ± 1,26	2,98 ± 1,12

GAN = Gansikloviiri, i.v.

VAL = Valgansikloviiri, oraalinen

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

#### *Iäkkäät potilaat*

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

#### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

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

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

Arvioitu kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	N	Näennäinen puhdistuma (ml/min),	AUC <sub>last</sub> (µg·h/ml), keskiarvo ± keskihajonta	Puoliintumisaika (tuntia), keskiarvo ± keskihajonta
---	---	---------------------------------	---	---

		<b>keskiarvo ± keskihajonta</b>		
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).

#### *Hemodialyysihoidon saavat potilaat*

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

#### *Maksansiirtopotilaat joiden tila on vakaa*

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

#### *Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

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

#### *Kystistä fibroosia sairastavat potilaat*

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Valgansikloviiri on gansikloviirin esiaste (prodrug) ja siksi gansikloviirilla havaitut vaikutukset koskevat myös valgansikloviiria. Valgansikloviirin toksisuus oli turvallisuutta koskeneissa prekliinisissä tutkimuksissa sama kuin gansikloviirilla on todettu. Toksisuutta ilmaantui ihmisen käyttämästä induktioannoksesta aiheutuvaan altistukseen nähden verrannollisella tai pienemmällä altistuksella.

Tällaisia löydöksiä olivat gonadotoksisuus (kivessolukato) ja munuaistoksisuus (uremia, solujen rappeutuminen), jotka olivat korjautumattomia, sekä luuydintoksisuus (anemia, neutropenia, 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 spermatogeneesiä (eli heikentää miehen hedelmällisyyttä) ja vähentää naisten hedelmällisyyttä. Eläimistä saadut tiedot osoittavat, että gansikloviiri erittyy imettävien rottien maitoon.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Povidoni  
Fumaarihappo  
Natriumbentsoaatti (E 211)  
Sakkariinatrium  
Mannitoli

Tutti frutti -makuaine:  
Maltodekstriini (maissi)  
Propyleeniglykoli  
Arabikumi (E 414)  
Luontaisen kaltaisia makeutusaineita koostuen pääosin banaani-, ananas- sekä persikkamakuaineista.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

Jauhe oraaliliuosta varten: 3 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 polypropeeninen lapsiturvallinen kierrekorkki ja polyeteenistä valmistettu tiiviste sekä polyeteenistä valmistettu välikappale (adapteri). Pakkauksessa on lisäksi muovipussi, jossa on kaksi polypropeenista valmistettua 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.

Pakkauskoko: yksi 12 g jauhetta sisältävä pullo.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Koska Valcytea pidetään ihmisille potentiaalisena teratogeenisena ja karsinogeenisena aineena, varovaisuutta tulisi noudattaa käsiteltäessä jauhetta ja valmistaa 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).

Kertakäyttökäsineitä suositellaan käytettäväksi valmistuksen aikana ja pyyhkiessä pullon/suojakorkin ulkopintaa sekä pöydän pintaa valmistuksen jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Roche Oy, PL 12, 02181 Espoo

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

22935

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.toukokuuta 2008

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17. lokakuuta 2013

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.6.2018

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen Fimean kotisivuilta [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).