

## PRODUKTRESUMÉ

for

### Valcyte, filmovertrukne tabletter

**0. D.SP.NR.**  
21231

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**  
Valcyte

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**  
Hver tablet indeholder 496,3 mg valganciclovir hydrochlorid svarende til 450 mg valganciclovir (som fri base).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

**3. LÆGEMIDDELFORM**  
Filmovertrukne tabletter

Lyserøde, konvekse ovale filmovertrukne tabletter, præget med "VGC" på den ene side og med "450" på den anden.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**  
Valcyte er indiceret til initial- og vedligeholdelsesbehandling af cytomegalovirus (CMV) retinitis hos patienter med erhvervet immundefekt syndrom (AIDS).

Valcyte er indiceret til forebyggelse af CMV-sygdom hos CMV-negative patienter, der er transplanteret med et organ fra en CMV-positiv donor.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**  
**Advarsel – For at undgå overdosering er det vigtigt nøje at overholde de anbefalede doser, se pkt. 4.4 og 4.9.**

Valganciclovir metaboliseres hurtigt og ekstensivt til ganciclovir efter oral administration. Oral valganciclovir 900 mg to gange daglig er terapeutisk ækvivalent med i.v. ganciclovir 5 mg/kg to gange daglig.

## Standarddosering hos voksne

### *Initialbehandling af CMV-retinitis:*

Den anbefalede dosis til patienter med aktiv CMV-retinitis er 900 mg valganciclovir (to Valcyte tabletter á 450 mg) to gange daglig i 21 dage, og den bør om muligt indtages sammen med føde. Længerevarende initialbehandling kan forøge risikoen for knoglemarvstoksicitet (se pkt. 4.4).

### *Vedligeholdelsesbehandling af CMV-retinitis:*

Efter initialbehandling eller hos patienter med inaktiv retinitis er den anbefalede dosis 900 mg valganciclovir (to Valcyte tabletter á 450 mg) én gang daglig, og den bør om muligt indtages sammen med føde. Hos patienter med retinitis, som forværres, kan induktionsbehandlingen gentages, idet muligheden for viral lægemiddelresistens dog skal tages i betragtning.

### *Forebyggelse af CMV-sygdom ved organtransplantation:*

Den anbefalede dosis til patienter, der har gennemgået en nyretransplantation, er 900 mg (to Valcyte tabletter á 450 mg) én gang daglig. Forebyggelsen skal påbegyndes inden for 10 dage efter transplantationen og fortsættes indtil 100 dage efter transplantationen. Forebyggelsen kan fortsættes til 200 dage efter transplantationen (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Den anbefalede dosis til patienter, der har gennemgået en organtransplantation af andet end nyre, er 900 mg (to Valcyte tabletter á 450 mg) én gang daglig. Forebyggelsen skal påbegyndes indenfor 10 dage efter transplantationen og fortsætte indtil 100 dage efter transplantationen. Tabletterne skal, så vidt det er muligt, indtages sammen med føde.

## Særlige dosisinstruktioner

### *Patienter med nyreinsufficiens:*

Serumkreatinin eller kreatininclearance skal kontrolleres omhyggeligt. Dosis skal justeres iht. kreatininclearance, som vist i nedenstående tabel (se pkt. 4.4 og 5.2).

Kreatininclearance (ml/min) kan estimeres fra serumkreatinin ved hjælp af følgende formel:

$$\text{Hos mænd} = \frac{(140 - \text{alder [år]}) \times (\text{legemsvægt [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{serumkreatinin [mikromol/l]})}$$

Hos kvinder = 0,85 x værdien hos mænd

Kreatinin-clearance (ml/min)	Initialdosis for valganciclovir	Valganciclovir dosis til vedligeholdelse/forebyggelse
≥ 60	900 mg (2 tabletter) to gange daglig	900 mg (2 tabletter) én gang daglig
40 – 59	450 mg (1 tablet) to gange daglig	450 mg (1 tablet) én gang daglig
25 – 39	450 mg (1 tablet) en gang daglig	450 mg (1 tablet) hver 2. dag

10 – 24	450 mg (1 tablet) hver 2. dag	450 mg (1 tablet) to gange om ugen
< 10	Anbefales ikke	Anbefales ikke

*Patienter i hæmodialyse:*

Der kan ikke gives dosisrekommendationer for patienter i hæmodialyse (kreatininclearance < 10 ml/min). Valcyte bør derfor ikke anvendes til disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2 ).

*Patienter med leverinsufficiens:*

Sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos patienter med leverinsufficiens (se pkt. 5.2).

*Pædiatriske patienter:*

Valcyte bør ikke anvendes til pædiatriske patienter p.g.a utilstrækkelig dokumentation for sikkerhed og virkning (se pkt. 4.4 og 5.3).

*Ældre patienter:*

Sikkerhed og virkning er ikke dokumenteret hos denne patientpopulation.

*Patienter med svær leukopeni, neutropeni, anæmi, trombocytopeni og pancytopeni;*, se pkt. 4.4 før påbegyndelse af behandlingen.

Hvis blodcelletallene forværres signifikant under behandlingen med Valcyte, skal det overvejes at behandle med hæmatopoietiske vækstfaktorer og/eller afbryde behandlingen (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8).

