

30. april 2008

PRODUKTRESUMÉ

for

Valcyte, pulver til oral opløsning

0. D.SP.NR.
21231

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Valcyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hver flaske indeholder 5,5 g valganciclovirhydrochlorid pr. 12 g pulver til oral opløsning. Den rekonstituerede opløsning indeholder 50 mg valganciclovir pr. ml som hydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Pulver til oral opløsning.

Pulveret er et granulat med en hvid til svagt gul farve.
Når pulveret er opløst, danner det en klar, farveløs til brun opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Valcyte er indiceret til induktions- 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 indtaget to gange daglig er terapeutisk ækvivalent med intravenøs ganciclovir 5 mg/kg to gange daglig. Den systemiske eksponering af ganciclovir

efter administration af 900 mg valganciclovir oral opløsning er ækvivalent med administration af 900 mg valganciclovir tabletter.

Standarddosering hos voksne:

Induktionsbehandling af CMV-retinitis:

Den anbefalede dosis til patienter med aktiv CMV-retinitis er 900 mg valganciclovir to gange daglig i 21 dage. Længerevarende induktionsbehandling kan forøge risikoen for knoglemarvstoksicitet (se pkt. 4.4).

Vedligeholdelsesbehandling af CMV-retinitis:

Efter induktionsbehandling eller hos patienter med inaktiv CMV-retinitis er den anbefalede dosis 900 mg valganciclovir én gang daglig. Hos patienter med retinitis, som forværres, kan induktionsbehandlingen gentages. Risikoen for viral lægemiddelresistens skal dog tages i betragtning.

Forebyggelse af CMV-sygdom ved organtransplantation:

Den anbefalede dosis til patienter, der har gennemgået en transplantation, er 900 mg én gang daglig. Forebyggelsen skal påbegyndes indenfor 10 dage efter transplantationen og fortsætte indtil 100 dage efter transplantationen.

Særlige dosisinstruktioner:

Patienter med nedsat nyrefunktion:

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:

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

$$\text{Hos kvinder} = 0,85 \times \text{værdien hos mænd}$$

Kreatinin-clearance (ml/min)	Induktionsdosis for valganciclovir	Vedligeholdelses-/forebyggelsesdosis for valganciclovir
≥ 60	900 mg to gange daglig	900 mg én gang daglig
40 – 59	450 mg to gange daglig	450 mg én gang daglig
25 – 39	450 mg én gang daglig	225 mg én gang daglig
10 – 24	225 mg én gang daglig	125 mg én gang daglig
<10	200 mg tre gange om ugen efter dialyse	100 mg tre gange om ugen efter dialyse

Patienter i hæmodialyse:

Dosisjusteringer er nødvendige for patienter i hæmodialyse (kreatininclearance < 10 ml/min) (se pkt. 4.4 og 5.2) og dosisbefalinger i tabellen herover.

Patienter med nedsat leverfunktion

Sikkerhed og virkning af Valcyte er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Børn og unge (under 18 år):

Valcyte bør ikke anvendes til børn under 18 år, pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning hos denne patientpopulation (se pkt. 4.4).

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).

Indgivelsesmåde:

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

Valcyte pulver til oral opløsning kræver rekonstituering inden oral anvendelse (se pkt. 6.6). Der medfølger to doseringsapparater med inddelinger i 25 mg op til 500 mg. Det anbefales at patienten bruger doseringsapparatet.

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-hypersensitivitetsreaktion mellem disse stoffer. Valcyte er derfor kontraindiceret til patienter med overfølsomhed overfor aciclovir og valaciclovir.

Valcyte er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Da Valcyte pulver og den rekonstituerede opløsning anses for at være teratogent, skal det håndteres med forsigtighed. Inhalation skal undgås. Hvis pulveret eller opløsningen kommer i direkte kontakt med huden, skal området vaskes grundigt med sæbe og vand. Hvis opløsningen kommer i øjnene, skal der øjeblikkeligt skylles grundigt med vand.

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 kvinder i den fødedygtige alder at anvende effektiv antikonception 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).

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/ μ l, hvis trombocytallet er mindre end 25.000/ μ l, eller hæmoglobinniveauet er under 8 g/dl (se pkt. 4.2 og 4.8).

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

Det anbefales, at alle blodtal og trombocytaltal monitoreres under behandlingen. Det kan være nødvendigt med øget hæmatologisk kontrol af patienter med nedsat nyrefunktion. 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).

