



PRODUKTRESUMÉ

for

Valcyte, filmovertrukne tabletter

0. D.SP.NR.
21231

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Valcyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hver filmovertrukket 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 induktions- og vedligeholdelsesbehandling af cytomegalovirus (CMV) retinitis hos voksne patienter med erhvervet immundefekt syndrom (AIDS).

Valcyte er indiceret til forebyggelse af CMV-sygdom hos CMV-negative voksne og børn (fra fødsel til 18 år), der er transplanteret med et organ fra en CMV-positiv donor.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

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.

Behandling af cytomegalovirus (CMV) retinitis

Voksne patienter

Induktionsbehandling 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 induktionsbehandling kan forøge risikoen for knoglemarvstoksicitet (se pkt. 4.4).

Vedligeholdelsesbehandling af CMV-retinitis

Efter induktionsbehandling 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 risikoen for viral lægemiddelresistens dog skal tages i betragtning.

Varigheden af vedligeholdelsesbehandling bør bestemmes individuelt.

Pædiatrisk population

Valcytes sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt i fyldestgørende og velkontrollerede kliniske studier.

Forebyggelse af CMV-sygdom ved organtransplantation

Voksne patienter

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.

Pædiatrisk population

Hos pædiatriske organtransplanterede patienter, fra fødsel, som er i risiko for at udvikle CMV-sygdom, er den anbefalede én gang daglig dosis af Valcyte baseret på legemsoverfladareal (BSA) og kreatininclearance (Clcr) afledt af Schwartzs formel (ClcrS) og er udregnet ved hjælp af formlen nedenfor:

Pædiatrisk dosis (mg) = 7 x BSA x ClcrS (se Mosteller BSA formel og Schwartz kreatininclearance formel nedenfor).

Desuden skal en maksimumværdi på 150 ml/min/1,73m² anvendes i formlen, hvis den beregnede Schwartz kreatininclearance overstiger 150 ml/min/1,73 m².

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

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

hvor k = 0,45* for patienter < 2 år gamle; 0,55 for drenge i alderen 2 til < 13 år samt piger i alderen 2 til 16 år og 0,7 for drenge i alderen 13 til 16 år. For patienter, der er ældre end 16 år anvendes dosering for voksne patienter.

De k-værdier, som er angivet, er baseret på Jaffe metoden, til at måle serumkreatinin og det kan være nødvendigt at tilrette den, hvis enzymatiske metoder anvendes.

* For nogle subpopulationer kan det være nødvendigt at nedsætte k-værdien (f.eks. hos pædiatriske patienter med lav fødselsvægt).

For nyretransplanterede pædiatriske patienter skal den anbefalede én daglig dosis i mg (7 x BSA x ClcrS) initieres inden for 10 dage efter transplantationen og fortsætte indtil 200 dage efter transplantationen.

For pædiatriske patienter, som har fået anden organtransplantation end nyretransplantation, skal den anbefalede daglige dosis i mg (7 x BSA x ClcrS) initieres inden for 10 dage efter transplantationen og fortsætte indtil 100 dage efter transplantationen.

Alle udregnede doser skal rundes op til det nærmeste 25 mg interval for fastlæggelse af den aktuelle dosis, der er muligt at afmåle.

Maksimum dosis på 900 mg skal gives, hvis den udregnede dosis overstiger 900 mg. Den orale suspension er den foretrukne formulering, eftersom den giver mulighed for at give en dosis, som er udregnet efter formlen ovenfor. Valcyte filmovertrukne tabletter kan også anvendes, hvis den udregnede dosis er indenfor 10% af den tilgængelige tabletstyrke og hvis patienten kan sluge tabletter. For eksempel kan en 450 mg tablet anvendes, hvis den beregnede dosis er mellem 405 og 495 mg.

Det anbefales, at serumkreatinin værdierne monitoreres regelmæssigt og der tages hensyn til ændringer i højde og vægt og dosis justeres tilsvarende under den forebyggende behandlingstid.

Særlige dosisinstruktioner

Pædiatrisk population:

Dosis til pædiatriske organtransplanterede patienter er individuel og baseres på patientens nyrefunktion samt legemsoverfladeareal.

Ældre patienter:

Sikkerhed og virkning er ikke dokumenteret hos denne patientpopulation. Der er ikke udført studier hos voksne over 65 år. Da renal clearance aftager med alderen, bør Valcyte administreres til ældre patienter med særlig hensyn til status af deres nyrefunktion (se tabel nedenfor). (Se pkt. 5.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion:

Serumkreatinin eller estimeret 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

Kreatininclearance (ml/min)	Induktionsdosis 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 filmovertrukne tabletter bør derfor ikke anvendes til disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Patienter med nedsat leverfunktion:

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

Patienter med svær leukopeni, neutropeni, anæmi, trombocytopeni og pancytopeni

Se pkt. 4.4 før påbegyndelse af behandlingen.