Indgivelsesmåde

Valcyte administreres oralt og skal om muligt tages sammen med føde (se pkt. 5.2).

Tabletterne må ikke brækkes eller knuses. Da Valcyte anses for at være potentielt teratogent og carcinogent hos mennesker, skal der iagttages forsigtighed ved håndtering af brækkede tabletter (se pkt. 4.4). Undgå at brækkede eller knuste tabletter kommer i direkte kontakt med hud eller slimhinder. Hvis det sker sørg for omhyggelig afvaskning med sæbe og vand. Øjnene skylles grundigt med sterilt vand eller, hvis det ikke findes, med almindeligt vand.

**4.3 Kontraindikationer**

Valcyte er kontraindiceret til patienter med overfølsomhed overfor valganciclovir, ganciclovir eller et eller flere af hjælpestofferne.

På grund af ligheder i den kemiske struktur mellem Valcyte og aciclovir og valaciclovir er der mulighed for en kryds-hypersensitivitets reaktion mellem disse stoffer. Valcyte er derfor kontraindiceret til patienter med overfølsomhed overfor aciclovir og valaciclovir.

Valcyte er kontraindiceret under amning. Der henvises til pkt. 4.6.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Før påbegyndelse af behandling med valganciclovir skal patienter informeres om de mulige risici for fostret. I dyreforsøg var ganciclovir mutagent, teratogent, aspermatogent og carcinogent samt en suppressor af kvindelig fertilitet. Valcyte skal derfor betragtes som

potentielt teratogent og carcinogent hos mennesker med mulighed for at forårsage fødselsskader og cancer (se pkt. 5.3). Det anses også for sandsynligt, at Valcyte kan forårsage midlertidig eller permanent hæmning af spermatogenesis. Det skal tilrådes fertile kvinder at anvende sikker prævention under behandlingen. Mænd skal tilrådes at anvende kondom under behandlingen og i mindst 90 dage efter, medmindre det er sikkert, at der ikke er risiko for, at den kvindelige partner bliver gravid (se pkt. 4.6, 4.8 og 5.3).

Det anbefales ikke at anvende Valcyte til børn og unge, fordi Valcytes farmakokinetiske egenskaber ikke kendes hos disse patientpopulationer (se pkt. 4.2). Desuden er der risiko for, at langtidsbehandling med valganciclovir kan forårsage carcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

Der er observeret svær leukopeni, neutropeni, anæmi, trombocytopeni, pancytopeni, knoglemarvssuppression og aplastisk anæmi hos patienter, som er behandlet med Valcyte (og ganciclovir). Behandling må ikke påbegyndes, hvis det absolutte neutrofiltal er mindre end 500 celler/ $\mu$ l, hvis trombocytaltallet er mindre end 25000/ $\mu$ l, eller hæmoglobin er under 8 g/dl (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hvis forebyggelsen forlænges ud over 100 dage, skal der tages højde for den potentielle risiko for at udvikle leukopeni og neutropeni (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.1).

Valcyte skal anvendes med forsigtighed til patienter med tidligere hæmatologisk cytopeni eller tidligere lægemiddelrelateret hæmatologisk cytopeni og til patienter, som får strålebehandling.

Det anbefales, at alle blodtal og trombocytaltallet monitoreres under behandlingen. Det kan være nødvendigt med øget hæmatologisk kontrol af patienter med nyreinsufficiens. Hos patienter, som udvikler svær leukopeni, neutropeni, anæmi og/eller trombocytopeni, anbefales det at overveje behandling med hæmatopoietiske vækstfaktorer og/eller at afbryde behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.8).

Biotilgængeligheden af ganciclovir efter en enkeltdosis på 900 mg valganciclovir er ca. 60 %, sammenlignet med 6 % efter administration af 1000 mg oral ganciclovir (som kapsler). Overdreven eksponering overfor ganciclovir kan ledsages af livstruende bivirkninger. Derfor tilrådes det at overholde dosisrekommendationerne nøje, især når behandlingen påbegyndes, når der skiftes fra initialbehandling til vedligeholdelsesbehandling, og når patienter skifter fra oral ganciclovir til valganciclovir, da Valcyte ikke kan substitueres med ganciclovirkapsler på en en-til-en basis. Patienter, som skifter fra ganciclovirkapsler, skal oplyses om risikoen for overdosering, hvis de tager flere Valcyte tabletter end foreskrevet (se pkt. 4.2 og 4.9).

Hos patienter med nyreinsufficiens er dosisjustering, baseret på kreatininclearance, påkrævet (se pkt. 4.2 og 5.2).

Valcyte bør ikke anvendes til patienter i hæmodialyse (se pkt. 4.2 og 5.2).

Der er beskrevet kramper hos patienter, som tog imipenem-cilastatin og ganciclovir. Valcyte må ikke gives samtidigt med imipenem-cilastatin, medmindre den potentielle gevinst opvejer de potentielle risici (se pkt. 4.5).

Patienter, som behandles med Valcyte og a) didanosin b) andre lægemidler, som er kendt for at være myelosuppressive (f.eks. zidovudin), eller c) stoffer, som påvirker nyrefunktionen, skal kontrolleres omhyggeligt for tegn på øget toksicitet (se pkt. 4.5).

