

## 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.

Hjælpestoffer som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder 1 mg/ml natriumbenzoat og en total mængde af natrium på 0,188 mg/ml (som natriumbenzoat og natriumsaccharin) efter rekonstitution, og er i det væsentlige natriumfrit.

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 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 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.

### **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 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.

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 én gang daglig. Forebyggelsen påbegyndes inden for 10 dage efter transplantationen og fortsættes indtil 100 dage efter transplantationen. Forebyggelsen kan forlænges 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 én gang daglig. Forebyggelsen skal påbegyndes indenfor 10 dage efter transplantationen og fortsætte indtil 100 dage efter transplantationen.

*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 Schwartz 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/1,73m<sup>2</sup> anvendes i formlen, hvis den beregnede Schwartz kreatininclearance overstiger 150 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

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

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

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.

Den orale sprøjte er graderet i ml. En dosis på 50 mg er ekvivalent med 1 ml:

Valganciclovir dosis	Voluminet af Valcyte oral opløsning, der skal administreres
50 mg	1 ml
75 mg	1,5 ml
100 mg	2 ml
500 mg	10 ml

Maksimum dosis på 900 mg (2 x 9 ml) skal gives, hvis den udregnede dosis overstiger 900 mg (2 x 9 ml). Den orale suspension er den foretrukne formulering, eftersom den giver mulighed for at give en dosis, som er udregnet efter formlen overfor. 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:

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

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

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

Dosering til patienter med nedsat nyrefunktion:

Valganciclovir dosis	Voluminet af Valcyte oral opløsning, der skal administreres
125 mg	2,5 ml
225 mg	4,5 ml
450 mg	9,0 ml

*Patienter i hæmodialyse:*

Dosisjusteringer er nødvendige for patienter i hæmodialyse (Clcr < 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 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 blodcelletallene 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).

*Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet:*

Valcyte pulver til oral opløsning kræver rekonstituering inden oral anvendelse. Der medfølger to doseringsapparater med inddelinger i 0,5 mL (25 mg) op til 10 mL (500 mg). Det anbefales at patienten bruger doseringsapparatet.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 4.4 og 6.6.

### **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).

#### Forholdsregler, der skal tages, før håndtering

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 (se pkt. 6.6).

#### 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 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 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/ $\mu$ l, hvis trombocytaltallet er mindre end 25.000/ $\mu$ l, eller hæmoglobinniveauet 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 med lægemiddelrelateret hæmatologisk cytopeni i anamnesen og til patienter, som får strålebehandling.

Det anbefales, at alle blodtal og trombocytaltal 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 og 4.8).

Nedsat nyrefunktionHos patienter med nedsat nyrefunktion er dosisjustering, baseret på kreatininclearance, påkrævet (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 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.

#### Kontrolleret kost

Til patienter som er på natrium-kontrolleret diæt, indeholder dette lægemiddel 0,188 mg/ml natrium, og er i det væsentlige natriumfrit.

### **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.

#### 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 ganciclovir og imipenem-cilastatin samtidig og en farmakodynamisk interaktion mellem disse to lægemidler kan ikke udelukkes. Disse lægemidler bør 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), immunosuppressive (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 kvinder rådes 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 patientens 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  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og meget sjælden ( $< 1/10.000$ ).

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 $<500 \mu\text{L}$ ) 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*

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

<b>Systemorganklasser</b>	<b>Hyppighed</b>	
Psykotiske forstyrrelser		
Abnorme tanker		
Hallucinationer		
<b><i>Nervesystemet:</i></b>		
Hovedpine	Meget almindelig	
Søvnløshed	Almindelig	
Perifer neuropati		
Svimmelhed		
Paræstesier		
Hypoæstesi		
Anfald		
Dysgeusi (smagsforstyrrelser)		
Tremor		Ikke almindelig
<b><i>Øjne:</i></b>		
Nedsat syn	Almindelig	
Nethindeløsning**		
<i>Mouches volantes</i>		
Øjensmerter		
Konjunktivitis		
Makulaødem		
<b><i>Øre og labyrint:</i></b>		
Øresmerter	Almindelig	
Døvhed	Ikke almindelig	
<b><i>Hjerte:</i></b>		
Arytmier	Ikke almindelig	
<b><i>Vaskulære sygdomme:</i></b>		
Hypotension	Almindelig	
<b><i>Luftveje, thorax og mediastinum:</i></b>		
Hoste	Meget almindelig	
Dyspnø		
<b><i>Mave-tarmkanalen:</i></b>		
Diarré	Meget almindelig	
Kvamle		
Opkastning		
Abdominalsmerter		
Dyspepsi	Almindelig	
Flatulens		
Smerter i øvre abdomen		
Obstipation		
Sår i munden		
Dysfagi		
Abdominal udspiling		
Pankreatitis		
<b><i>Lever og galdeveje:</i></b>		
Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet		Almindelig
Unormal leverfunktion		
Forhøjet aspartat-aminotransferase		