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

Administration

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

Til pædiatriske patienter, som ikke kan synke Valcyte filmovertrukne tabletter, kan Valcyte pulver til oral opløsning administreres.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet
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 anført i pkt. 6.1.

Valcyte er kontraindiceret til ammende kvinder (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Kryds-hypersensitivitet

På grund af ligheder i den kemiske struktur mellem ganciclovir og aciclovir og penciclovir er der mulighed for en kryds-hypersensitivitets reaktion mellem disse stoffer. Der bør derfor udvises forsigtighed, når man ordinerer Valcyte til patienter med kendt overfølsomhed over for aciclovir eller penciclovir (eller deres prodrugs, henholdsvis valaciclovir eller famciclovir).

Mutagenicitet, teratogenicitet, karcinogenicitet, fertilitet og prævention

Før påbegyndelse af behandling med valganciclovir skal patienter informeres om de mulige risici for fostret. I dyreforsøg var ganciclovir mutagent, teratogent, carcinogent samt en suppressor af fertilitet. Valcyte skal derfor betragtes som potentielt teratogent og carcinogent hos mennesker med mulighed for at forårsage fødselsskader og cancer (se pkt. 5.3). Baseret på kliniske og non-kliniske studier anses det 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).

Der er risiko for, at langtidsbehandling med valganciclovir kan forårsage carcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

Myelosuppression

Der er observeret svær leukopeni, neutropeni, anæmi, trombocytopeni, pancytopeni, knoglemarvssvigt 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 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 lægemiddelrelateret hæmatologisk cytopeni i anamnesen og til patienter, som får strålebehandling.

Det anbefales, at alle blodtal og trombocytallet monitoreres regelmæssigt under behandlingen. Det kan være nødvendigt med øget hæmatologisk kontrol af patienter med nedsat nyrefunktion og pædiatriske patienter som minimum hver gang patienten kommer på transplantationsafsnittet. 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).

Forskel i biotilgængelighed med oral ganciclovir

Biotilgængeligheden af ganciclovir efter en enkeltdosis på 900 mg valganciclovir er ca. 60 %, sammenlignet med 6 % efter administration af 1.000 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 induktionsbehandling 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).

Nedsat nyrefunktion

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

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

Samtidig administration af andre lægemidler Der er beskrevet anfald hos patienter, som tog imipenem-cilastatin og ganciclovir. Valcyte må ikke gives samtidigt med imipenem-cilastatin, medmindre de potentielle fordele 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

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 lægemiddelinteraktioner for valganciclovir som for ganciclovir.

Lægemiddelinteraktioner med ganciclovir

Farmakokinetiske interaktioner

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 valganciclovir, skal derfor kontrolleres omhyggeligt for ganciclovir toksicitet.

Didanosin

Når didanosin blev givet sammen med intravenøs ganciclovir var plasmakoncentrationerne af didanosin konstant forhøjede. Efter intravenøse doser på 5 og 10 mg/kg/dag sås en stigning i didanosin AUC fra 38 til 67 %, hvilket bekræfter en farmakokinetisk interaktion

under samtidig administration af disse lægemidler. Der var ingen signifikant effekt på ganciclovir koncentrationerne. Patienterne skal kontrolleres omhyggeligt for didanosin toksicitet, fx pancreatitis (se pkt. 4.4).

Andre antiretrovirale

Cytokrom P450 isoenzymer har ingen indvirkning på ganciclovir farmakokinetikken. Derfor forventes ingen farmakokinetiske interaktioner med proteasehæmmere og non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmere.

Farmakodynamiske interaktioner

Imipenem-cilastatin

Der er beskrevet anfald hos patienter, som tog imipenem-cilastatin og ganciclovir samtidig og en farmakodynamisk interaktion mellem disse to lægemidler kan ikke udelukkes. Disse lægemidler må ikke gives samtidigt, medmindre den potentielle fordel opvejer de potentielle risici (se pkt. 4.4).

Zidovudin

Både zidovudin og ganciclovir kan potentielt forårsage neutropeni og anæmi. Ved samtidig administration af disse lægemidler kan der forekomme en farmakodynamisk interaktion. Nogle patienter vil ikke kunne tåle samtidig behandling med fuld dosis (se pkt. 4.4).