Det kontrollerede kliniske studie, der anvender valganciclovir til profylaktisk behandling af CMV-sygdom ved transplantationer, som beskrevet i pkt. 5.1 inkluderede ikke lunge- og intestinaltransplanterede patienter. Erfaringerne hos disse transplanterede patienter er derfor begrænsede.

## 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

### Lægemedelinteraktioner med valganciclovir

Der er ikke udført *in-vivo* studier om lægemiddelinteraktioner med Valcyte. Da valganciclovir metaboliseres ekstensivt og hurtigt til ganciclovir, kan man forvente de samme lægemiddelinteraktioner for valganciclovir som for ganciclovir.

### Andre lægemidlers effekt på ganciclovir

#### *Imipenem-cilastatin*

Der er beskrevet kramper hos patienter, som tog imipenem-cilastatin og ganciclovir samtidig. Valcyte må ikke gives samtidigt med imipenem-cilastatin, medmindre den potentielle fordel opvejer de potentielle risici (se pkt. 4.4).

#### *Probenecid*

Probenecid administreret sammen med oral ganciclovir medførte statistisk signifikant nedsat renal clearance af ganciclovir (20 %), som førte til statistisk signifikant forøget eksponering (40 %). Ændringerne var konsistente med en interaktionsmekanisme, som involverer konkurrence om den renale tubulære sekretion. Patienter, som tager probenecid og Valcyte, skal derfor kontrolleres omhyggeligt for ganciclovir toksicitet.

### Ganciclovirs effekt på andre lægemidler

#### *Zidovudin*

Når zidovudin blev administreret i kombination med oral ganciclovir, var der en lille (17 %), men statistisk signifikant stigning i zidovudin AUC. Der var også en tendens til lavere ganciclovir koncentrationer, selvom forskellen ikke var statistisk signifikant. Da imidlertid både zidovudin og ganciclovir potentielt kan forårsage neutropeni og anæmi, kan der være patienter, som ikke kan tolerere samtidig behandling med fuld dosis (se pkt. 4.4).

#### *Didanosin*

Når didanosin blev administreret sammen med ganciclovir (både intravenøst og oralt) var plasmakoncentrationerne af didanosin konstant forhøjede. Efter orale ganciclovir doser på 3 og 6 g daglig er der observeret en stigning i didanosin AUC fra 84 til 124 % og efter

intravenøse doser på 5 og 10 mg/kg/dag en stigning i didanosin AUC fra 38 til 67 %. Der var ingen klinisk signifikant effekt på ganciclovir koncentrationerne. Patienterne skal kontrolleres omhyggeligt for didanosin toksicitet (se pkt. 4.4).

#### *Mycofenolatmofetil*

Baseret på resultater fra et studie om enkeltdosisadministration af anbefalede doser af oral mycofenolatmofetil (MMF) og i.v. ganciclovir og på de kendte virkninger af nyreinsufficiens på MMF's og ganciclovirs farmakokinetik, forventes det, at samtidig administration af disse stoffer (som potentielt kan konkurrere om den renale tubulære sekretion) vil medføre stigninger i koncentrationen af fenolisk glukuronid af mycofenolsyre (MPAG) og ganciclovir. Der forventes ingen væsentlig ændring af mycofenolsyres (MPA) farmakokinetik, og det er ikke nødvendigt med justering af MMF-dosis. Når MMF og ganciclovir administreres samtidigt til patienter med nyreinsufficiens, skal de anbefalede dosisrekommendationer for ganciclovir følges, og patienterne skal kontrolleres omhyggeligt. Idet både MMF og ganciclovir potentielt kan forårsage neutropeni og leukopeni, bør patienterne kontrolleres for additiv toksicitet.

#### *Zalcitabin*

Der blev ikke set klinisk signifikante farmakokinetiske ændringer efter samtidig administration af ganciclovir og zalcitabin. Både valganciclovir og zalcitabin kan potentielt forårsage perifer neuropati, og patienterne skal kontrolleres for disse hændelser.

#### *Stavudin*

Der blev ikke set klinisk signifikante interaktioner, når stavudin og oral ganciclovir blev givet i kombination.

#### *Trimethoprim*

Der blev ikke set klinisk signifikante interaktioner, når trimethoprim og oral ganciclovir blev givet i kombination. Der er dog en potentiel mulighed for forstærket toksicitet, da begge lægemidler er kendt for at være myelosuppressive, og de må derfor kun anvendes samtidigt, hvis den potentielle fordel opvejer risikoen.

#### *Andre antiretrovirale lægemidler*

Ved klinisk relevante koncentrationer er det usandsynligt, at der er en synergistisk eller en antagonistisk effekt på hæmningen af enten HIV i nærværelse af ganciclovir eller CMV i nærværelse af en række antiretrovirale lægemidler. Metaboliske interaktioner med f.eks. proteasehæmmere og non-nukleotide reverse transkriptasehæmmere (NNRTI) er usandsynlige, da P450 hverken er involveret i valganciclovirs eller ganciclovirs metabolisme.