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

Der er beskrevet kramper hos patienter, som tog imipenem-cilastatin og ganciclovir. Valcyte bør ikke gives samtidigt med imipenem-cilastatin, medmindre den potentielle fordel 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, bør 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.

Til patienter som er på natrium-kontrolleret diæt, indeholder dette lægemiddel 0,188 mg/ml natrium.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddelinteraktioner 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 lægemiddel-interaktioner med valganciclovir som med ganciclovir.

Andre lægemidlers effekt på ganciclovir

Imipenem-cilastatin

Der er beskrevet kramper hos patienter, som tog ganciclovir og imipenem-cilastatin samtidig. Disse lægemidler bør ikke gives samtidigt, 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 ganciclovirtoksicitet.

Zidovudin

Når zidovudin blev givet i kombination med oral ganciclovir, var der en lille (17 %), men statistisk signifikant stigning i zidovudin AUC. Der var også en tendens til lavere ganciclovirkoncentrationer, 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 givet sammen med ganciclovir (både intravenøst og oralt) var plasmakoncentrationerne af didanosin konstant forhøjede. Efter orale ganciclovirdoser på 3 og 6 g daglig observeredes en stigning i didanosin AUC fra 84 til 124 %. Efter intravenøse doser på 5 og 10 mg/kg/dag sås en stigning i didanosin AUC fra 38 til 67 %. Der var ingen klinisk signifikant effekt på ganciclovirkoncentrationerne. Patienterne skal kontrolleres omhyggeligt for didanosintoksicitet (se pkt. 4.4).

Mycofenolatmofetil

Baseret på resultater fra et studie om enkelt dosisadministration af anbefalede doser af oral mycofenolatmofetil (MMF) og intravenøs ganciclovir og på de kendte virkninger af nedsat nyrefunktion 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 gives samtidigt til patienter med nedsat nyrefunktion, 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 bør derfor kun anvendes samtidigt, hvis den potentielle fordel opvejer risiciene.

Andre antiretrovirale lægemidler

Ved klinisk relevante koncentrationer er det usandsynligt, at der er en synergistisk eller en antagonistisk effekt på hæmningen af enten humant immundefekt virus (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 gives 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, trimethoprim/sulfakombinationer, nukleosidanaloger og hydroxycarbamida.

Da ganciclovir udskilles gennem nyrerne (pkt. 5.2), kan toksiciteten også forstærkes, når valganciclovir administreres sammen med lægemidler, som kan nedsætte ganciclovirs renale clearance 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 nyrerne f.eks af andre nukleosidanaloger.

Disse stoffer bør 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 tilstrækkelige data om brugen af Valcyte hos 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.

Kvinder i den fødedygtige alder skal rådes til at anvende effektiv antikonception 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 (se pkt. 4.3).

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 beskrevet kramper, sedation, svimmelhed, ataksi og/eller konfusion i forbindelse med anvendelse af Valcyte og/eller ganciclovir. Hvis de forekommer, kan disse symptomer måske påvirke patientens 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 anvendelsen af 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 almindeligt rapporterede bivirkninger efter administration af valganciclovir hos voksne er neutropeni, anæmi og diarré.

Sammenlignet med intravenøs ganciclovir er valganciclovir forbundet med en højere risiko for diarré. Hertil kommer, at valganciclovir er forbundet med en 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.

Hyppigheden af bivirkninger, der blev rapporteret i kliniske forsøg med enten valganciclovir, oral ganciclovir eller intravenøs ganciclovir fremgår af nedenstående tabel. Bivirkningerne blev rapporteret i kliniske forsøg med patienter med aids i induktions- eller vedligeholdelsesbehandling af CMV-retinitis eller hos lever-, nyre- eller hjertetransplanterede patienter i profylaktisk behandling for CMV-sygdom. Betegnelsen (alvorlig) i parentes i tabellen indikerer, at bivirkningen er blevet rapporteret hos patienter med både mild/moderat intensitet og med alvorlig/livstruende intensitet ved den specifikke hyppighed.