Potentielle lægemiddelinteraktioner

Toksiciteten kan øges, hvis ganciclovir/valganciclovir administreres sammen med andre lægemidler, som er myelosupprimerende eller forbundne med nedsat nyrefunktion. Eksempler på disse lægemiddeltypen inkluderer nukleosider (fx zidovudin, didanosin, stavudin) og nukleotidanaloger (fx tenofovir, adefovir), immunsuppressive (fx ciclosporin, tacrolimus, mykofenolatmofetil), antineoplastiske midler (fx doxorubicin, vinblastin, vincristin, hydroxyurea) og antiinfektive midler (trimetoprim/sulfonamider, dapson, amphotericin B, flucytosin, pentamidin). Derfor bør disse lægemidler kun tages i betragtning ved samtidig brug med valganciclovir, hvis de potentielle fordele opvejer de potentielle risici (se pkt. 4.4).

4.6 Graviditet og amning

Prævention hos mænd og kvinder

På grund af potentialet for reproduktionstoksicitet og teratogenicitet skal fertile kvinderrådes til at anvende sikker kontraception under og i mindst 30 dage efter behandlingen. Seksuelt aktive mænd rådes til at anvende kondom i løbet af og i mindst 90 dage efter ophør af behandlingen med Valcyte, medmindre det er sikkert, at den kvindelige partner ikke kan blive gravid (se pkt. 5.3).

Graviditet

Valcytes sikkerhed ved anvendelse til gravide kvinder er ikke dokumenteret. 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 fostret.

Amning

Det vides ikke, om ganciclovir udskilles i human modermælk, men risikoen for, at

ganciclovir udskilles i modermælk og forårsager alvorlige bivirkninger hos det ammede barn, kan ikke udelukkes. Præklinisk data indikerer, at ganciclovir udskilles i mælken hos lakterende rotter. Amning skal derfor ophøre under behandling med valganciclovir (se pkt. 4.3).

Fertilitet

I et klinisk studie med nyretransplantationspatienter, som fik Valcyte for CMV-profylakse, i op til 200 dage viste valganciclovir en påvirkning på spermatogenese med nedsat sperm densitet og motilitet efter behandlingsophør.

Denne virkning synes at være reversibel og ca. seks måneder efter seponering af Valcyte er den gennemsnitlige sperm densitet og motilitet genoprettet til niveauer, der er sammenlignelige med de observerede i de ubehandlede kontrolgrupper.

I dyreforsøg nedsatte ganciclovir fertiliteten hos han- og hunmus og har vist sig at hæmme spermatogenese og fremkalde testikelatrofi hos mus, rotter og hunde ved doser, der anses for klinisk relevante.

Baseret på kliniske og non-kliniske studier anses det for sandsynligt, at ganciclovir (og valganciclovir) kan forårsage midlertidig eller permanent hæmning af human spermatogenese (se pkt. 4.4 og pkt. 5.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

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

Bivirkninger som anfald, svimmelhed og 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

a. Oversigt over sikkerhedsprofilen

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. Derfor er alle de bivirkninger, der er rapporteret med intravenøs eller oral ganciclovir (formulering er ikke længere tilgængelig) samt med valganciclovir, inkluderet i bivirkningstabellen nedenfor.

De alvorligste og hyppigst forekommende bivirkninger hos patienter behandlet med ganciclovir/valganciclovir er hæmatologiske bivirkninger og omfatter neutropeni, anæmi og trombocytopeni - se pkt. 4.4.

Bivirkningshyppigheden i tabellen over bivirkninger er baseret på en poollet population bestående af patienter (n = 1704) i vedligeholdelsesbehandling med ganciclovir eller valganciclovir. For anafylaktisk reaktion, agranulocytose og granulocytopeni er hyppigheden tilgængelig baseret på erfaringer efter markedsføring. Bivirkningerne er listet ifølge MedDRA systemorganklasser. Hyppighedskategorierne er defineret på følgende måde: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjældent ($< 1/10.000$).

Den samlede sikkerhedsprofil for ganciclovir/valganciclovir stemmer overens for HIV og transplantationspopulationer, dog ses nethindeløsning kun hos patienter med CMV-retinitis. Desuden er der forskelle i hyppigheden af bestemte bivirkninger. Valganciclovir er forbundet med højere risiko for diarré sammenlignet med intravenøs ganciclovir. Pyreksi, *Candida*-infektioner, depression, svær neutropeni (ANC<500 µL) og hudreaktioner er hyppigere rapporteret hos patienter med HIV. Blandt patienter der havde fået organtransplantation er der hyppigere blevet rapporteret nyre og lever dysfunktion.