#### Andre potentielle lægemiddelinteraktioner

Toksiciteten kan øges, hvis valganciclovir administreres sammen med, eller umiddelbart før eller efter andre lægemidler, som hæmmer replikationen af cellepopulationer, der deler sig hurtigt, som tilfældet f.eks er i knoglemarven, testes og germinallagene i huden og mave-tarmslimhinden. Eksempler på disse lægemiddeltypen er dapson, pentamidin, flucytosin, vincristin, vinblastin, adriamycin, amphotericin B, trimetoprim/sulfakombinationer, nukleosidanaloger og hydroxycarbamida.

Da ganciclovir udskilles gennem nyrene (pkt. 5.2), kan toksiciteten også forstærkes, når valganciclovir administreres sammen med lægemidler, som kan nedsætte ganciclovirclearance og dermed resultere i øget eksponering. Ganciclovirs renale clearance kan hæmmes via to mekanismer: (a) nefrotoksicitet forårsaget af lægemidler som f.eks. cidofovir og foscarnet og (b) kompetitiv hæmning af den aktive tubulære sekretion i nyrene f.eks. af andre nukleosidanaloger.

Disse stoffer skal derfor kun gives sammen med valganciclovir, hvis den potentielle fordel opvejer de potentielle risici (se pkt. 4.4).

#### **4.6 Graviditet og amning**

Der foreligger ikke data om anvendelse af Valcyte til gravide kvinder. Den aktive metabolit, ganciclovir, diffunderer let over den humane placenta. På grund af ganciclovirs farmakologiske virkningsmekanisme og reproduktionstoksicitet observeret i dyreforsøg (se pkt. 5.3) er der en teoretisk risiko for teratogenicitet hos mennesker.

Valcyte bør ikke anvendes under graviditet, medmindre den terapeutiske fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for teratogen skade på barnet.

Fertile kvinder skal rådes til at anvende sikker kontraception under behandlingen. Mandlige patienter skal rådes til at anvende kondom under behandlingen og i mindst 90 dage efter behandlingen med Valcyte, medmindre det er sikkert, at den kvindelige partner ikke kan blive gravid (se pkt. 5.3).

Det vides ikke, om ganciclovir udskilles i modermælk, men risikoen for, at ganciclovir udskilles i modermælk og forårsager alvorlige bivirkninger hos det ammede barn, kan ikke udelukkes. Amning skal derfor ophøre.

#### **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ingen mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Der er rapporteret om kramper, sedation, svimmelhed, ataksi og/eller konfusion i forbindelse med anvendelse af Valcyte og/eller ganciclovir. Hvis de forekommer, kan disse symptomer måske påvirke de opgaver, som kræver årvågenhed, inklusive patienternes evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

Valganciclovir er en prodrug til ganciclovir og metaboliseres hurtigt og ekstensivt til ganciclovir efter oral administration. De bivirkninger, som vides at være relateret til ganciclovir, kan også forventes at indtræffe med valganciclovir. Alle bivirkninger, som er observeret i kliniske studier med valganciclovir, er tidligere set efter administration af ganciclovir. De mest almindelige rapporterede bivirkninger efter administration af valganciclovir er neutropeni, anæmi og diarré.

Sammenlignet med i.v. ganciclovir er de orale formuleringer af valganciclovir og ganciclovir forbundet med højere risiko for diarré. Hertil kommer, at valganciclovir er forbundet med højere risiko for neutropeni og leukopeni sammenlignet med oral ganciclovir.

Svær neutropeni ( $< 500 \text{ ANC}/\mu\text{l}$ ) er set hyppigere hos CMV-retinitis patienter, der får behandling med valganciclovir end hos organtransplanterede patienter, der får valganciclovir eller oral ganciclovir.

Hyppigheden af bivirkninger, der blev rapporteret i kliniske forsøg med enten valganciclovir, oral ganciclovir eller intravenøs ganciclovir fremgår af nedenstående tabel. Frekvenserne er defineret som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  og  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1000$  og  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  og  $< 1/1000$ ) og meget sjælden ( $< 1/10.000$ ). De anførte bivirkninger blev rapporteret i kliniske forsøg hos patienter med AIDS i initial- eller vedligeholdelsesbehandling af CMV-retinitis eller hos lever-, nyre- eller hjertetransplanterede patienter i profylaktisk behandling for CMV-sygdom. Fra den kliniske erfaring er der ikke identificeret reaktioner med sjældne eller meget sjældne frekvenser. Betegnelsen (alvorlig) i parentes i tabellen indikerer, at bivirkningen er blevet rapporteret hos patienter som både mild/moderat intensitet og som alvorlig/livstruende intensitet ved den specifikke hyppighed.