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorgan- klasser	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100, < 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1000, < 1/100$)	Sjælden ($\geq 1/10.000, < 1/1000$)
Undersøgelser		forhøjet blodkreatinin, vægttab		
Hjerte			arytmier	
Blod og lymfesystem	(alvorlig) neutropeni, anæmi	(alvorlig) pancytopeni, (alvorlig) leukopeni, (alvorlig) anæmi, (alvorlig) trombocytopeni	knoglemarvs- depression	aplastisk anæmi
Nervesystemet		kramper, perifer neuropati, insomnia, hypoæstesi, paræstesi, svimmelhed, dysgeusi (smagsforstyrrelser), hovedpine	tremor	
Øjne		nethindeløsning, makulært ødem, smerter i øjet glaslegemesygdom	synsforstyrrelse, konjunktivitis	
Øre og labyrint		smerter i øret	døvhed	
Luftveje, thorax og mediastinum	dyspnø	hoste		
Mave-tarmkanalen	diarré	kvalme, opkastning, abdominalsmerter, øvre abdominal- smerter, obstipation, dysfagi, dyspepsi, flatulens	pancreatitis, abdominal udspiling, sår i munden	
Nyrer og urinveje		nedsat nyrefunktion, nedsat renal kreatininclearance	nyresvigt, hæmaturi	
Hud og subkutane væv		dermatitis, nattesved, pruritis	alopeci, urticaria, tør hud	
Knogler, led, muskler og bindevæv		rygsmerter, myalgi artralgi, muskelkramper		
Metabolisme og ernæring		anoreksi, nedsat appetit		

Infektioner og parasitære sygdomme		sepsis (bakteriæmi, viræmi), cellulitis, urinvejsinfektion, oral candidiasis		
Vaskulære sygdomme			hypotension	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		træthed, feber, kuldegysninger, smerter, brystsmerter, utilpashed, asteni		
Infektioner og parasitære sygdomme			anafylaktisk reaktion	
Lever og galdeveje		(alvorlig) abnorm leverfunktion, forøget basisk phosphatase, forøget aspartat-aminotransferase	forøget alaninaminotransferase	
Det reproduktive system og mammae			mandlig infertilitet	
Psykkiske forstyrrelser		depression, angst, konfusion, abnorme tanker	psykotisk forstyrrelse, hallucination, agitation	

Alvorlig trombocytopeni kan være forbundet med potentielt livstruende blødning.

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 i forhold til patientens grad af nedsat nyrefunktion (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 bivirkninger. De fleste patienter fik en eller flere af følgende bivirkninger:

Hæmatologisk toksicitet: pancytopeni, knoglemarvsdepression, medullær aplasi, leukopeni, neutropeni, granulocytopeni

- *Hepatotoksicitet*: hepatitis, nedsat leverfunktion
- *Renal toksicitet*: forværring af hæmaturi hos en patient med præeksisterende nedsat nyrefunktion, akut nyresvigt, forhøjet kreatinin
- *Gastrointestinal toksicitet*: abdominalsmerter, diarré, opkastning
- *Neurotoksicitet*: generaliseret tremor, kramper

4.10 Udlevering

Begrænset til sygehuse (BEGR).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

Farmakoterapeutisk klassifikation: Nucleosider og nucleotider excl. revers transcriptase-hæmmere, ATC-kode: J05A B14

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'-deoxyguanosin 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 fosphyleres ganciclovir først til ganciclovirmonophosphat af viral proteinkinase, pUL97. Yderligere fosphylering 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 henholdsvis 18 timer og mellem 6 og 24 timer, efter fjernelsen af ekstracellulært ganciclovir. Da fosphyleringen overvejende afhænger af viral kinase, sker fosphyleringen af ganciclovir fortrinsvis i virusinficerede celler.

Ganciclovirs virustatiske aktivitet skyldes hæmning af den virale DNA-syntese gennem: (a) kompetitiv hæmning af inkorporering af deoxyguanosin-trifosfat 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 IC₅₀ for ganciclovir, overfor CMV er mellem 0,08 µM (0,02 µg/ml) og 14 µM (3,5 µg/ml).

Den kliniske antivirale effekt af Valcyte er blevet påvist i behandlingen af aids-patienter med nylig diagnosticeret CMV-retinitis. CMV-tilstedeværelsen var faldet i urinen fra 46 % (32/69) af patienterne ved studiets begyndelse til 7 % (4/55) af patienterne 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 (median) tid fra randomisering til progression af CMV-retinitis i gruppen, som fik induktions- 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-blindet, dobbelt-dummy, klinisk aktiv komparator-studie 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 i gennemsnit 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 transplantat er ækvivalente og forekommer i 0,8 % i hver arm.

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 monophosphyleringen 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:

Resistens blev undersøgt ved genotypeanalyse af CMV i PMNL prøver indsamlet (a) på dag 100 (slutningen af den forebyggende behandling) og (b) 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-komparator armen, 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 %.

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).