b. Bivirkninger i tabelform

Systemorganklasser	Hyppighed
<i>Infektioner og parasitære sygdomme:</i>	
<i>Candida</i> -infektioner, inklusive oral candidiasis	Meget almindelig
Infektion i de øvre luftveje	
Sepsis	Almindelig
Influenza	
Urinvejsinfektion	
Cellulitis	
<i>Blod og lymfesystem:</i>	
Neutropeni	Meget almindelig
Anæmi	
Trombocytopeni	Almindelig
Leukopeni	
Pancytopeni	
Knoglemarvssvigt	Ikke almindelig
Aplastisk anæmi	Sjælden
Agranulocytose*	
Granulocytopeni*	
<i>Immunsystemet:</i>	
Hypersensitivitet	Almindelig
Anafylaktisk reaction*	Sjælden
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	
Appetitløshed	Meget almindelig
Vægttab	Almindelig
<i>Psykiske forstyrrelser:</i>	
Depression	Almindelig
Konfusion	
Angst	
Agitation	Ikke almindelig
Psykotiske forstyrrelser	
Abnorme tanker	
Hallucinationer	
<i>Nervesystemet:</i>	
Hovedpine	Meget almindelig
Søvnløshed	Almindelig
Perifer neuropati	
Svimmelhed	

Systemorganklasser	Hypighed
Paræstesier	
Hypoæstesi	
Anfald	
Dysgeusi (smagsforstyrrelser)	
Tremor	
Øjne:	
Nedsat syn	Almindelig
Nethindeløsning**	
<i>Mouches volantes</i>	
Øjensmerter	
Konjunktivitis	
Makulaødem	
Øre og labyrint:	
Øresmerter	Almindelig
Døvhed	Ikke almindelig
Hjerte:	
Arytmier	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme:	
Hypotension	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum:	
Hoste	Meget almindelig
Dyspnø	
Mave-tarmkanalen:	
Diarré	Meget almindelig
Kvamle	
Opkastning	
Abdominalsmerter	
Dyspepsi	Almindelig
Flatulens	
Smerter i øvre abdomen	
Obstipation	
Sår i munden	
Dysfagi	
Abdominal udspiling	
Pankreatitis	
Lever og galdeveje:	
Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet	Almindelig
Unormal leverfunktion	
Forhøjet aspartat-aminotransferase	
Forhøjet alanin-aminotransferase	
Hud og subkutane væv:	
Dermatitis	Meget almindelig
Nattesved	Almindelig
Pruritus	
Udslæt	
Alopeci	

Systemorganklasser	Hypighed
Tør hud	Ikke almindelig
Urticaria	
Knogler, led, muskler og bindevæv:	
Rygsmerter	Almindelig
Myalgi	
Artralgi	
Muskelspasmer	
Nyrer og urinveje:	
Nedsat nyrefunktion	Almindelig
Nedsat renal creatininclearance	
Forhøjet blod-creatinin	
Nyresvigt	Ikke almindelig
Hæmaturi	
Det reproduktive system og mammae:	
Mandlig infertilitet	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner fra administrationsstedet:	
Pyreksi	Meget almindelig
Træthed	
Smerter	Almindelig
Kulderystelser	
Almen utilpashed	
Asteni	
Smerter i brystet	Ikke almindelig

*Hypigheden for disse bivirkninger stammer fra erfaringer efter markedsføring

**Nethindeløsning er kun blevet rapporteret hos HIV patienter behandlet for CMV-retinitis

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Neutropeni

Risiko for neutropeni kan ikke forudsiges ud fra neutrofil-tallet inden behandling. Neutropeni opstår sædvanligvis indenfor den første eller anden uge af induktionsbehandling. Celletallet normaliseres inden for 2-5 dage efter seponering af lægemidlet eller dosisreduktion (se pkt. 4.4).

Trombocytopeni

Patienter med lavt trombocyt-tal ved *baseline* (<100.000/ μ L) har en øget risiko for at udvikle trombocytopeni. Patienter med iatrogen immunsuppression på grund af behandling med immunsuppressive midler har større risiko for trombocytopeni end patienter med AIDS (se pkt. 4.4). Alvorlig trombocytopeni kan være forbundet med livstruende blødninger.

Behandlingsvarigheds- eller indikationsindflydelse på bivirkninger

Svær neutropeni (ANC <500/ μ L) blev rapporteret hyppigere hos patienter med CMV-retinitis (14%), som blev behandlet med valganciclovir, intravenøs eller oral ganciclovir, sammenlignet med organtransplantations patienter, som fik valganciclovir eller oral ganciclovir. Hos patienter, som fik valganciclovir eller oral ganciclovir op til dag 100 efter transplantation, var hændelserne af svær neutropeni henholdsvis 5% og 3%, mens patienter, som fik valganciclovir op til dag 200 efter transplantation var hændelserne af svær neutropeni 10%.

Der var en større stigning i serumkreatinin set hos organtransplantations patienter behandlet op til dag 100 eller dag 200 efter transplantation med både valganciclovir og oral ganciclovir, sammenlignet med CMV-retinitis patienter. Nedsat nyrefunktion er imidlertid almindeligt hos organtransplantations patienter.