<b>Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelig (≥1/10)</b>	<b>Almindelig (≥1/100 &lt;1/10)</b>	<b>Ikke almindelig (≥1/1000 &lt; 1/100)</b>
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>		Oral candidiasis, sepsis (bakteriæmi, viræmi), cellulitis, urinvejsinfektion	
<b>Blod og lymfesystem</b>	(Alvorlig) neutropeni, anæmi	Alvorlig anæmi, (alvorlig) trombocytopeni, (alvorlig) leukopeni, (alvorlig) pancytopeni	Knoglemarvsdepression
<b>Immunsystemet</b>			Anafylaktisk reaktion
<b>Metabolisme og ernæring</b>		Nedsat appetit, anoreksi	
<b>Psykiske forstyrrelser</b>		Depression, angst, konfusion, abnorme tanker	Agitation, psykose
<b>Nervesystemet</b>		Hovedpine, søvnmangel, dysgeusi (smagsforstyrrelser), hypoæstesi, paræstesi, perifer neuropati, svimmelhed (undtagen vertigo), kramper	Tremor
<b>Øjne</b>		Makulært ødem, nethindeløsning, glaslegemesygdom, smerter i øjet	Abnormt syn, conjunctivitis
<b>Øre og labyrint</b>		Smerter i øret	Døvhed
<b>Hjerte</b>			Arytmier
<b>Vaskulære sygdomme</b>			Hypotension
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	Dyspnø	Hoste	
<b>Mave-tarmkanalen</b>	Diarré	Kvalme, opkastning, abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, dyspepsi, obstipation, flatulens, dysfagi	Abdominal udspiling, sår i munden, pancreatitis
<b>Lever og galdeveje</b>		(Alvorlig) abnorm leverfunktion, forhøjet basisk phosphatase, forhøjet aspartataminotransferase	Forhøjet alaninaminotransferase
<b>Hud og subkutane væv</b>		Dermatitis, nattesved, pruritis	Alopeci, urticaria, tør hud
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>		Rygsmarter, myalgi, artralgi, muskeltkræmper	
<b>Nyrer og urinveje</b>		Nedsat renal kreatininclearance,	Hæmaturi, nyresvigt

		nyreinsufficiens	
<b>Det reproduktive system og mammae</b>			Mandlig infertilitet
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>		Træthed, feber, rigor, smerter, smerter i brystet, utilpashed, asteni	
<b>Undersøgelser</b>		Vægttab, forhøjet blodkreatinin	

## 4.9 Overdosering

### Erfaringer med overdosering af valganciclovir

En voksen patient udviklede fatal knoglemarvsdepression (medullær aplasi) efter flere dages behandling med doser, som var 10 gange højere end anbefalet, iht. patientens grad af nyreinsufficiens (nedsat kreatininclearance).

Det forventes, at en overdosis af valganciclovir muligvis også kan medføre øget nyretoksicitet (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hæmodialyse og hydrering kan være nyttigt til at reducere plasmaniveauet hos patienter, som har fået en overdosis af valganciclovir (se pkt. 5.2).

### Erfaringer med overdosering af intravenøs ganciclovir

Indberetninger om overdoser af intravenøs ganciclovir stammer fra kliniske studier og fra post-marketing erfaringer. I nogle af tilfældene rapporteredes ikke om uønskede hændelser. De fleste patienter fik en eller flere af følgende uønskede hændelser:

- *Hæmatologisk toksicitet:* pancytopeni, knoglemarvsdepression, medullær aplasi, leukopeni, neutropeni, granulocytopeni.
- *Hepatotoksicitet:* hepatitis, nedsat leverfunktion.
- *Renal toksicitet:* forværring af hæmaturi hos en patient med præ-eksisterende nyreinsufficiens, akut nyresvigt, forhøjet kreatinin.
- *Gastrointestinal toksicitet:* abdominale smerter, diarré, opkastning.
- *Neurotoksicitet:* generaliseret tremor, kramper.

## 4.10 Udlevering

Begrænset til sygehuse (BEGR).

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC kode: J05A B14 - Nukleosider og nukleotider ekskl.. revers transkriptase-hæmmere

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

#### Virkningsmekanisme

Valganciclovir er en L-valylester (prodrug) af ganciclovir. Efter oral administration metaboliseres valganciclovir hurtigt og ekstensivt til ganciclovir af intestinale og hepatiske

esteraser. Ganciclovir er en syntetisk analog til 2'-deoxiguanosin og hæmmer replikation af herpes vira *in vitro* og *in vivo*. Følsomme humane vira inkluderer human cytomegalovirus (HCMV), herpes simplex virus-1 og -2 (HSV-1 og HSV-2), human herpes virus-6, -7 og -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barr virus (EBV), varicella-zoster virus (VZV) og hepatitis B virus (HBV).

I CMV-inficerede celler phosphoryleres ganciclovir først til ganciclovirmonophosphat af viral proteinkinase, pUL97. Yderligere phosphorylering sker ved hjælp af cellulære kinaser til ganciclovirtriphosphat, som derefter langsomt metaboliseres intracellulært. Det er vist, at triphosphatmetabolismen finder sted i HSV- og HCMV- inficerede celler med halveringstider på hhv. 18 timer og mellem 6 og 24 timer, efter fjernelsen af ekstracellulært ganciclovir. Da phosphoryleringen overvejende afhænger af viral kinase, sker phosphoryleringen af ganciclovir fortrinsvis i virusinficerede celler.

Ganciclovirs virustatiske aktivitet skyldes hæmning af den virale DNA-syntese gennem: (a) kompetitiv hæmning af inkorporering af deoxiguanosin-triphosphat i DNA af viral DNA polymerase, og (b) inkorporering af ganciclovirtriphosphat i viral DNA, som fører til stop af eller meget begrænset yderligere DNA-forlængelse.

#### Antiviral aktivitet

Den anti-virale aktivitet *in-vitro*, bestemt som IC<sub>50</sub> for ganciclovir, overfor CMV er mellem 0,08 µM (0,02 µg/ml) og 14 µM (3,5 µg/ml).