<b>Systemorganklasser</b>	<b>Hyppighed</b>
Forhøjet alanin-aminotransferase	
<b>Hud og subkutane væv:</b>	
Dermatitis	Meget almindelig
Nattesved	Almindelig
Pruritus	
Udslæt	
Alopeci	
Tør hud	Ikke almindelig
Urticaria	
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv:</b>	
Rygsmerter	Almindelig
Myalgi	
Artralgi	
Muskelspasmer	
<b>Nyrer og urinveje:</b>	
Nedsat nyrefunktion	Almindelig
Nedsat renal creatininclearance	
Forhøjet blod-creatinin	
Nyresvigt	Ikke almindelig
Hæmaturi	
<b>Det reproduktive system og mammae:</b>	
Mandlig infertilitet	Ikke almindelig
<b>Almene symptomer og reaktioner fra administrationsstedet:</b>	
Pyreksi	Meget almindelig
Træthed	
Smerter	Almindelig
Kulderystelser	
Almen utilpashed	
Asteni	
Smerter i brystet	Ikke almindelig

\*Hyppigheden 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 sædvanligvis 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/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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-eksponeringen 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. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

#### 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 bivirkninger. De fleste patienter fik en eller flere af følgende bivirkninger:

*Hæmatologisk toksicitet:* myelosuppression inklusive pancytopeni, knoglemarvsdepression, leukopeni, neutropeni, granulocytopeni

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

Hæmodialyse og hydrering kan være gavnlige 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'-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 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 henholdsvis 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-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 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 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 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 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 (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 transplantat er ækvivalente og forekommer i 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). 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 (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 %.

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

Der blev udført genotypeanalyse på UL54- og UL97-gener stammende fra virus udtaget fra 72 patienter, som opfyldte kriterierne for resistensanalyse: Patienter, som oplevede en positiv belastning (>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 vanganciclovirs 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).

*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 <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	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 <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	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:*

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<sub>max</sub> (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 i steady-state efter intravenøs administration var 0,680  $\pm$  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. Ganciclovirs halveringstid fra valganciclovir er  $4,1 \pm 0,9$  timer hos HIV- og CMV-seropositive patienter. Hos patienter med normal nyrefunktion blev mere end 90% af administreret ganciclovir genfundet uomdannet 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
---------------------------	---------	-----------------------

	≥ 18 år (n=160)	< 4 måneder (n = 14)	4 måneder - ≤ 2 år (n=17)	> 2 - < 12 år (n=21)	≥ 12 - 16 år (n=25)
AUC <sub>(0-24timer)</sub> (µg·t/ml)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
AUC <sub>(0-24timer)</sub> interval	15,4 - 116,1	34 - 124	34 - 152	36 - 108	22-93
C <sub>max</sub> (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 <sub>1/2</sub> (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<sub>(0-12 timer)</sub> var lavere end de gennemsnitlige AUC<sub>(0-12 timer)</sub> værdier fra det første studie. Følgende tabel viser de gennemsnitlige AUC-, C<sub>max</sub>- og t<sub>1/2</sub>-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)	16 mg/kg VAL To gange dagligt (n = 100)
AUC <sub>(0-∞)</sub> (µg·t/mL)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC <sub>(0-12timer)</sub> (µg·t/mL)	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40

<b>C<sub>max</sub> (µg/ml)</b>	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	-
<b>t<sub>1/2</sub> (t)</b>	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0,55	2,98 ± 1,26	2,98 ± 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:

<b>Estimeret kreatinin-clearance (ml/min)</b>	<b>N</b>	<b>Clearance (mL/min) gennemsnit ± SD</b>	<b>AUC<sub>last</sub> (µg·t/mL) gennemsnit ± SD</b>	<b>Halveringstid (timer) gennemsnit ± SD</b>
51-70	6	249 ± 99	49,5 ± 22,4	4,85 ± 1,4
21-50	6	136 ± 64	91,9 ± 43,9	10,2 ± 4,4
11-20	6	45 ± 11	223 ± 46	21,8 ± 5,2
≤10	6	12,8 ± 8	366 ± 66	67,5 ± 34

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 patienter, som får hæmodialyse, anbefales Valcyte pulver til oral opløsning til at give en individuel dosis (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 AUC<sub>0-24t</sub> 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 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 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 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. det påvirker mandlig fertilitet), og at det nedsætter kvindelig 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 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

Pulver til oral opløsning: 3 år.  
Rekonstitueret opløsning: 49 dage. Opbevares i køleskab (2°C-8°C)

#### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

#### **6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Karton, der indeholder en 100 ml ravfarvet glasflaske med et børnesikret polypropylen skruelåg foret med polyethylen, en lavdensitet polyethylen flaskeadapter og en plastpose, der indeholder 2 polypropylen/polyethylen (cylinder/stempel) sprøjter til oralt brug med inddelinger i 0,5 ml (25 mg) op til 10 ml (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.

Pakningsstørrelse: 1 flaske indeholdende 12 g pulver.

#### **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).

Brug af engangshandsker anbefales under rekonstituering og ved aftørring af ydersiden af flasken/hætten og bordet efter rekonstitution.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes 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**  
31. august 2020