Den overordnede sikkerhedsprofil for Valcyte ændrede sig ikke med forlængelsen af profylakse op til 200 dage hos høj risiko-nyretransplantations patienter. Leukopeni var rapporteret med lidt højere hyppighed i 200 dages-armen mens hyppigheden for neutropeni, anæmi og trombocytopeni var tilsvarende i begge arme.

c. Pædiatrisk population

Valcyte er undersøgt hos 179 pædiatriske organtransplanterede patienter (i alderen 3 uger til 16 år), som var i risiko for at udvikle CMV-sygdom og hos 133 patienter (i alderen 2 til 31 dage) med symptomatisk medfødt CMV-sygdom. Varigheden af ganciclovir-eksponering varierede mellem 2 til 200 dage.

Diarré, kvalme, neutropeni, leukopeni og anæmi var de hyppigst rapporterede bivirkninger i de pædiatriske kliniske studier.

I de organtransplanterede patienter var den overordnede sikkerhedsprofil tilsvarende hos de pædiatriske patienter og voksne. Neutropeni var rapporteret med lidt højere frekvens i de to studier, som var udført hos pædiatriske organtransplanterede patienter, sammenlignet med voksne. Der var dog ingen korrelation mellem neutropeni og infektiøse bivirkninger hos den pædiatriske population. En højere risiko for cytopeni hos nyfødte og spædbørn berettiger nøje overvågning af blodtal i disse aldersgrupper (se pkt. 4.4).

Hos pædiatriske nyretransplanterede patienter var forlængelse af valganciclovir-eksponeringen op til 200 dage ikke forbundet med en overordnet stigning i hyppigheden af bivirkninger. Hyppigheden af alvorlig neutropeni ($ANC < 500/\mu l$) var højere hos pædiatriske nyretransplanterede patienter, som var behandlet til dag 200, sammenlignet med pædiatriske patienter, som var behandlet til dag 100 samt voksne nyretransplanterede, som var behandlet til dag 100 eller 200 (se pkt. 4.4).

Der er kun begrænsede data tilgængelige om nyfødte eller spædbørn med symptomatisk CMV infektion, som er behandlet med Valcyte, men sikkerheden ser ud til at være i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil af valganciclovir og ganciclovir.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Erfaringer med overdosering af valganciclovir og intravenøs ganciclovir

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

Indberetninger om overdoser af intravenøs ganciclovir, nogle med dødeligt udfald, 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*: myelosuppression inklusive pancytopeni, knoglemarvsdepression, leukopeni, neutropeni, granulocytopeni.
- *Hepatotoksicitet*: hepatitis, nedsat leverfunktion.
- *Renal toksicitet*: forværring af hæmaturi hos en patient med præ-eksisterende nedsat nyrefunktion, akut nyreskade, forhøjet kreatinin.
- *Gastrointestinal toksicitet*: abdominale smerter, diarré, opkastning.
- *Neurotoksicitet*: generaliseret tremor, anfald.

Hæmodialyse og hydrering kan være gavnligt til at reducere blodplasma niveauer hos patienter, der har fået en overdosis valganciclovir (se pkt. 5.2).

4.10 Udlevering

BEGR - kun til sygehuse

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC kode: J 05 AB 14. Antivirale midler til systemisk anvendelse, 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 triphosphat metabolismen 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 deoxyguanosin-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 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. 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 og sikkerhed

Voksne patienter

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 én gang daglig. Den gennemsnitlige (mediane) 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-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 (1.000 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 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-sygdom¹, 12 måneder ITT population^A

	Valganciclovir 900 mg én gang daglig 100 dage (N=163)	Valganciclovir 900 mg én gang daglig 200 dage (N=155)	Forskel mellem behandlingsgrupper
Patienter med bekræftet eller formodet CMV-sygdom ²	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 %]

¹ CMV-sygdom er defineret som enten CMV-syndrom eller vævsinvasiv CMV.

² 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.

^A 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 højrisiko 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). I kliniske isolater er syv kanoniske UL97 substitutioner, M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W, de hyppigst rapporterede ganciclovir resistens-associerede substitutioner. 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 over for 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-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 %.

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.

Pædiatrisk population

Behandling af CMV- retinitis:

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Valcyte i alle undergrupper af den pædiatriske population til behandling af infektion forårsaget af CMV i immunkompromitterende patienter (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Forebyggelse af CMV-sygdom ved transplantationer:

Et fase-II studie af farmakokinetik og sikkerhed hos pædiatriske (i alderen 4 måneder til 16 år, n = 63) organtransplantat-modtagere, som fik valganciclovir én gang daglig i op til 100 dage i henhold til en pædiatrisk doseringsberegning (se pkt. 4.2), gav eksponeringer svarende til den hos voksne (se pkt. 5.2). Opfølgning efter behandling var 12 uger. CMV D/R serologi status ved baseline var D+/R- i 40 %, D+/R+ i 38 %, D-/R+ i 19 % og D-/R- i 3 % af tilfældene. Tilstedeværelse af CMV-virus blev rapporteret hos 7 patienter. De observerede bivirkninger var af samme karakter som dem hos voksne (se pkt. 4.8).