Den kliniske antivirale virkning af Valcyte er blevet påvist i behandlingen af AIDS patienter med nylig diagnosticeret CMV-retinitis (klinisk forsøg WV15376). Hos patienterne var CMV-spredningen faldet i urin fra 46 % (32/69) ved studiets begyndelse til 7 % (4/55) efter 4 ugers behandling med Valcyte.

#### Klinisk virkning

##### *Behandling af CMV- retinitis:*

I et studie randomiseredes patienter med nydiagnosticeret CMV-retinitis til induktionsbehandling med enten Valcyte 900 mg to gange daglig eller intravenøs ganciclovir 5 mg/kg to gange daglig. Antallet af patienter med fotografisk progression af CMV-retinitis efter 4 uger var sammenlignelig i begge grupper, 7/70 og 7/71 patienter progredierede i hhv. den intravenøse ganciclovirgruppe og i valganciclovirgruppen.

Efter induktionsbehandling fik alle patienter i dette studie vedligeholdelsesbehandling med Valcyte 900 mg daglig. Den gennemsnitlige (mediane) tid fra randomisering til progression af CMV-retinitis i gruppen, som fik initial- og vedligeholdelsesbehandling med Valcyte var 226 (160) dage og i gruppen, der fik induktionsbehandling med intravenøs ganciclovir og vedligeholdelsesbehandling med Valcyte 219 (125) dage.

##### *Forebyggelse af CMV-sygdom ved transplantation:*

Et dobbelt-blindt, dobbelt-placebo klinisk aktiv komparatorstudie er blevet udført på hjerte-, lever- og nyretransplanterede patienter (lunge- og gastro-intestinaltransplanterede patienter var ikke inkluderet i dette studie) med høj risiko for CMV-sygdom (D+/R-), som fik enten Valcyte (900 mg én gang daglig) eller oral ganciclovir (1000 mg tre gange

daglig) med start af behandling indenfor 10 dage efter transplantationen og behandlingen varer indtil 100 dage efter transplantationen. Hyppigheden af CMV-sygdom (CMV-syndrom + vævsinvasiv sygdom) i løbet af de første 6 måneder efter transplantationen var 12,1 % i Valcyte armen (n= 239) sammenlignet med 15,2 % i armen med oral ganciclovir (n= 125). Størstedelen af tilfældene forekom efter ophør med forebyggelsen (efter dag 100 efter transplantationen). Tilfælde i valganciclovir armen forekom oftest senere end i armen med oral ganciclovir. Hyppigheden af akut afstødning i løbet af de første 6 måneder var 29,7 % hos patienter randomiseret til valganciclovir sammenlignet med 36,0 % i armen med oral ganciclovir. Hyppigheden for tab af transplantatet er ækvivalente og forekommer med 0,8 % i hver arm.

Et dobbeltblindet, placebokontrolleret studie blev udført hos 326 nyretransplanterede patienter med høj risiko for CMV-sygdom (D+/R-) for at vurdere virkning og sikkerhed ved forlængelse af CMV-profylakse med Valcyte fra 100 til 200 dage efter transplantationen. Patienterne blev randomiseret (1:1) til at få Valcyte tabletter (900 mg én gang daglig) inden for 10 dage efter transplantationen indtil enten dag 200 efter transplantationen eller dag 100 efter transplantationen efterfulgt af placebo i 100 dage. Andelen af patienter, som udviklede CMV-sygdom i løbet af de første 12 måneder efter transplantationen, er vist i nedenstående tabel.

**Procentdel af nyretransplanterede patienter med CMV-sygdom<sup>1</sup>, 12 måneder ITT population<sup>A</sup>**

	<b>Valganciclovir 900 mg én gang daglig 100 dage (N=163)</b>	<b>Valganciclovir 900 mg én gang daglig 200 dage (N=155)</b>	<b>Forskel mellem behandlingsgrupper</b>
Patienter med bekræftet eller formodet CMV-sygdom <sup>2</sup>	71 (43,6 %) [35,8 %;51,5 %]	36 (23,2 %) [16,8%;30,7%]	20,3 % [9,9 %;30,8 %]
Patienter med bekræftet CMV-sygdom	60 (36,8 %) [29,4 %;44,7 %]	25 (16,1 %) [10,7 %;22,9 %]	20,7 % [10,9%;30,4 %]

<sup>1</sup> CMV-sygdom er defineret som enten CMV-syndrom eller vævsinvasiv CMV. <sup>2</sup> Bekræftet CMV er et klinisk bekræftet tilfælde af CMV-sygdom. Patienterne blev formodet til at have CMV-sygdom, hvis der ingen uge 52 vurdering og ingen bekræftelse af CMV-sygdom var før dette tidspunkt.

<sup>A</sup> Resultaterne fundet indtil 24 måneder var på linje med resultaterne indtil 12 måneder: Bekræftet eller formodet CMV-sygdom var 48,5 % i 100 dages behandlingsarmen versus 34,2 % i 200 dages behandlingsarmen. Forskellen mellem behandlingsgrupperne var 14,3 % [3,2 %;25,3 %].