Valganciclovir hos hiv-positive, CMV-positive-patienter:

Systemisk eksponering af hiv-positive, 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) ($\mu\text{g}\times\text{time}/\text{ml}$)	28,6 \pm 9,0	32,8 \pm 10,1	0,37 \pm 0,22
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	10,4 \pm 4,9	6,7 \pm 2,1	0,18 \pm 0,06

Ganciclovirs effekt med hensyn til at øge tiden til 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) ($\mu\text{g}\times\text{time}/\text{ml}$)	28,0 \pm 10,9	46,3 \pm 15,2
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	1,4 \pm 0,5	5,3 \pm 1,5

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

Efter administration af valganciclovir som en oral opløsning, opnåedes ækvivalent systemisk eksponering for ganciclovir sammenlignet med tabletformuleringen.

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 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 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 valganciclovir 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. Post-hoc Bayesian estimater for population-middelclearance af ganciclovir hos patienter med CrCl > 60 mg/ml er $14,05 \pm 4,13$ l/t. Hos patienter med nedsat nyrefunktion er middelclearance for ganciclovir $8,46 \pm 1,67$ l/t (CrCL mellem 40 og 60 ml/min) og $7,00 \pm 1,08$ l/t (CrCl mellem 25 og 40 ml/min).

Halveringstiden af ganciclovir fra valganciclovir er $4,1 \pm 0,9$ timer hos hiv- og CMV-seropositive patienter.

Farmakokinetik hos specielle populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

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

Til individuel dosering af patienter i hæmodialyse anbefales Valcyte pulver til oral opløsning. (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

Patienter med nedsat leverfunktion

Sikkerheden og effekten af Valcyte er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Nedsat leverfunktion skulle ikke påvirke ganciclovirs farmakokinetik, da det udskilles gennem nyrene, og der foreligger derfor ikke specielle dosisrekommendationer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

Der blev fundet gonadetoksicitet (testikulært celledød) og nefrotoksicitet (uræmi, celledegeneration), som var irreversible, samt myelotoksicitet (anæmi, neutropeni, lymfocytopeni) og gastrointestinal toksicitet (slimhindecellene nekrose), som var reversible.

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Povidon

Fumarsyre

Natriumbenzoat (E211)

Saccharinnatrium

Mannitol

Tutti-frutti smagsstof:
Maltodextriner (majs)
Propylenglykol
Arabisk gummi E414 og naturlige smagsstoffer, der hovedsagelig indeholder banan-, ananas- og ferskensmag.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Pulver til oral opløsning: 2 år.

Rekonstituerede opløsning: 49 dage. Opbevares i køleskab (2°C - 8°C)

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold for det rekonstituerede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Karton, der indeholder en 100 ml ravfarvet glasflaske med et børnesikret skruelåg af plast, en plastflaskeadapter og en plastpose, der indeholder 2 sprøjter til oralt brug af plast, med inddelinger i 25 mg op til 500 mg.

Hver flaske indeholder 12 g pulver til oral opløsning. Efter rekonstituering er mængden af opløsningen 100 ml, hvilket giver minimum 88 ml brugbar opløsning.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Da Valcyte anses for at være potentielt teratogent og carcinogent for mennesker, skal pulveret og den rekonstituerede opløsning håndteres med forsigtighed (se pkt. 4.4).

Inhalation skal undgås. Undgå at pulver og opløsning kommer i direkte kontakt med hud og slimhinder. Hvis det sker, så sørg for omhyggelig afvaskning med sæbe og vand. Hvis pulveret eller opløsningen kommer i øjnene, skal der øjeblikkeligt skylles grundigt med vand.

Valcyte pulver til oral opløsning skal rekonstitueres på et apotek, inden det udleveres til patienten.

Forberedelse af oral opløsning

1. Opmål 91 ml vand i den inddelte cylinder.
2. Fjern det børnesikrede låg, tilsæt vand til flasken, hvorefter flasken lukkes med det børnesikrede låg. Ryst den lukkede flaske, indtil pulveret er opløst og danner en klar, farveløs til brun opløsning.
3. Fjern det børnesikrede låg og skub flaskeadapteren på plads i flaskehalsen.
4. Luk flasken helt tæt med det børnesikrede låg. Dette vil sikre en korrekt placering af flaskeadapteren i flasken og at låget er børnesikret.
5. Skriv udløbsdatoen af den rekonstituerede opløsning på flaskeetiketten (se pkt. 6.3).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche a/s
Industriholmen 59
2650 Hvidovre

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

40361

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

27. marts 2002

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

-