Et fase IV tolerabilitetsstudie hos pædiatriske nyretransplanterede patienter (i alderen 1 til 16 år; n=57), som fik valganciclovir én gang daglig i op til 200 dage i henhold til doseringsberegningen (se pkt. 4.2), resulterede i lav forekomst af CMV. Opfølgning efter behandlingen var 24 uger. CMV D/R serologi status ved *baseline* var D+/R+ hos 45 %, D+/R- hos 39 %, D-/R+ hos 7 %, D-/R- hos 7 % og ND/R+ i 2 % af tilfældene. CMV-viræmi var rapporteret hos 3 patienter og der var en mistanke om et tilfælde af CMV-syndrom, som ikke blev bekræftet af laboratoriet ved CMV-PCR. De observerede bivirkninger var af tilsvarende karakter, som hos de voksne (se pkt. 4.8).

Disse data supporterer ekstrapolering af data fra voksne til børn omkring virkning samt giver doseringsanbefalinger til pædiatriske patienter.

Et fase-I studie af farmakokinetik og sikkerhed hos hjertetransplanterede patienter (i alderen 3 uger til 125 dage, n=14), som fik valganciclovir én gang daglig i henhold til den pædiatriske doseringsberegning (se pkt. 4.2) i 2 fortløbende dage, viste en sammenlignelig eksponering som hos voksne (se pkt. 5.2). Opfølgning efter behandlingen var 7 dage. Sikkerhedsprofilen var sammenlignelig med andre pædiatriske og voksne studier, selvom patientantallet og valganciclovir-eksponeringen var begrænset i studiet.

Medfødt CMV

Ganciclovirs og /eller valganciclovirs virkning og sikkerhed blev undersøgt i to studier hos nyfødte og spædbørn med medfødt symptomatisk CMV-infektion.

I det første studie blev farmakokinetikken og sikkerheden af en enkelt dosis valganciclovir (dosisinterval 14-16- 20 mg/kg/dosis) undersøgt hos 24 nyfødte (i alderen 8-34 dage) med symptomatisk medfødt CMV-sygdom (se pkt. 5.2). De nyfødte fik 6 ugers antiviral behandling, hvoraf 19 af de 24 patienter fik op til 4 ugers behandling med oral valganciclovir og i.v. ganciclovir i de resterende 2 uger. De 5 resterende patienter fik i.v. ganciclovir i det meste af studieperioden. I det andet studie var virkningen og sikkerheden af valganciclovir undersøgt hos 109 nyfødte i alderen 2 til 30 dage med symptomatisk medfødt CMV-sygdom. Alle nyfødte fik en oral valganciclovir dosis på 16 mg/kg to gange daglig i 6 uger. Efter 6 ugers behandling blev behandlingen randomiseret til 1:1, enten til fortsat behandling med valganciclovir i samme dosis eller til tilsvarende placebo-behandling, til fuldførelse af 6 måneders behandling.

Denne behandling anbefales ikke på nuværende tidspunkt for valganciclovir. Designet af studierne og de opnåede resultater er for begrænsede til at gøre det muligt at drage hensigtsmæssige konklusioner om effektivitet og sikkerhed for valganciclovir.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

Ved administration af valganciclovir i doser fra 450 til 2625 mg er der kun påvist dosisproportionalitet, med hensyn til ganciclovir AUC, efter indtagelse af føde.

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. Biotilgængeligheden af ganciclovir efter en oral dosis af 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-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) (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 (1.000 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:

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).

Fordeling

På grund af valganciclovirs hurtige omdannelse til ganciclovir blev valganciclovirs proteinbinding ikke bestemt. Ganciclovirs distributionsvolumen (V_d) i steady-state efter intravenøs administration var 0,680 ± 0,161 l/kg (n=114). For intravenøs ganciclovir hænger distributionsvolumenet sammen med kropsvægt med værdier for det steady-state distributionsvolumen, der ligger fra 0,54 til 0,87 L/kg. Ganciclovir trænger ind i cerebrospinalvæsken. I koncentrationsområdet 0,5 til 51 µg/ml var ganciclovirs proteinbinding 1-2 %.

Biotransformation

Valganciclovir metaboliseres hurtigt og ekstensivt til ganciclovir, der er ikke fundet andre metabolitter. Ganciclovir metaboliseres ikke i betydelig grad.