Signifikant færre højrisko nyretransplanterede patienter udviklede CMV-sygdom efter CMV-forebyggelse med Valcyte indtil dag 200 efter transplantationen sammenlignet med patienter, som fik CMV-forebyggelse med Valcyte indtil dag 100 efter transplantationen. Transplantatets overlevelsesrate samt forekomsten af akut afstødning bevist ved biopsi var tilsvarende i begge behandlingsgrupper. Transplantatets overlevelsesrate 12 måneder efter

transplantationen var 98,2 % (160/163) for 100 dages doseringsregimet og 98,1 % (152/155) for 200 dages doseringsregimet. Indtil 24 måneder efter transplantationen blev der rapporteret om yderligere fire tilfælde af tab af transplantat. Alle tilfælde var i 100 dages doseringsgruppen. Forekomsten af akut afstødning 12 måneder efter transplantationen bevist ved biopsi var 17,2 % (28/163) for 100 dages doseringsregimet og 11,0 % (17/155) for 200 dages doseringsregimet. Indtil 24 måneder efter transplantationen blev der rapporteret om yderligere et tilfælde i 200 dages doseringsgruppen.

#### Viral resistens

Der kan opstå virusresistens overfor ganciclovir efter kronisk behandling med valganciclovir ved udvælgelse af mutationer i det virale kinasegen (UL97), som er ansvarlig for monophosphoryleringen af ganciclovir, og/eller det virale polymerasegen (UL54). Vira som indeholder mutationer i UL97-genet er kun resistent overfor ganciclovir, mens vira med mutationer i UL54-genet er resistent overfor ganciclovir men kan vise krydsresistens overfor andre antivirale stoffer, der også virker på den virale polymerase.

#### *Behandling af CMV-retinitis:*

I et klinisk studie viste genotypeanalyse for CMV i polymorfnukleære leukocyt-isolater (PMNL) fra 148 patients med CMV-retinitis, at 2,2 %, 6,5 %, 12,8 %, og 15,3 % indeholder UL97-mutationer efter hhv. 3, 6, 12 og 18 måneders behandling med valganciclovir.

#### *Forebyggelse af CMV-sygdom ved transplantationer:*

##### Aktivt komparatorstudie

Resistens blev undersøgt ved genotypeanalyse af CMV i PMNL prøver indsamlet i) på dag 100 (slutningen af den forebyggende behandling) og ii) i tilfælde af mistænkt CMV-sygdom op til 6 måneder efter transplantationen. Fra de 245 patienter, der var randomiseret til at få valganciclovir, var der 198 prøver tilgængelige på dag 100 til analyse, og ingen ganciclovir-resistente mutationer blev fundet. Dette sammenlignes med 2 ganciclovir-resistente mutationer, der blev fundet i 103 prøver (1,9 %), fra patienter i komparatorarmen med oral ganciclovir.

Fra de 245 patienter, der var randomiseret til at få valganciclovir, blev prøver fra 50 patienter med mistænkt CMV-sygdom testet, og ingen resistente mutationer blev fundet. Fra de 127 patienter, der var randomiseret til ganciclovir-komparatorarmen, blev prøver fra 29 patienter med mistænkt CMV-sygdom testet, og af disse blev der fundet 2 resistente mutationer, hvilket giver en resistenshyppighed på 6,9 %.

#### Studie om forlængelse af forebyggelse fra 100 dage til 200 dage efter transplantationen

Der blev udført genotypeanalyse på UL54- og UL97-generne stammende fra virus udtaget fra 72 patienter, som opfyldte kriterierne for resistensanalyse: Patienter, som oplevede en positiv virusmængde (>600 kopier/ml) ved slutningen af forebyggelsen og/eller patienter, som havde bekræftet CMV-sygdom indtil 12 måneder (52 uger) efter transplantationen. Tre patienter i hver behandlingsgruppe havde en kendt ganciclovir-resistens-mutation.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Valganciclovirs farmakokinetik er undersøgt hos HIV- og CMV-seropositive patienter, patienter med AIDS og CMV-retinitis og hos organtransplanterede patienter.

### Absorption

Valganciclovir er en prodrug til ganciclovir. Det absorberes godt fra mave-tarmkanalen og metaboliseres hurtigt og ekstensivt i intestinalvæggen og leveren til ganciclovir. Den systemiske eksponering af valganciclovir er forbigående og ringe. Den absolutte biotilgængelighed af ganciclovir fra valganciclovir er ca. 60 % for alle de undersøgte patientpopulationer, og den resulterende eksponering overfor ganciclovir er den samme som efter intravenøs administration (se nedenfor). Til sammenligning er biotilgængeligheden af ganciclovir efter administration af 1000 mg oral ganciclovir (som kapsler) 6-8 %.

### *Valganciclovir hos HIV+, CMV+-patienter:*

Systemisk eksponering af HIV+, CMV+ positive patienter efter to daglige administrationer af ganciclovir og valganciclovir i en uge er:

Parameter	Ganciclovir (5 mg/kg, i.v.) n = 18	Valganciclovir (900 mg, p.o.) n = 25	
		Ganciclovir	Valganciclovir
AUC(0-12 timer) (µg.time/ml)	28,6 ± 9,0	32,8 ± 10,1	0,37 ± 0,22
Cmax (µg/ml)	10,4 ± 4,9	6,7 ± 2,1	0,18 ± 0,06

Ganciclovirs effekt med hensyn til at øge tiden indtil progression af CMV-retinitis har vist sig at korrelere med den systemiske eksponering (AUC).