Elimination

Hovedudskillelsesvejen for oral valganciclovir er hurtig hydrolyse til ganciclovir. Ganciclovir udskilles fra den systematiske cirkulation ved glomerulær filtration og aktiv tubulær sekretion. Hos patienter med normal nyrefunktion blev mere end 90% af intravenøst administreret ganciclovir genfundet uomodannet i urinen inden for 24 timer. Hos patienter med normal nyrefunktion falder plasmakoncentrationerne af ganciclovir efter administration af valganciclovir med en halveringstid på mellem 0,4 og 2,0 timer.

Farmakokinetik hos specielle populationer

Pædiatrisk population

Et fase II studie af farmakokinetik og sikkerhed hos pædiatriske (i alderen 4 måneder til 16 år, n = 63) organtransplantat-modtagere, blev valganciclovir givet én gang daglig i op til 100 dage. Farmakokinetiske parametre var tilsvarende på tværs af organtype og aldersgruppe og sammenlignelige med voksne. Populationsfarmakokinetisk modellering indikerede, at biotilgængeligheden var cirka 60 %. Clearance var positivt påvirket af både legemsoverflade og nyrefunktion.

I et fase-I studie af farmakokinetik og sikkerhed hos hjertetransplanterede hjertepatienter (i alderen 3 uger til 125 dage, n = 14), blev valganciclovir givet en gang daglig i to fortløbende dage. Den gennemsnitlige tilgængelighed var 64 % estimeret ud fra populationsfarmakokinetik.

Sammenligning af resultaterne fra disse to studier og de farmakokinetiske resultater fra den voksne population viser, at $AUC_{(0-24\text{timer})}$ intervallerne var meget ensartede på tværs af alle aldersgrupper, herunder voksne.

Gennemsnitlige værdier for $AUC_{(0-24\text{timer})}$ og C_{max} var også ensartede på tværs af de pædiatriske aldersgrupper < 12 år, selv om der er tendens til faldende gennemsnitlige værdier for $AUC_{(0-24\text{timer})}$ og C_{max} gennem hele den pædiatriske aldersgruppe, som ser ud til at korrelere til stigende alder. Denne tendens var mere synlig for de gennemsnitlige værdier af clearance og halveringstiden ($t_{1/2}$); men dette er forventet eftersom clearance er påvirket af ændringer i vægt, højde og nyrefunktion, som er forbundet med patientens vækst, som er indikeret i de populationsfarmakokinetiske modeller.

Følgende tabel viser de modelestimerede $AUC_{(0-24\text{timer})}$ intervaller for ganciclovir fra disse to studier, samt gennemsnittet og standardafvigelsen for $AUC_{(0-24\text{timer})}$, C_{max} , Cl og $t_{1/2}$ for de relevante pædiatriske aldersgrupper, sammenlignet med data fra voksne:

Farmakokinetisk parameter	Voksne*	Pædiatriske patienter			
		< 4 måneder (n = 14)	4 måneder - ≤ 2 år (n=17)	> 2 - < 12 år (n=21)	≥ 12 – 16 år (n=25)
$AUC_{(0-24\text{timer})}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$)	46,3 ± 15,2 (n=160)	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0

Farmakokinetisk parameter	Voksne*	Pædiatriske patienter			
		≥ 18 år (n=160)	< 4 måneder (n = 14)	4 måneder - ≤ 2 år (n=17)	> 2 - < 12 år (n=21)
AUC _(0-24timer) interval	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
Clearance (l/h)	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
t _{1/2} (t)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

*Uddraget fra studierapport PV 16000

Valcyte-doseringen én gang daglig i begge ovennævnte studier var baseret på legemsoverflade (BSA) og kreatininclearance (CrCl) udledt fra en modificeret Schwartz formel og blev beregnet af doseringsberegningen, som vist i pkt. 4.2.

Ganciclovirs farmakokinetik efter administration af valganciclovir blev også undersøgt i to kliniske studier hos nyfødte og spædbørn med symptomatisk medfødt CMV-sygdom. I det første studie fik 24 nyfødte i alderen 8 til 34 dage 6 mg/kg intravenøs ganciclovir to gange daglig. Patienter blev derefter behandlet med oral valganciclovir, hvor dosen af valganciclovir pulver til oral suspension varierede fra 14 mg/kg til 20 mg/kg to gange daglig. Den totale behandlingsperiode var 6 uger. En dosis på 16 mg/kg to gange daglig af valganciclovir pulver til oral suspension gav hos nyfødte sammenlignelig ganciclovir-eksponering som med en dosis på 6 mg/kg intravenøs ganciclovir to gange daglig og opnåede ganciclovir-eksponering svarende til den effektive 5 mg/kg intravenøse dosis til voksne.