### *Valganciclovir hos organtransplanterede patienter:*

Den systemiske steady-state eksponering af ganciclovir hos organtransplanterede patienter efter daglig oral administration af ganciclovir og valganciclovir er:

Parameter	Ganciclovir (1000 mg tre gange daglig) n = 82	Valganciclovir (900 mg én gang daglig.) n = 161
		Ganciclovir
AUC(0-24 timer) (µg.time/ml)	28,0 ± 10,9	46,3 ± 15,2
Cmax (µg/ml)	1,4 ± 0,5	5,3 ± 1,5

Ifølge nyrefunktionens dosis-algoritme var den systemiske eksponering af ganciclovir hos hjerte-, nyre- og levertransplanterede sammenlignelig med den efter oral administration af valganciclovir.

#### *Virkning med føde:*

Efter administration af valganciclovir i doser fra 450 til 2625 mg er der kun påvist dosisproportionalitet, med hensyn til ganciclovir AUC, efter indtagelse af føde. Når valganciclovir blev givet med føde i den anbefalede dosis på 900 mg, blev der observeret højere værdier i både middel-ganciclovir AUC (ca. 30 %) og middel-ganciclovir  $C_{max}$  (ca. 14 %) end i fastende tilstand. Den inter-individuelle variation i eksponeringen af ganciclovir falder også, når Valcyte tages med føde. I de kliniske studier er Valcyte kun blevet administreret med føde. Det anbefales derfor, at Valcyte administreres sammen med føde (se pkt. 4.2).

#### Distribution

På grund af valganciclovirs hurtige omdannelse til ganciclovir blev valganciclovirs proteinbinding ikke bestemt. I koncentrationsområdet 0,5 til 51 µg/ml var ganciclovirs proteinbinding 1-2 %. Ganciclovirs distributionsvolumen i steady-state efter intravenøs administration var  $0,680 \pm 0,161$  l/kg (n=114).

#### Metabolisme

Valganciclovir metaboliseres hurtigt og ekstensivt til ganciclovir, der er ikke fundet andre metabolitter. Ingen af metabolitterne efter oralt administreret, radioaktivt mærket ganciclovir (enkeldosis på 1000 mg) udgjorde mere end 1-2 % af den genfundne radioaktivitet i fæces eller urin.

#### Elimination

Hovedudskillelsesvejen for Valcyte er renal udskillelse som ganciclovir, ved glomerulær filtration og aktiv tubulær sekretion. Den renale clearance udgør  $81,5 \% \pm 22 \%$  (n=70) af den systemiske clearance for ganciclovir. Ganciclovirs halveringstid fra valganciclovir er  $4,1 \pm 0,9$  timer hos HIV- og CMV-seropositive patienter.

#### *Farmakokinetik hos specielle populationer*

##### *Patienter med nyreinsufficiens*

Aftagende nyrefunktion resulterede efter administration af valganciclovir i nedsat clearance for ganciclovir med en tilsvarende øgning af den terminale halveringstid. Det er derfor nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

##### *Patienter i hæmodialyse*

Der kan ikke gives dosisrekommendationer for Valcyte 450 mg filmovertrukne tabletter til patienter, som får hæmodialyse. Det skyldes, at den individuelle Valcyte dosis, som kræves til disse patienter, er mindre, end hvad der indeholdes i en 450 mg tablet. Derfor bør Valcyte ikke anvendes til disse patienter (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

### *Patienter med leverinsufficiens*

Sikkerhed og effekt af Valcyte tabletter er ikke undersøgt hos patienter med leverinsufficiens. Leverinsufficiens skulle ikke påvirke ganciclovirs farmakokinetik, da det udskilles gennem nyrerne, og der foreligger derfor ikke specielle dosisrekommendationer.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Valganciclovir er en prodrug til ganciclovir, og derfor kan de effekter, som ses efter ganciclovir, også forventes efter valganciclovir. Toksiciteten i prækliniske sikkerhedsstudier var den samme, som observeredes med ganciclovir og efter et ganciclovir eksponeringsniveau, som var sammenlignelig med, eller mindre end, det observerede hos mennesker efter en initialdosis.

Der blev fundet gonadetoksicitet (testikulært celletab) og nefrotoksicitet (uræmi, celledeneration), som var irreversible samt myelotoksicitet (anæmi, neutropeni, lymfocytopeni) og gastrointestinal toksicitet (slimhindecelleneekrose), som var reversible.

Andre studier har vist, at ganciclovir er mutagent, carcinogent, teratogent, embryotoksisk, aspermatogent (dvs. der påvirker mandlig fertilitet), og at det nedsætter kvindelig fertilitet.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

#### Tabletterne

Povidon K30  
Crospovidon  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Stearinsyre

#### Tabletfilmovertræk

Opadry Pink 15B24005 indeholdende:  
Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 400  
Rød jernoxid (E172)  
Polysorbat 80

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

High density polyethylen (HDPE) flaske med børnesikkert polypropylen låg og vatindlæg.

Pakningsstørrelse: 60 tabletter.

- 6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**  
Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.
- 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**  
Roche a/s  
Industriholmen 59  
2650 Hvidovre
- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**  
33226
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**  
27. marts 2002
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**  
29. juni 2010