I det andet studie fik 109 nyfødte (i alderen 2 til 30 dage) 16mg/kg valganciclovir oral suspension to gange daglig i 6 uger og efterfølgende blev 96 af de 109 inkluderede patienter randomiseret til fortsat at få valganciclovir eller placebo i 6 måneder. Den gennemsnitlige AUC_(0-12 timer) var lavere end de gennemsnitlige AUC_(0-12 timer) værdier fra det første studie.

Følgende tabel viser de gennemsnitlige AUC-, C_{max}- og t_{1/2}-værdier, herunder standardafvigelse, sammenlignet med data fra voksne:

Farmakokinetisk parameter	Voksne	Pædiatriske patienter (nyfødte og spædbørn)		
		5 mg/kg GAN Enkelt dosis (n=8)	6 mg/kg GAN To gange dagligt (n=19)	16 mg/kg VAL To gange dagligt (n=19)
AUC _(0-∞) (µg·t/mL)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC _(0-12timer)	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40

($\mu\text{g}/\text{mL}$)				
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$9,03 \pm 1,26$	$12,9 \pm 21,5$	$5,44 \pm 4,04$	-
$t_{1/2}$ (t)	$3,32 \pm 0,47$	$2,52 \pm 0,55$	$2,98 \pm 1,26$	$2,98 \pm 1,12$

GAN = Ganciclovir, i.v. VAL = Valganciclovir, oral

Disse data er for begrænsede til at gøre det muligt at drage konklusioner om effektivitet eller doseringsanbefalinger for pædiatriske patienter med symptomatisk medfødt CMV-sygdom.

Ældre

Der er ikke foretaget undersøgelser af valganciclovir- eller ganciclovir-farmakokinetik hos voksne over 65 år (se pkt. 4.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Farmakokinetikken af ganciclovir fra en enkelt oral dosis på 900 mg valganciclovir blev vurderet hos 24 ellers sunde individer med nedsat nyrefunktion.

Farmakokinetiske parametre for ganciclovir fra en enkelt oral dosis på 900 mg Valcyte tabletter hos patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion:

Estimeret kreatinin-clearance (ml/min)	N	Clearance (mL/min) gennemsnit \pm SD	AUClast ($\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{mL}$) gennemsnit \pm SD	Halveringstid (timer) gennemsnit \pm SD
51-70	6	249 ± 99	$49,5 \pm 22,4$	$4,85 \pm 1,4$
21-50	6	136 ± 64	$91,9 \pm 43,9$	$10,2 \pm 4,4$
11-20	6	45 ± 11	223 ± 46	$21,8 \pm 5,2$
≤ 10	6	$12,8 \pm 8$	366 ± 66	$67,5 \pm 34$

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 filmovertrukne tabletter ikke anvendes til disse patienter (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

Stabile levertransplantations patienter

Farmakokinetikken af ganciclovir fra valganciclovir i stabile levertransplantations patienter blev undersøgt i et åbent 4-delt crossover-studie (N = 28). Biotilgængeligheden af ganciclovir fra valganciclovir efter en enkeltdosis på 900 mg valganciclovir efter indtagelse af føde, var ca. 60%. Ganciclovir $\text{AUC}_{0-24\text{t}}$ var sammenlignelig med det, der blev opnået med 5 mg/kg intravenøst ganciclovir hos levertransplantations patienter.

Patienter med nedsat leverfunktion

Sikkerhed og effekt af Valcyte filmovertrukne tabletter er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Nedsættelsen i leverfunktionen bør ikke påvirke ganciclovirs farmakokinetik, da det udskilles gennem nyrerne, og der foreligger derfor ikke specielle dosisrekommendationer.

Patienter med cystisk fibrose

I et fase I farmakokinetisk studie hos lungetransplanterede patienter med eller uden cystisk fibrose fik 31 patienter (16 med cystisk fibrose/15 uden cystisk fibrose) 900 mg/dag Valcyte som forebyggelse efter transplantation. Studiet tydede på, at cystisk fibrose ikke havde nogen signifikant betydning på den totale gennemsnitlige systemiske eksponering af ganciclovir hos lungetransplanterede patienter. Ganciclovir eksponeringen i lungetransplanterede patienter var sammenlignelig med den eksponering, som er vist at være effektiv i forebyggelse af CMV-sygdom hos andre organtransplanterede patienter.

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 induktionsdosis.

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

Ganciclovir var mutagent i muse lymfeceller og clastogent i celler fra pattedyr. Sådanne resultater er i overensstemmelse med det positive mus carcinogenicitetsstudie med ganciclovir. Ganciclovir er et potentielt kræftfremkaldende middel.

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

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 (HPDE) flaske med børnesikkert polypropylen låg og vatindlæg.

Pakningsstørrelse: 1 beholder indeholdende 60 tabletter.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes 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

11. juli 2018